

## Международные и отечественные нормативные рекомендации к разработке и регистрации вакцин против COVID-19 в условиях пандемии

А. А. Солдатов<sup>1</sup>, Ж. И. Авдеева<sup>1</sup>, В. П. Бондарев<sup>1</sup>, В. А. Меркулов<sup>1,2</sup>, В. Д. Мосягин<sup>1</sup>, В. Б. Иванов<sup>1</sup>, Д. В. Горенков<sup>1,\*</sup>, Л. М. Хантимирова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

Развитие пандемии COVID-19 инициировало исследования по разработке вакцин против этой коронавирусной инфекции. ВОЗ и национальные регуляторные органы многих стран подготовили руководства, позволяющие ускорить разработку и регистрацию вакцин против COVID-19. Цель работы — анализ международных и отечественных регуляторных рекомендаций к разработке и ускоренной регистрации вакцин для профилактики коронавирусной инфекции COVID-19 в условиях пандемии, а также обобщение предварительных опубликованных результатов первых этапов доклинических и клинических исследований. В работе рассмотрены подходы к процедуре ускоренной регистрации лекарственных средств в условиях пандемии в Российской Федерации, ЕС и США. Представлены регуляторные требования к качеству, доклиническим и клиническим исследованиям вакцин для профилактики COVID-19. Описаны первые результаты разработки вакцин против COVID-19. Показано, что, согласно регуляторным документам указанных стран, возможно ускорение регистрационного процесса за счет сокращения сроков экспертизы качества, эффективности и безопасности вакцины. Также возможна так называемая регистрация на условиях, при этом вакцина может быть зарегистрирована на основании неполных доклинических и клинических исследований при условии, что после регистрации все исследования будут выполнены в полном объеме. Представлены обобщенные результаты клинических исследований вакцин против COVID-19. Единичные опубликованные предварительные результаты первых этапов клинических исследований вакцин против COVID-19 продемонстрировали их хорошую переносимость, безопасность и иммуногенность. При исследовании вакцин на основе аденовируса установлено, что до исследования практически у половины добровольцев определялись высокие титры антител к аденовирусу, что сопровождалось более мягким развитием побочных реакций и низкой иммуногенностью. При этом у лиц старшей возрастной группы (45–60 лет) иммунный ответ был слабее, чем в группе лиц младше 45 лет. Результаты анализа нормативных требований, регламентирующих разработку и регистрацию вакцин против COVID-19 в условиях пандемии, а также международных и национальных нормативных подходов для разработки и регистрации вакцин могут послужить основой при разработке отечественных требований для вакцины против COVID-19 в условиях пандемии.

**Ключевые слова:** пандемия COVID-19; вакцины; вирус SARS-CoV-2; нормативные требования; ускоренная регистрация вакцин; регистрация вакцин против COVID-19

**Для цитирования:** Солдатов АА, Авдеева ЖИ, Бондарев ВП, Меркулов ВА, Мосягин ВД, Иванов ВБ, Горенков ДВ, Хантимирова ЛМ. Международные и отечественные нормативные рекомендации к разработке и регистрации вакцин против COVID-19 в условиях пандемии. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2020;20(4):228–244. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-4-228-244>

\* **Контактное лицо:** Горенков Дмитрий Витальевич; diyarl@ya.ru

## Russian and International Regulatory Recommendations for the Development and Marketing Authorisation of COVID-19 Vaccines in the Context of the Pandemic

A. A. Soldatov<sup>1</sup>, Zh. I. Avdeeva<sup>1</sup>, V. P. Bondarev<sup>1</sup>, V. A. Merkulov<sup>1,2</sup>, V. D. Mosyagin<sup>1</sup>, V. B. Ivanov<sup>1</sup>, D. V. Gorenkov<sup>1,\*</sup>, L. M. Khantimirova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

<sup>2</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

The progress of the COVID-19 pandemic initiated research to develop vaccines against this novel coronavirus infection. The WHO and national regulatory authorities in many countries have elaborated guidelines to speed up the development and authorisation of COVID-19 vaccines. The aim of the study was to analyse international and Russian regulatory recommendations for the development and fast-track approval of COVID-19 vaccines

in the context of the pandemic, as well as to summarise the preliminary published results of the first stages of preclinical and clinical studies. The paper analyses approaches to fast-track approval of medicines in the face of the pandemic in Russia, the European Union, and the United States. It summarises regulatory requirements for the quality of COVID-19 vaccines, as well as for preclinical, and clinical studies. It describes the first results of COVID-19 vaccine development. The analysed regulatory documents allow for accelerated authorisation due to reduction of time spent on evaluation of vaccine quality, safety, and efficacy. Another option is the so-called conditional marketing authorisation when a vaccine is registered based on incomplete preclinical and clinical data provided that all the studies will be completed after the vaccine authorisation. The paper summarises the results of clinical trials of COVID-19 vaccines. The few published preliminary results of the first phases of COVID-19 vaccine clinical trials demonstrate the vaccines' good tolerability, safety, and immunogenicity. Evaluation of adenovirus-based vaccines showed that almost half of the volunteers had high antibody titers to adenovirus before the study, which resulted in milder adverse reactions and low immunogenicity. In addition, the immune response was weaker in the older group of subjects (45–60 years) as compared to the subjects younger than 45 years. The results of the analysis of regulatory requirements for the development and marketing authorisation of COVID-19 vaccines in the context of the pandemic, as well as of national and international regulatory approaches to vaccine development and authorisation can be used as a basis for the development of Russian requirements for COVID-19 vaccines in the context of the pandemic.

**Key words:** COVID-19 pandemic; vaccines; SARS-CoV-2 virus; regulatory requirements; fast-track approval of vaccines; COVID-19 vaccine authorisation

**For citation:** Soldatov AA, Avdeeva Zhl, Bondarev VP, Merkulov VA, Mosyagin VD, Ivanov VB, Gorenkov DV, Khantimirova LM. Russian and international regulatory recommendations for the development and marketing authorisation of COVID-19 vaccines in the context of the pandemic. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2020;20(4):228–244. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-4-228-244>

\* **Corresponding author:** Dmitry V. Gorenkov; [diyarl@ya.ru](mailto:diyarl@ya.ru)

В конце 2019 г. было установлено, что причиной острого тяжелого респираторного синдрома (позднее обозначенного как заболевание COVID-19) является коронавирус, впоследствии получивший название SARS-CoV-2. 11 марта 2020 г. ВОЗ объявила о начале пандемии COVID-19, что инициировало активный поиск эффективных лекарственных средств для борьбы с инфекцией [1]. При этом более чем вековой опыт борьбы с инфекционными заболеваниями показывает, что наиболее эффективным и безопасным методом прекращения и предотвращения эпидемий является вакцинация.

Разработка, контроль качества, проведение доклинических и клинических исследований и процедура регистрации вакцин, как и всех биологических лекарственных препаратов, существенно отличаются от аналогичных процедур для лекарственных препаратов, получаемых на основе химического синтеза. В отличие от последних, вакцины представляют собой белковые и (или) белково-полисахаридные соединения, получаемые с использованием биологических, биотехнологических или генетических методов синтеза целевого антигена. Кроме того, вакцины должны содержать в своем составе вспомогательные вещества, позволяющие поддерживать стабильность (конформационную структуру белковых молекул) действующего вещества. Также в состав вакцин могут быть включены адъюванты для усиления иммунного ответа на антиген. Учитывая данные особенности, для регистрации вакцин требуется проведение обширных доклинических и клинических исследований для подтверждения их эффективности и безопасности.

Многие производители разработали универсальные, так называемые производственные платформы, позволяющие на основе единых технологических подходов создавать антигены для разных вакцин. Однако будет ли созданная на основе уже разработанной производственной платформы вакцина против COVID-19 обладать достаточной эффективностью и безопасностью — заранее спрогнозировать сложно.

Основные проблемы при разработке вакцины против COVID-19 обусловлены, в первую очередь, тем, что в настоящее время имеется недостаточно информации о самом вирусе, патогенезе инфекционного процесса, механизмах развития иммунного ответа и длительности его сохранения, участии в иммунном ответе на вакцину гуморального и клеточного звеньев иммунитета. Несмотря на данные особенности, именно с созданием вакцин против COVID-19 связаны надежды на прекращение пандемии, при этом массовый выпуск вакцины необходимо наладить в очень короткие сроки.

Цель работы — анализ международных и отечественных регуляторных рекомендаций к разработке и ускоренной регистрации вакцин для профилактики коронавирусной инфекции COVID-19 в условиях пандемии, а также обобщение предварительных опубликованных результатов первых этапов доклинических и клинических исследований.

### Документы, регламентирующие процедуры регистрации вакцин против COVID-19 в условиях пандемии

В настоящее время в мире проводится большое количество исследований по разработке вакцин против COVID-19 с использованием различных технологий (РНК-вакцины, ДНК-вакцины, белковые, с использованием наночастиц и адъювантов и др.<sup>1</sup>). Поэтому очень сложно подготовить единые нормативные требования, учитывающие особенности разных видов вакцин.

С учетом сложившейся обстановки ведущие международные и национальные регуляторные системы мира, в первую очередь ВОЗ, ЕМА, FDA и др., провели критический анализ существующих нормативных руководств и рекомендаций и подготовили документы, позволяющие ускорить этапы разработки и регистрации вакцин против COVID-19.

В Российской Федерации в дополнение к уже имеющимся документам принято Постановление Правительства № 441<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

<sup>2</sup> Постановление Правительства Российской Федерации от 03.04.2020 № 441 (ред. от 01.09.2020) «Об особенностях обращения лекарственных препаратов для медицинского применения, которые предназначены для применения в условиях угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайной ситуации и для организации оказания медицинской помощи лицам, пострадавшим в результате чрезвычайных ситуаций, предупреждения чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний, представляющих опасность для окружающих, заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов».

Этим документом утверждены «Особенности обращения лекарственных препаратов для медицинского применения...» (Постановление), позволяющие сократить некоторые этапы разработки и регистрации препаратов (в том числе и вакцин) в условиях пандемии. Следует отметить, что отечественные нормативные требования по принципиальным вопросам не отличаются от национальных рекомендаций других стран и международных организаций.

В Постановлении прежде всего сокращены сроки, установленные для процедуры регистрации Федеральным законом № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», в частности «государственная регистрация лекарственного препарата осуществляется Министерством в срок, не превышающий 20 рабочих дней со дня поступления заявления и документов»<sup>3</sup>. Причем регистрация препаратов, уже одобренных FDA и EMA, осуществляется в течение 5 дней. В экспертном учреждении экспертная оценка качества препарата, его эффективности и безопасности должна проводиться в течение 15 дней.

Некоторые доклинические исследования могут быть сокращены на предрегистрационном этапе и в достаточном объеме выполнены параллельно с клиническими исследованиями<sup>4</sup>. Согласно данному документу, возможна регистрация вакцины на основании неполных клинических исследований на «особых условиях». В данном случае «особые условия» означают возможность проведения поздних фаз клинических исследований в полном объеме в пострегистрационном периоде.

В EMA существуют несколько процедур ускоренного лицензирования лекарственных средств. Для разработки и лицензирования вакцин против COVID-19 наиболее оптимально подходит и рекомендуется EMA программа «Приоритетные лекарственные средства» (PRIME)<sup>5</sup>. Данная программа позволяет лицензировать препараты на основании неполного объема доклинических и клинических исследований, которые должны быть проведены в полном объеме после получения лицензии.

Учитывая активное развитие и социальное значение пандемии COVID-19, несмотря на наличие программы ускоренного лицензирования в рамках EMA, для координации и быстрого реагирования по вопросам нормативных требований в EMA была создана целевая группа — COVID-ETF<sup>6</sup>. Основной целью деятельности COVID-ETF является более быстрое продвижение препаратов и вакцин против COVID-19. Одной из приоритетных задач COVID-ETF является раннее научное консультирование по вопросам разработки вакцин. Подразделениями EMA (Рабочей группой по научным консультациям (SAWP) и Комитетом по лекарственным препаратам (CHMP), в том числе при участии группы COVID-ETF), был разработан документ по ускоренной процедуре экспертизы и регистрации препаратов и вакцин против COVID-19<sup>7</sup>. Документ дополняет другие, уже применяемые нормативные требования.

В документе EMA прописаны следующие процедуры, позволяющие ускорить разработку и лицензирование вакцин: ускоренное и регулярное научное консультирование, консуль-

тирование по вопросам исследований среди детей, непрерывная оценка данных, процедура лицензирования, продление лицензии и показаний к применению, применение лекарственного препарата в неотложных ситуациях и др.<sup>8</sup>

Для ускорения процедуры научного консультирования EMA предложены следующие возможности: для разработчиков не существует заранее установленных сроков подачи заявок на консультирование; научная консультация бесплатна и срок выполнения ответа на письмо заявителя экспертами EMA составляет 20 дней (в обычных условиях срок составляет 40 или 70 дней). Подготовка ответа экспертами EMA на вопросы, касающиеся плана педиатрического исследования, сокращается до 20 дней (в обычных условиях — 120 дней)<sup>9</sup>.

Следует отметить, что ответ экспертов EMA на запрос производителя (то есть научное консультирование) не является предварительной оценкой данных, а скорее помогает при планировании дальнейших исследований.

В чрезвычайных ситуациях EMA может дать разрешение на так называемую процедуру непрерывной оценки данных (rolling review) до официальной заявки на регистрацию. Данная процедура позволяет экспертам EMA проводить оценку (экспертизу) данных по мере их готовности. Это позволяет значительно ускорить подготовку окончательного заключения для выдачи лицензии на продажу препарата. Данная процедура может быть инициирована только группой COVID-ETF. Заявитель направляет готовые материалы в формате общего технического документа (OTD).

Если заявитель не использовал процедуру непрерывной оценки данных, то он подает заявку на лицензирование препарата, но срок рассмотрения заявки сокращается с 210 до 150 дней. Причем специалисты EMA могут (если это возможно) провести экспертизу представленных для лицензирования материалов в еще более короткий срок<sup>10</sup>.

В FDA, как и в EMA, разработано несколько процедур ускоренной регистрации лекарственных средств в особых ситуациях. Если доклинические и клинические исследования при разработке вакцины против COVID-19 выполнены в неполном объеме, то FDA рекомендует лицензировать вакцину по процедуре «Регистрация лекарственных препаратов и медицинских изделий в условиях чрезвычайной ситуации и связанные с регистрацией регуляторные органы» (Emergency use authorization of medical products and related authorities, процедура EUA)<sup>11</sup>. Процедура лицензирования EUA в условиях чрезвычайной ситуации позволяет получить лицензию с ограниченным сроком действия (например, на 1 год). Если в течение года действия лицензии EUA заявителем представлены все результаты исследований в полном объеме, то он может получить обычную лицензию на производство и продажу биологического препарата (BLA). Если в течение года по обоснованным обстоятельствам заявитель не смог в полном объеме собрать необходимый материал, лицензия EUA может быть продлена еще на определенное время.

<sup>3</sup> Там же.

<sup>4</sup> Там же.

<sup>5</sup> European Medicines Agency Guidance for applicants seeking access to PRIME scheme (EMA/191104/2015). EMA; 2018.

<sup>6</sup> Mandate, objectives and rules of procedure of the COVID-19 EMA pandemic Task Force (COVID-ETF) (EMA/166423/2020). EMA; 2020.

<sup>7</sup> EMA initiatives for acceleration of development support and evaluation procedures for COVID-19 treatments and vaccines (EMA/213341/2020). EMA; 2020. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-initiatives-acceleration-development-support-evaluation-procedures-covid-19-treatments-vaccines\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-initiatives-acceleration-development-support-evaluation-procedures-covid-19-treatments-vaccines_en.pdf)

<sup>8</sup> Там же.

<sup>9</sup> Там же.

<sup>10</sup> Там же.

<sup>11</sup> Emergency use authorization of medical products and related authorities. Guidance for industry and other stakeholders. FDA; 2017. <https://www.fda.gov/media/97321/download>

### Международные требования к вакцинам против COVID-19, разрабатываемым и применяемым в условиях пандемии

Для стран ЕС и большинства стран мира (за исключением США и стран, которые взяли за основу принципы FDA), основными документами, регламентирующими доклинические (включая вопросы качества и производства) и клинические исследования новых вакцин, являются два документа ВОЗ: «Руководство по проведению доклинической оценки вакцин» и «Руководство по клинической оценке вакцин: регуляторные ожидания»<sup>12</sup>. Учитывая тот факт, что эффективность вакцин оценить достаточно сложно (например, если вакцина разрабатывается не в эндемическом очаге инфекции), больше внимания в данных рекомендациях уделено оценке безопасности. Данные документы касаются общих вопросов разработки безопасных и эффективных препаратов. Более подробные рекомендации, посвященные вопросам безопасности и эффективности, прописаны в отдельных документах ВОЗ для разработки конкретных вакцин (например, против полиомиелита, гриппа, лихорадки Эбола и др.).

С самого начала появления информации о первых выявленных случаях COVID-19 ВОЗ проводила активную работу по предупреждению распространения инфекции в мире, а затем по борьбе с пандемией. Одной из основных задач деятельности ВОЗ является гармонизация для всех стран подходов, касающихся производства, доклинических и клинических исследований и условий регистрации лекарственных средств. Учитывая особенности возбудителя COVID-19 и эпидемического процесса, после ряда консультаций с ведущими специалистами мира, в апреле 2020 г. ВОЗ были подготовлены общие требования к вакцине против COVID-19 (целевой профиль) (WHO Target Product Profiles for COVID-19 Vaccines)<sup>13</sup> (табл. 1). В мире постоянно появляются новые виды разрабатываемых вирусных вакцин (векторные, ДНК-вакцины, РНК-вакцины, с использованием адъювантов и наночастиц и др.), поэтому в документе указаны общие требования к параметрам, характеризующим профиль вакцины против COVID-19 при применении в период эпидемии и неэпидемический период.

### Регламентирование качества вакцин против COVID-19

В регистрационном досье вакцины против COVID-19, как и для любой другой вакцины, должны быть представлены в полном объеме характеристика физико-химических свойств вакцины и методы контроля качества, которые должны соответствовать нормативным требованиям, предъявляемым к вакцинам. При этом необходимо надлежащим образом охарактеризовать не только сам препарат, но и производственный процесс его получения, с указанием и характеристикой критических точек производства, представить материалы валидации этапов производственного процесса и методов контроля качества. Производственный процесс получения вакцины должен осуществляться в соответствии с действующими стандартами надлежащей производственной практики (GMP).

Основные общие рекомендации, касающиеся вопросов производства и оценки качества вакцин, описаны в документе ВОЗ «Руководство по проведению доклинической оценки вакцин»<sup>14</sup>. Учитывая сложность и особенности разработки биологических препаратов, ВОЗ был подготовлен ряд документов по некоторым конкретным вопросам качества и производства, например стабильности вакцин, особенностям вакцин на основе ДНК и др. Нормативные документы ВОЗ, касающиеся вопросов производства и оценки качества, которые могут использоваться при разработке вакцин против COVID-19, указаны на рисунке 1. При этом при разработке вакцин против COVID-19 может быть полезна информация, представленная в рекомендациях для оценки качества, безопасности и эффективности вакцин, например, вакцин против вируса Эбола и других вакцин (рис. 1). Следует отметить, что развитие пандемии инициировало пересмотр некоторых документов ВОЗ, например в настоящее время уже подготовлен обновленный проект руководства по обеспечению качества, безопасности и эффективности ДНК-вакцин<sup>15</sup>.

Основные требования, касающиеся физико-химических и биологических свойств (качества) вакцин, представлены в фармастатях (монографиях) национальных и международных фармакопей. Для более быстрой разработки вакцин против COVID-19 некоторые национальные и международные фармакопейные комитеты сделали доступными (бесплатными) на период пандемии, вызванной COVID-19, последние редакции фармакопей (в частности, Европейской и Британской)<sup>16</sup>. Кроме того, сотрудники данных фармакопейных комитетов подготовили указания, которые позволяют значительно облегчить поиск необходимой информации в фармакопее. В частности, в Европейской фармакопее специально для заинтересованных лиц, занимающихся разработкой вакцин против COVID-19, составлена сводная таблица с перечнем фармакопейных статей, с информацией о типах вакцин или соответствующих вакцинных платформах (например, живая аттенуированная вирусная вакцина, рекомбинантные вакцины с вирусным вектором). Причем список монографий не является исчерпывающим и регулярно пересматривается и обновляется по мере появления новой информации.

Крайне сложно на этапе оценки/характеристики физико-химических и биологических свойств (качества) сократить сроки разработки вакцины, однако это возможно при использовании универсальной платформы для получения вакцин. Разработка вакцины против COVID-19 может быть ускорена на основе информации (результатов исследований), полученных при разработке других зарегистрированных вакцин на той же технологической платформе. Аналогичным образом, если планируется выпускать препарат на производственной платформе, на которой уже освоен выпуск зарегистрированных вакцин, то соответствующие данные, полученные для этих вакцин, при должном обосновании могут быть использованы для характеристики отдельных этапов производства и методов контроля<sup>17</sup>. В подобных ситуациях для разработки новой вакцины может

<sup>12</sup> WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. WHO Technical Report Series, No. 927, 2005.

Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations. Replacement of Annex 1 of WHO Technical Report Series, No. 924. WHO Technical Report Series, No. 1004, 2017.

<sup>13</sup> WHO target product profiles for COVID-19 vaccines. <https://www.who.int/publications/m/item/who-target-product-profiles-for-covid-19-vaccines>

<sup>14</sup> WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. WHO Technical Report Series, No. 927, 2005.

<sup>15</sup> Guidelines for assuring the quality, safety, and efficacy of plasmid DNA vaccines. Proposed revision of Annex 1 of WHO Technical Report Series, No. 941. Post ECBS version/1 September 2020. Expert committee on biological standardization. WHO; 2020. <https://www.who.int/publications/m/item/DNA-post-ECBS-1-sept-2020>

<sup>16</sup> Vaccines against COVID-19. EDQM provides COVID-19 vaccine developers with free access to quality standards applicable in Europe. Swissmedic; 2020. [https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/news/coronavirus-covid-19/impfstoffe\\_covid-19.html](https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/news/coronavirus-covid-19/impfstoffe_covid-19.html)

<sup>17</sup> Development and licensure of vaccines to prevent COVID-19. Guidance for industry (FDA-2020-D-1137). CBER/FDA; 2020. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/development-and-licensure-vaccines-prevent-covid-19>

**Таблица 1.** Целевой профиль вакцины против COVID-19 для активной иммунизации в период эпидемии и для долгосрочной профилактики лиц, подверженных высокому постоянному риску заражения COVID-19<sup>18</sup>  
**Table 1.** Target profile of COVID-19 vaccine for active immunisation during an epidemic and for long-term protection of those at high ongoing risk of COVID-19<sup>18</sup>

Параметры Vaccine characteristic	Варианты рекомендаций Recommendations	
	оптимальный preferred	критический или минимально допустимый critical or minimal
<b>Показания к применению</b> Indication for use	<i>В период эпидемии:</i> для активной иммунизации лиц из групп риска, в эпидемическом очаге с целью профилактики COVID-19. <i>Долгосрочно:</i> для активной иммунизации лиц из групп риска <i>Outbreak:</i> for active immunisation of persons at high risk in the area of an on-going outbreak for the prevention of COVID-19. <i>Long-term:</i> for active immunisation of at-risk persons to prevent COVID-19	<i>В период эпидемии:</i> для активной иммунизации лиц из групп риска, в эпидемическом очаге с целью профилактики COVID-19. <i>Долгосрочно:</i> для активной иммунизации лиц из групп риска <i>Outbreak:</i> for active immunisation of persons at high risk in the area of an on-going outbreak for the prevention of COVID-19. <i>Long-term:</i> for active immunisation of at-risk persons to prevent COVID-19
<b>Противопоказания</b> Contraindication	Не имеются None	Приемлемы отдельные противопоказания (например, для лиц с ослабленным иммунитетом) Some contraindications (e.g., immunocompromised) may be acceptable
<b>Целевая популяция</b> Target population	Все возрастные группы, беременные и кормящие женщины All ages. Suitable for administration to pregnant and lactating women	Взрослые, в том числе пожилые Adults, including elderly
<b>Безопасность, реактогенность</b> Safety, reactogenicity	Допустимы только легкие, преходящие нежелательные явления (НЯ), связанные с вакцинацией. Недопустимы серьезные НЯ Only mild, transient adverse events (AEs) related to vaccination are acceptable. No serious AEs are acceptable	<i>В период эпидемии:</i> безопасность и реактогенность вакцины превышают риски по безопасности <sup>a</sup> . <i>Долгосрочно:</i> только легкие, преходящие НЯ <i>Outbreak:</i> safety and reactogenicity whereby vaccine benefits outweigh safety risks <sup>a</sup> . <i>Long-term:</i> only mild, transient AEs
<b>Эффективность</b> Efficacy	Эффективность не менее 70% (стойкие результаты в популяции пожилых лиц), при этом нижняя граница доверительного интервала может быть ниже <sup>b</sup> . <i>В период эпидемии:</i> быстрое формирование защитного иммунитета (менее 2 недель). <i>Долгосрочно:</i> быстрое (менее 2 недель) формирование защитного иммунитета не требуется At least 70% efficacy (with consistent results in the elderly), and the lower confidence limit of the efficacy estimate could be lower <sup>b</sup> . <i>Outbreak:</i> rapid onset of protection (less than 2 weeks). <i>Long-term:</i> rapid onset of protection (less than 2 weeks) is not required	Четкая демонстрация эффективности (в популяции), в идеале на уровне 50%, при этом нижняя граница доверительного интервала может быть ниже <sup>b</sup> . Если регистрация осуществляется на основании неполных данных эффективности, данные должны быть получены в пострегистрационном периоде Clear demonstration of efficacy (on population basis) ideally with 50% point estimate, and the lower confidence limit of the efficacy estimate could be lower <sup>b</sup> . If regulatory authorisation is provided with incomplete efficacy data, the data are to be generated during use
<b>Режим дозирования</b> Dose regimen	<i>В период эпидемии:</i> крайне предпочтительно одноразовое введение; если на текущий момент реализуемо только двукратное введение, то оно возможно. <i>Долгосрочно:</i> предпочтительна более низкая частота (ежегодно или реже) бустерных введений <i>Outbreak:</i> strong preference for single-dose, but if 2-dose regimen is the only one feasible, it is also acceptable. <i>Long-term:</i> lower frequency (yearly or less) of booster doses is preferred	<i>В период эпидемии:</i> допустимо не более чем двукратное введение. <i>Долгосрочно:</i> разрешены бустерные введения <i>Outbreak:</i> no more than 2-dose regimen. <i>Long-term:</i> booster doses are permitted
<b>Длительность защиты</b> Durability of protection	Не менее 1 года At least 1 year	Не менее 6 месяцев <sup>c</sup> At least 6 months <sup>c</sup>
<b>Путь введения</b> Route of administration	<i>В период эпидемии:</i> предпочтительно непарентеральное введение с целью ускорения процесса введения и устранения возможных логистических проблем. <i>Долгосрочно:</i> допустим любой путь введения <i>Outbreak:</i> Non-parenteral is preferred for ease of rapid administration and other logistical issues. <i>Long-term:</i> any route of administration is acceptable	Допустим любой путь введения при условии безопасности и эффективности вакцины Any route of administration is acceptable, if the vaccine is safe and effective

<sup>18</sup> WHO target product profiles for COVID-19 vaccines. <https://www.who.int/publications/m/item/who-target-product-profiles-for-covid-19-vaccines>

Параметры Vaccine characteristic	Варианты рекомендаций Recommendations	
	оптимальный preferred	критический или минимально допустимый critical or minimal
<b>Стабильность вакцин и хранение</b> Vaccine stability and storage	Крайне предпочтительны положительная температура хранения и высокая термостабильность, что позволит значительно расширить доступность вакцины для населения. Возможность и намерение производителя использовать термоиндикатор на первичной упаковке препарата Higher storage temperatures and higher thermostability will greatly enhance vaccine distribution and availability, and are thus strongly preferred. Vaccine vial monitor (VVM): proof of feasibility and intent to apply a VVM to the primary container	<i>В период эпидемии:</i> срок годности не менее 12 месяцев при температуре минус (60–70) °C <sup>d</sup> и подтверждение стабильности не менее чем в течение 2 недель при 2–8 °C. <i>Долгосрочно:</i> хранение при температуре минус 20 °C или выше. Возможность и намерение производителя использовать термоиндикатор на первичной упаковке препарата <i>Outbreak:</i> shelf life of at least 12 months as low as (60–70) °C <sup>d</sup> , and demonstration of at least 2-week stability at 2–8 °C. <i>Long-term:</i> storage at –20 °C or higher. Proof of feasibility and intent to apply a VVM to the primary container
<b>Совместимость с другими вакцинами</b> Co-administration with other vaccines	<i>В период эпидемии:</i> несовместима с другими вакцинами. <i>Долгосрочно:</i> предпочтительна возможность совместимости с другими вакцинами (например, от гриппа, полиомиелита, кори, пневмококковой) <i>Outbreak:</i> stand-alone product <i>Long-term:</i> potential for co-administration with other vaccines (e.g., influenza, polio, measles, pneumococcal) is preferred	Несовместима с другими вакцинами Stand-alone product
<b>Форма выпуска</b> Presentation	<i>В период эпидемии:</i> предпочтительна многодозовая упаковка для облегчения применения во время кампании по вакцинации. <i>Долгосрочно:</i> допустимы многодозовые или однодозовые упаковки. Максимальный объем для парентерального введения — 0,5 мл <i>Outbreak:</i> availability of multi-dose presentation is generally preferred for use in campaigns. <i>Long-term:</i> mono-dose or multi-dose presentations are acceptable. Maximum parenteral dose volume: 0.5 mL	Допустимы многодозовые или однодозовые упаковки. Максимальный объем для парентерального введения — 1,0 мл Mono-dose or multi-dose presentations are acceptable. Maximum parenteral dose volume: 1.0 mL

<sup>a</sup> Соотношение «польза–риск» может зависеть от многих факторов (в первую очередь от возраста вакцинируемых и др.), при этом необходимо учитывать возможность эффекта усиления заболевания.

<sup>b</sup> В качестве конечных точек могут использоваться выявленные случаи заболевания, тяжелые формы болезни, выявленные случаи вирусывыделения и случаи передачи инфекции.

<sup>c</sup> Если длительность защиты не может быть продемонстрирована на ранних фазах клинических исследований, она может быть подтверждена на последующих этапах клинических исследований, а также предоставлением дополнительных данных доклинических исследований и т. д.

<sup>d</sup> Необходимость хранения лекарственного средства при температуре ниже минус 20 °C потребует дополнительной инфраструктуры и может затруднить транспортирование и дистрибуцию вакцины.

<sup>e</sup> Benefit/risk may depend on many factors (primarily, on age). Benefit/risk assessment should take potential for enhanced disease into account.

<sup>f</sup> Endpoint may be assessed versus disease, severe disease, and shedding/transmission.

<sup>g</sup> If the durability of protection cannot be demonstrated in initial phases of clinical studies, it could be supported by follow-on studies, additional preclinical data, etc.

<sup>d</sup> Storage at temperatures below –20 °C would require additional infrastructure and may impede transportation and distribution of vaccine.

быть использована только та информация, которая была получена ранее при разработке зарегистрированной вакцины на основании результатов полной стандартной оценки эффективности и безопасности.

### Доклинические исследования вакцин против COVID-19

Основной целью доклинических исследований вакцины против COVID-19 является оценка безопасности и иммуногенности вакцины *in vitro* и *in vivo* методами, в процессе которых необходимо определить дозу вакцины для первого применения у человека, путь введения и схему введения для обоснования разрешения на проведение клинических исследований. Объем и программа клинических исследований зависят в первую очередь от особенности вакцины и информации об основных

свойствах аналогичных вакцин. Для получения разрешения на проведение клинических исследований необходимо представить результаты доклинических исследований острой и хронической токсичности, реактогенности и местной переносимости в соответствии с требованиями надлежащей лабораторной практики (GLP)<sup>19</sup>.

Вне зависимости от того, для профилактики какой инфекции разрабатывается вакцина, ко всем новым вакцинам предъявляются единые требования, касающиеся объема и программы доклинических исследований вакцин. В большинстве стран мира основным общим документом, регламентирующим разработку и оценку качества вакцин, является «Руководство по проведению доклинической оценки вакцин», подготовленное ВОЗ<sup>20</sup>. Более подробное описание

<sup>19</sup> Guidance on clinical trial management during the COVID-19 pandemic. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-clinical-practice#guidance-on-clinical-trial-management-during-the-covid-19-pandemic-section>

OECD Principles of Good Laboratory Practice (as revised in 1997). OECD series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring. Number 1 (ENV/MC/CHEM(98)17). OECD; 1998. [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/mc/chem\(98\)17&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/mc/chem(98)17&doclanguage=en)

<sup>20</sup> WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. WHO Technical Report Series, No. 927, 2005.

<b>Документы, посвященные общим вопросам</b> Documents covering general issues	Annex 1. WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. WHO Technical Report Series, No. 927, 2005
	Annex 3. Guidelines on stability evaluation of vaccines. WHO Technical Report Series, No. 962, 2011
	Annex 2. Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines. WHO Technical Report Series, No. 987, 2014
	Annex 2. WHO good manufacturing practices for biological products. Replacement of Annex 1 of WHO Technical Report Series, No. 822. WHO Technical Report Series, No. 999, 2016
	Annex 2. Guidelines for independent lot release of vaccines by regulatory authorities. WHO Technical Report Series, No. 978, 2013
	Annex 9. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations. Replacement of Annex 1 of WHO Technical Report Series, No. 924. WHO Technical Report Series, No. 1004, 2017
<b>Документы, посвященные определенным видам вакцин или технологиям</b> Documents covering specific types of vaccines or technologies	Annex 3. Recommendations for the evaluation of animal cell cultures as substrates for the manufacture of biological medicinal products and for the characterization of cell banks. Replacement of Annex 1 of WHO Technical Report Series, No. 878. WHO Technical Report Series, No. 978, 2013
	Annex 1. Guidelines for assuring the quality and nonclinical safety evaluation of DNA vaccines. WHO Technical Report Series, No. 941, 2007
<b>Документы, посвященные конкретным вакцинам</b> Documents covering specific vaccines	Annex 4. Guidelines on the quality, safety and efficacy of biotherapeutic protein products prepared by recombinant DNA technology. Replacement of Annex 3 of WHO Technical Report Series, No. 814. WHO Technical Report Series, No. 987, 2014
	Annex 2. Guidelines on the quality, safety and efficacy of Ebola vaccines. WHO Technical Report Series, No. 1011, 2018
	Guidelines on the quality, safety and efficacy of respiratory syncytial virus vaccines. WHO, 2019 (Post ECBS Version / 11 November 2019)
	Annex 2. Guidelines on regulatory preparedness for human pandemic influenza vaccines (Adopted 2007). WHO Technical Report Series, No. 963, 2011
	Annex 7. Guidelines on regulatory preparedness for provision of marketing authorization of human pandemic influenza vaccines in non-vaccine-producing countries. WHO Technical Report Series, No. 1004, 2017
	Annex 3. Guidelines to assure the quality, safety and efficacy of live attenuated rotavirus vaccines (oral). WHO Technical Report Series, No. 941, 2007
	Annex 5. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of live attenuated yellow fever vaccines. Replacement of Annex 2 of WHO Technical Report Series, No. 872 and of the Amendment to that annex in WHO Technical Report Series, No. 964, 2012. WHO Technical Report Series, No. 978, 2013
	Annex 2. Guidelines on the quality, safety and efficacy of dengue tetravalent vaccines (live, attenuated). Replacement of Annex 1 of WHO Technical Report Series, No. 932. WHO Technical Report Series, No. 979, 2013
Annex 7. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of Japanese encephalitis vaccines (live, attenuated) for human use. Replacement of Annex 3 of WHO Technical Report Series, No. 910. WHO Technical Report Series, No. 980, 2014	

**Рис. 1.** Нормативные рекомендации, которые могут быть использованы при разработке вакцин против COVID-19.  
**Fig. 1.** Regulatory guidelines that can be used in the development of COVID-19 vaccines.

особенностей доклинических исследований вакцин против COVID-19 содержится в рекомендациях FDA Development and licensure of vaccines to prevent COVID-19<sup>21</sup>. Данные рекомендации были опубликованы в июне 2020 г. с целью помочь разработчикам в создании вакцин против нового коронавируса в условиях пандемии COVID-19. В документе большое внимание уделено вопросам доклинических исследований. С целью ускорения процесса для получения разрешения на клиническое исследование вакцины (в случае использования производственной платформы, на которой уже выпускаются зарегистрированные вакцины) разработчик может представить результаты ограниченных доклинических исследований, при этом обязательно должны быть представлены исследования острой токсичности. В данном случае для обоснования безопасности вакцины против COVID-19 с целью получения разрешения на проведение клинических исследований могут быть использованы результаты изучения других вакцин (полученных на данной платформе), например характеристики

препарата и оценка токсичности (изучение токсичности при повторном введении, изучение биораспределения и др.).

Если в исследованиях аналогичных вакцин получены результаты, которые не могут достоверно охарактеризовать свойства разрабатываемой вакцины, то это может потребовать проведения дополнительных исследований. Согласно руководству FDA, дополнительные доклинические исследования могут проводиться параллельно с клиническими исследованиями. При этом разработчик должен в срок не позднее 120 дней от начала клинического исследования представить окончательные результаты соответствующих доклинических исследований. До начала клинических исследований разработчикам рекомендуется проведение исследований онтогенетической и репродуктивной токсичности (developmental and reproductive toxicity, DART). Но в качестве альтернативы разработчики могут представить имеющиеся данные исследований DART с аналогичным продуктом, полученные с использованием сопоставимой технологии/платформы<sup>22</sup>.

<sup>21</sup> Development and licensure of vaccines to prevent COVID-19. Guidance for industry (FDA-2020-D-1137). CBER/FDA; 2020. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/development-and-licensure-vaccines-prevent-covid-19>

<sup>22</sup> Там же.

В соответствии с руководством FDA при разработке принципиально новой вакцины и отсутствии данных о ее биологическом распределении требуется изучение биораспределения на животных. Данные исследования следует проводить, если существует вероятность изменения механизма инфицирования и тканевого тропизма или если используется новый способ введения и новый состав препарата<sup>23</sup>.

Требования для изучения иммуногенности кандидатов в вакцины против COVID-19 на этапе доклинических исследований те же самые, что и для всех других вирусных вакцин. Исследования должны быть проведены на релевантных видах животных (реагирующих на выбранный антиген вакцины против COVID-19). Выбор необходимых для исследования иммунологических показателей осуществляется с учетом особенности вакцины и предполагаемого механизма действия. Исследования должны включать количественную оценку показателей гуморального и клеточного иммунного ответа и характеристику их функциональной активности для каждого из включенных (в вакцину) антигенов COVID-19. Функциональную активность антител следует оценивать *in vitro* в реакции нейтрализации с использованием вируса дикого типа или вируса псевдовируса. Используемые методы исследования иммуногенности должны быть обоснованы.

На данный момент одна из основных проблем при проведении доклинических исследований вакцины против COVID-19 связана с теоретически возможным риском усиления развития респираторного заболевания (ERD), связанного с вакциной против COVID-19. Данная озабоченность основана на результатах доклинических исследований кандидатов в вакцины для лечения инфекций, вызванных коронарными вирусами SARS-CoV и MERS-CoV. Животным вводили вакцины против SARS-CoV и MERS-CoV, а затем инфицировали их вирусами дикого типа. У животных было зарегистрировано развитие иммунопатологической реакции в легких по типу гиперчувствительности Th2-типа, проявления которой имеют очень высокое сходство с ERD. Подобные реакции наблюдали у младенцев, вакцинированных вакциной против инактивированного формалином респираторно-синцитиального вируса (RSV) и затем естественно инфицированных RSV, а также в исследованиях на животных, иммунизированных аналогичной вакциной, которым впоследствии был введен вирус RSV<sup>24</sup>.

В настоящее время информация о механизмах развития инфекции, последствиях инфекционного процесса и потенциальном риске развития ERD ограничена. Кроме того, сложно сделать вывод о значимости экстраполяции информации на человека, полученной в исследовании на животных. Тем не менее исследования на животных моделях (например, на грызунах и приматах) считаются необходимыми для изучения потенциала ERD, связанного с вакцинами. При проведении данных исследований необходимо использовать иммунные маркеры ERD процесса, характеризующие функциональные свойства иммунных ответов, гуморальный (нейтрализующие антитела) ответ и оценку баланса Th1/Th2 у животных, вакцинированных клинически значимыми дозами кандидатной вакцины против COVID-19.

<sup>23</sup> Там же.

<sup>24</sup> Там же.

<sup>25</sup> Annex 9. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations. Replacement of Annex 1 of WHO Technical Report Series, No. 924. WHO Technical Report Series, No. 1004, 2017. [https://www.who.int/biologicals/expert\\_committee/WHO\\_TRS\\_1004\\_web\\_Annex\\_9.pdf?ua=1](https://www.who.int/biologicals/expert_committee/WHO_TRS_1004_web_Annex_9.pdf?ua=1)

<sup>26</sup> Development and licensure of vaccines to prevent COVID-19. Guidance for industry (FDA-2020-D-1137). CBER/FDA; 2020. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/development-and-licensure-vaccines-prevent-covid-19>

<sup>27</sup> Development and licensure of vaccines to prevent COVID-19. Guidance for industry (FDA-2020-D-1137). CBER/FDA; 2020. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/development-and-licensure-vaccines-prevent-covid-19>

Emergency use authorization for vaccines to prevent COVID-19. Guidance for Industry. October 2020. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/emergency-use-authorization-vaccines-prevent-covid-19>

<sup>28</sup> Development and licensure of vaccines to prevent COVID-19. Guidance for industry (FDA-2020-D-1137). CBER/FDA; 2020. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/development-and-licensure-vaccines-prevent-covid-19>

E6(R2) Good clinical practice: integrated addendum to ICH E6(R1). Guidance for Industry. <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>

## Клинические исследования вакцин против COVID-19

Основным документом, регламентирующим проведение клинических исследований вакцин против COVID-19, для большинства стран является руководство Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations, подготовленное ВОЗ, последняя редакция которого опубликована в 2017 г.<sup>25</sup> В руководство FDA по разработке и лицензированию вакцин против COVID-19 включен раздел, посвященный клиническим исследованиям<sup>26</sup>.

В обычных условиях (без эпидемии) оценка эффективности вакцин проводится с учетом механизма действия вакцины. В настоящее время механизмы иммунного ответа на введение вакцины против COVID-19 еще мало изучены и отсутствуют обоснованные и общепринятые суррогатные конечные точки эффективности вакцины против COVID-19, которые могли бы с достаточной вероятностью предсказать клинический эффект от вакцинации. Поэтому основным подходом для демонстрации эффективности вакцины против COVID-19 является прямое доказательство способности вакцины предотвращать развитие инфекционного процесса.

Согласно стандартному подходу (в условиях без эпидемии), на первых фазах (I и II фаза) клинических исследований вакцины необходимо продемонстрировать переносимость и безопасность вакцины и обосновывать дозу препарата. Для этого обычно бывает достаточно включение в исследование около 100 добровольцев. На поздних этапах клинических исследований (III фаза) проводится оценка (подтверждение) эффективности и безопасности вакцины, и для доказательства безопасности вакцины выборка должна включать не менее 3000 добровольцев. Причем для оценки эффективности и безопасности вакцин очень важны исследования эффективности и безопасности в специальных группах пациентов (пожилые, дети, лица с хроническими заболеваниями, иммунокомпрометированные лица, беременные и др.).

В условиях пандемии допускается обоснованное сокращение некоторых этапов клинического исследования эффективности и безопасности для регистрации вакцины. Если будет научно определен такой уровень иммунного ответа на введение вакцины, на основании которого можно будет с достоверной вероятностью предсказать протективность в отношении COVID-19, то возможно проведение клинических исследований на малой выборке добровольцев (без исследований в особых группах пациентов) с использованием данного суррогатного маркера эффективности (иммуногенности вакцины) для регистрации вакцины. Представляется обоснованным, что такая вакцина может быть зарегистрирована только на особых условиях и на определенное время. Разработчик должен в пострегистрационном периоде провести исследования, которые позволят в полном объеме достоверно охарактеризовать эффективность и безопасность вакцины<sup>27</sup>.

Несмотря на наличие пандемии, клинические исследования должны проводиться с соблюдением правил надлежащей клинической практики (GCP)<sup>28</sup>. Частично указания по прове-

дению клинических исследований в условиях пандемии отражены в специальных рекомендациях, например в руководстве Guidance on conduct of clinical trials of medical products during COVID-19 public health emergency, Guidance for industry, investigators, and institutional review boards<sup>29</sup> или руководстве Guidance on the management of clinical trials during the COVID-19 (coronavirus) pandemic<sup>30</sup>, подготовленных FDA и EMA.

Сократить сроки клинических исследований, необходимых для регистрации, позволяет адаптивный (гибкий) дизайн, который представляет собой такой дизайн клинического исследования, в котором заранее запланирована возможность изменения одного (или более) аспектов исследования на основании промежуточного анализа данных. Подобное изменение дизайна должно быть заранее описано в протоколе исследования. Использование адаптивного дизайна, помимо сокращения длительности клинического исследования, позволяет уменьшить объем выборки. Однако при этом возрастает вероятность получения ложных результатов. Основными рисками при использовании адаптивного дизайна могут быть: ложные выводы промежуточного анализа (так как ограничено количество данных), субъективные и (или) системные ошибки, повышение вероятности ошибки при дальнейшем исследовании, повышение вероятности ошибки I рода, снижение мощности исследования и, в случае коррекции ошибки, увеличение размера выборки. Адаптивный дизайн представляет собой очень тонкий механизм с высокой вероятностью развития ошибки, и его применение может быть ограниченным в случае клинических исследований некоторых групп препаратов, например вакцин.

Авторы отдельных научных работ рассматривают адаптивный дизайн как инновационный подход в области клинических исследований<sup>31</sup>. В то же время мнение регуляторных органов по вопросам достоверности при применении адаптивного дизайна окончательно не сформировано, отсутствуют утвержденные нормативные документы, подробно регламентирующие проведение подобных исследований. По данному вопросу опубликовано только два документа:

- в 2007 г. EMA опубликовало свое представление об адаптивном дизайне (Reflection paper on methodological issues in confirmatory clinical trials planned with an adaptive design), которое не является нормативным документом<sup>32</sup>;

- в 2010 г. FDA был подготовлен проект (draft) руководства Adaptive design clinical trials for drugs and biologics. Guidance for Industry, которое было утверждено в 2019<sup>33</sup>. В указанном документе рекомендуется крайне осторожно подходить к использованию данного вида дизайна. Так, указано, что он мало подходит для клинических исследований вакцинных препаратов, поскольку для оценки эффективности и безопасности вакцин требуется исследование в большой популяции. Использование

данного дизайна для клинических исследований возможно на поздних фазах клинических исследований (например, оценка эффективности и безопасности в разных группах (когортах)).

На первых фазах клинических исследований вакцины против COVID-19 (оценка переносимости, безопасности, обоснование дозы) в исследование могут быть включены только здоровые добровольцы не старше 55 лет с низким риском развития тяжелой клинической формы COVID-19. При планировании исследований ранних фаз клинических исследований для обоснования критериев невключения в исследование рекомендуется использовать официальные интернет-сайты, на которых содержатся результаты мониторинга эпидемии, содержащие клинические аспекты заболевания. Данная информация позволит обосновать критерии для групп риска развития COVID-19. Например, на сайте Центров по контролю и профилактике заболеваний США указаны следующие заболевания и состояния, которые являются риском развития тяжелых форм инфекции: бронхиальная астма (от средней до тяжелой степени), цереброваскулярные заболевания, кистозный фиброз, гипертония или высокое кровяное давление, состояния с ослабленным иммунитетом (пересадка костного мозга, иммунодефициты, СПИД, использование кортикостероидов или других лекарственных средств, провоцирующих развитие иммунодефицитных состояний), неврологические состояния (такие, как деменция), заболевания печени, беременность, фиброз легких (с повреждением или рубцеванием тканей легких), курение, талассемия и сахарный диабет первого типа<sup>34</sup>. Также на первых этапах в исследование не могут быть включены лица с высоким риском заражения COVID-19 (например, медицинские работники).

В клинические исследования на ранних фазах могут быть включены лица старше 55 лет без заболеваний и состояний, относящихся к факторам риска при COVID-19. Но они вводятся в исследование не ранее чем через 7 дней после однократной иммунизации здоровых лиц в возрасте до 55 лет.

FDA рекомендует включать в исследование лиц, у которых зарегистрировано бессимптомное (до исследования) течение COVID-19. При массовой вакцинации выявление лиц, которые бессимптомно перенесли COVID-19, было бы экономически нецелесообразно, а также замедлило бы темпы иммунизации, поэтому в руководстве FDA также рекомендуется включение в исследование лиц, у которых до исследования клинически или лабораторно установлено бессимптомное течение инфекции. При этом лица с COVID-19 в острой форме или другими острыми инфекционными заболеваниями не могут быть включены в исследование<sup>35</sup>.

Одной из основных конечных точек изучения эффективности вакцины против COVID-19 является лабораторное подтверждение наличия SARS-CoV-2 инфекции, в том числе и бессимптомных форм COVID-19. Для выявления острых форм может быть использован метод ПЦР. Показателем на-

<sup>29</sup> Guidance on conduct of clinical trials of medical products during COVID-19 public health emergency. Guidance for industry, investigators, and institutional review boards (FDA-2020-D-1106). CBER/FDA, CDRH/FDA, CDER/FDA; 2020. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/fda-guidance-conduct-clinical-trials-medical-products-during-covid-19-public-health-emergency>

<sup>30</sup> Guidance on the management of clinical trials during the COVID-19 (coronavirus) pandemic. Version 3, 28/04/2020. EMA; 2020. [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/guidanceclinicaltrials\\_covid19\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/guidanceclinicaltrials_covid19_en.pdf)

<sup>31</sup> Востокова НВ. Возможности применения адаптивного дизайна в клинических исследованиях оригинальных препаратов одного фармакологического класса: дис. ... канд. фарм. наук: М., 2017.

<sup>32</sup> Reflection paper on methodological issues in confirmatory clinical trials planned with an adaptive design (CHMP/EWP/2459/02). CHMP/EMA; 2007.

<sup>33</sup> Adaptive design clinical trials for drugs and biologics. Guidance for Industry (FDA-2018-D-3124). CBER/FDA, CDER/FDA; 2019. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/adaptive-design-clinical-trials-drugs-and-biologics-guidance-industry>

<sup>34</sup> People with Certain Medical Conditions. Updated Nov. 2, 2020. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). [https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html?CDC\\_AA\\_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fneed-extra-precautions%2Fgroups-at-higher-risk.html](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fneed-extra-precautions%2Fgroups-at-higher-risk.html)

<sup>35</sup> Development and licensure of vaccines to prevent COVID-19. Guidance for industry (FDA-2020-D-1137). CBER/FDA; 2020. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/development-and-licensure-vaccines-prevent-covid-19>

личия инфекции является выявление антител к антигенам SARS-CoV-2, которые не входят в состав вакцины, для этого могут быть использованы иммунологические, серологические и вирусологические методы.

Для оценки эффективности вакцины оптимальными конечными точками эффективности являются частоты развития клинических проявлений (симптомов) инфекции, которые могут быть использованы (в зависимости от стадии клинических исследований) в качестве первичных или вторичных конечных точек эффективности. Основными клиническими проявлениями инфекции являются: лихорадка или озноб, кашель, одышка или затрудненное дыхание, усталость, мышечные боли, головная боль, потеря вкуса или обоняния, боль в горле, заложенность или насморк, тошнота или рвота и диарея.

В качестве одной из вторичных конечных точек эффективности вакцины против COVID-19 должна быть выбрана частота развития тяжелой клинической формы заболевания. При этом возможно, что разрабатываемая вакцина против COVID-19 будет намного более эффективной в предотвращении именно тяжелых форм относительно заболевания в легкой форме. Поэтому программа исследования должна включать регистрацию тяжелых форм инфекции. Для характеристики тяжелых форм должны использоваться вирусологические методы подтверждения инфекции и основные клинические проявления при тяжелой форме. Развитие тяжелых форм инфекции сопровождается развитием следующих симптомов: нарушение (повреждение) дыхательной системы (частота дыхания более 30 в 1 мин, частота сердечных сокращений более 125 в 1 мин, снижение уровня насыщения кислородом крови  $SpO_2 \leq 93\%$ ) вплоть до развития дыхательной недостаточности (определяется как потребность в высокопоточной оксигенации, неинвазивной вентиляции, искусственной вентиляции легких или экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО)), симптомы шока (САД менее 90 мм рт. ст., ДАД менее 60 мм рт. ст. или потребность в вазопрессорах), симптомы значительного нарушения деятельности почек, печени или нервной системы, вплоть до летального исхода<sup>36</sup>.

При проведении клинических исследований в обычных условиях (при достаточном количестве выборки и при исследовании в особых группах) для оценки эффективности вакцин используются прямые показатели эффективности (например, процент добровольцев, у которых не было зарегистрировано развитие инфекции). При проведении клинических исследований в период пандемии (малая выборка и короткий период наблюдения) особое значение приобретают суррогатные маркеры эффективности, такие как иммуногенность вакцины. В идеале суррогатный маркер эффективности определяется в процессе исследований с участием человека, когда конечными точками эффективности являются клинические показатели. В условиях пандемии и учитывая, что SARS-CoV-2 является новым патогеном, суррогатный маркер может быть получен не только в процессе исследований на человеке, но и из других источников. В данной ситуации необходимо обосновать выбор суррогатного маркера конечной точки эффективности вакцины против COVID-19<sup>37</sup>.

### Клинические исследования вакцин против COVID-19 на модели контролируемой инфекции у здоровых добровольцев

Одним из путей ускорения этапа клинических исследований вакцины является исследование с участием здоровых добровольцев при моделировании у них контролируемой ин-

фекции. Изучение эффективности и безопасности вакцины на здоровых добровольцах, которых в строго контролируемых условиях инфицируют соответствующим агентом, позволяет получить ответы на многие вопросы, которые не были получены в процессе доклинических исследований на животных. В то же время различные регуляторные организации к заражению здорового человека (хотя и контролируемому) относятся по-разному. Это обусловлено в первую очередь негативным историческим опытом неэтичных исследований как вакцин, так и других препаратов на человеке.

Начало исследований вакцин с участием человека можно отнести к 1796 г., когда в Великобритании были сделаны первые прививки против оспы. Среди негуманных исследований вакцин на человеке следует отметить исследования, которые проводили с 1930-х гг. в США. В клиниках пациентов заражали гонореей для изучения разрабатываемых вакцин. До 1970-х гг. в США проводились исследования, в ходе которых заключенных и детей-сирот заражали вирусами полиомиелита и кори для оценки эффективности вакцин. Следует отметить, что в то время еще не было обоснованных нормативных требований для проведения подобных исследований, которые имеются в настоящее время<sup>38</sup>. Первые 10 этических принципов проведения исследований с использованием заражения человека были сформированы после того, как на Нюрнбергском процессе были озвучены условия, в которых нацистами проводились опыты на заключенных концлагерей, которых заражали тифом с целью изучения эффективности вакцин.

С того времени принципы (в первую очередь этические), допускающие контролируемое заражение здоровых лиц с целью изучения эффективности и безопасности вакцин, были кардинально пересмотрены. В настоящее время при проведении исследований с участием человека здоровые добровольцы могут быть заражены возбудителем, близким к дикому типу, или ослабленным патогеном (вплоть до полного блокирования патогенности), или генетически модифицированным возбудителем. Исследования должны проводиться при полной информированности добровольца, при участии специально обученного персонала в специальных медицинских учреждениях.

В последнее время активно проводятся такие исследования некоторых вакцин с участием здоровых добровольцев. Необходимость проведения данных исследований может быть обоснована многими факторами, например изучением вакцин для туристов или лиц, которые направляются в эндемические очаги инфекции, отсутствием информации о механизмах развития как самой инфекции, так и иммунного ответа на вакцину, отсутствием релевантной модели на животных и др. Например, невозможно на животных создать модель инфекционного процесса, вызванного возбудителями тифа и паратифа. В последние годы при соблюдении нормативно-этических принципов для изучения эффективности и безопасности вакцин были проведены исследования при инфицировании здоровых добровольцев возбудителями малярии, кишечных бактериальных инфекций, брюшного тифа, гриппа, а также респираторно-синцитиальным вирусом, вирусом денге, норовирусом и др. [2–11].

Безопасность (минимальный риск) проведения исследований при заражении человека вирусом SARS-CoV-2 часто обосновывается включением в исследование только молодых и здоровых добровольцев. Так как в данной популяции (18–30 лет) частота госпитализаций инфицированных SARS-CoV-2

<sup>36</sup> Там же.

<sup>37</sup> Там же.

<sup>38</sup> Human challenge trials for vaccine development: regulatory considerations. WHO Technical Report Series, No. 1004, 2017.

составляет 1%, а частота смертельных исходов — около 0,03% [12]. При этом исследования должны проводиться в специализированных учреждениях с особенно тщательным мониторингом и быстрым доступом к раннему поддерживающему лечению, включая всю необходимую, в том числе высокотехнологическую медицинскую помощь<sup>39</sup>.

В то же время ряд авторов указывает, что именно исследование с заражением человека SARS-CoV-2 имеет высокие риски и неопределенности относительно исследований при заражении другими инфекционными агентами, так как патогенез COVID-19 в настоящее время изучен слабо, отсутствует специфическое лечение, что в конечном итоге может привести к развитию тяжелой формы заболевания и даже смерти добровольцев [13–16].

В настоящее время основным документом, регламентирующим проведение исследований с участием человека, являются рекомендации Human challenge trials for vaccine development: regulatory considerations, подготовленные ВОЗ, последняя версия опубликована в 2017 г.<sup>40</sup> Учитывая потенциальные преимущества данного подхода для ускорения разработки вакцин против COVID-19, ВОЗ подготовила рекомендации Key criteria for the ethical acceptability of COVID-19 human challenge studies<sup>41</sup>. Предполагается, что при разработке вакцины против COVID-19 заражение вирусом SARS-CoV-2 здоровых добровольцев может позволить описать развитие инфекционного процесса и иммунитета с момента инфицирования, оценить значимость тестов для оценки иммунитета к SARS-CoV-2, охарактеризовать взаимосвязь (корреляции) между факторами иммунной защиты и рисками передачи инфекции и др. [17, 18]. В условиях пандемии и в отсутствие адекватной животной модели инфекции COVID-19 проведение исследований с участием человека может решить многие вопросы, стоящие перед разработчиками вакцины, и сократить время, которое необходимо для регистрации и выведения препарата на фармацевтический рынок.

В рекомендациях ВОЗ<sup>42</sup> подробно прописаны условия проведения провокационных исследований путем инфицирования человека COVID-19 и охарактеризованы 8 критериев (научная обоснованность; оценка соотношения «польза–риск»; общественные консультации и взаимодействие с экспертным сообществом и регуляторными органами; взаимное координирование; подбор высококвалифицированных клинических центров; строгие критерии отбора участников клинического исследования; экспертный надзор; информированное согласие), позволяющих свести к минимуму риск при проведении данных исследований.

В научных публикациях можно встретить различные точки зрения на проведение провокационных исследований путем заражения здорового человека инфекционным агентом. Специалисты ВОЗ считают, что данный вид исследования может

ускорить разработку вакцин и разрешить вопросы, возникающие при изучении и регистрации препаратов. В ЕМА отсутствуют и нормативные документы, и информация, отражающая позицию регуляторного органа по данному вопросу. В то же время в Бельгии и Великобритании активно проводятся провокационные исследования с участием человека. В Великобритании в январе 2021 г. планируется начало проведения таких исследований с инфицированием 30–50 здоровых добровольцев 18–30 лет вирусом SARS-CoV-2<sup>43</sup>. С целью разработки вакцинных препаратов в США в провокационных исследованиях с участием человека используются различные виды инфекционных агентов. При этом специалисты FDA крайне осторожно высказываются по поводу использования данных исследований для разработки вакцин против COVID-19, указывая на этические проблемы ввиду отсутствия эффективного лечения COVID-19<sup>44</sup>. В официальных руководствах FDA по разработке и регистрации вакцин против COVID-19 подобный тип исследования не рассматривается<sup>45</sup>.

### Первые результаты разработки вакцин против COVID-19

В настоящее время в России выдано три регистрационных удостоверения (РУ) на вакцины для профилактики COVID-19<sup>46</sup>:

- Гам-КОВИД-Вак Комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2 (РУ № ЛП-006395 от 11.08.2020, производитель ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи»);

- Гам-КОВИД-Вак-Лео Комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2 (РУ № ЛП-006423 от 25.08.2020, производитель ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи»);

- ЭпиВакКорона Вакцина на основе пептидных антигенов для профилактики COVID-19 (РУ № ЛП-006504 от 13.10.2020, производитель ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора).

Первые два препарата являются двумя лекарственными формами (раствор для внутримышечного введения и лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения) одной вакцины, также известной под коммерческим названием «Спутник-V» [19]. Все регистрационные удостоверения выданы на условиях, в частности срок их действия ограничен до 01.01.2021, а для получения постоянной регистрации требуется проведение широкомасштабных клинических исследований с целью подтверждения их профилактической эффективности.

Еще четыре вакцины в мире получили ограниченное разрешение регуляторных органов на применение:

- аденовекторная вакцина компании CanSino Biological Inc. (Китай) 25.06.2020 была одобрена для ограниченного применения у военнослужащих армии Китая<sup>47</sup>;

<sup>39</sup> Клиническое ведение тяжелой острой респираторной инфекции при подозрении на коронавирусную инфекцию COVID-19: временные рекомендации. 13 марта 2020 г. ВОЗ; 2020.

<sup>40</sup> Human challenge trials for vaccine development: regulatory considerations. WHO Technical Report Series, No. 1004, 2017.

<sup>41</sup> Key criteria for the ethical acceptability of COVID-19 human challenge studies. 6 May 2020. WHO Working Group for Guidance on Human Challenge Studies in COVID-19. WHO; 2020.

<sup>42</sup> Там же.

<sup>43</sup> Dozens to be deliberately infected with coronavirus in UK 'human challenge' trials. Nature. 2020;586:651–2. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02821-4>

<sup>44</sup> FDA official casts doubt on 'challenge trials' for Covid-19 vaccine. <https://www.politico.com/news/2020/07/08/coronavirus-vaccine-fda-353088>

<sup>45</sup> Development and licensure of vaccines to prevent COVID-19. Guidance for industry (FDA-2020-D-1137). CBER/FDA; 2020. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/development-and-licensure-vaccines-prevent-covid-19>

Emergency use authorization for vaccines to prevent COVID-19. Guidance for Industry. October 2020. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/emergency-use-authorization-vaccines-prevent-covid-19>

<sup>46</sup> <http://grls.rosminzdrav.ru>

<sup>47</sup> CanSino's COVID-19 vaccine candidate approved for military use in China. June 29, 2020. Reuters. <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-china-vaccine/cansinos-covid-19-vaccine-candidate-approved-for-military-use-in-china-idUSKBN2400DV>

**Таблица 2.** Уровень специфических антител к рецептор-связывающему домену (receptor-binding domain, RBD) в реакции ИФА на 14 и 28 сут после вакцинации рекомбинантной аденовирусной вакциной производства CanSino, Китай (по F.-C. Zhu с соавт. [20])

**Table 2.** The level of ELISA antibodies to the receptor-binding domain (RBD) on days 14 and 28 after immunisation with a recombinant adenovirus vaccine by CanSino, China (adapted from F.-C. Zhu et al. [20])

Показатель Parameter	Номер группы Group			Уровень значимости p value
	1 (низкая доза), 95% ДИ (low dose), 95% CI	2 (средняя доза), 95% ДИ (middle dose), 95% CI	3 (высокая доза), 95% ДИ (high dose), 95% CI	
Значение средней геометрической величины титров на 14 сут Geometric mean titre on day 14	76,5 (44,3–132,0)	91,2 (55,9–148,7)	132,6 (80,7–218,0)	0,29
4-кратное и более увеличение титра на 14 сут At least a four-fold increase in the titre on day 14	16 (44%)	18 (50%)	22 (61%)	0,35
Значение средней геометрической величины титров на 28 сут Geometric mean titre on day 28	615±8 (405±4–935±5)	806±0 (528±2–1229±9)	1445±8 (935±5–2234±5)	0,016
4-кратное и более увеличение титра на 28 сут At least a four-fold increase in the titre on day 28	35 (97%)	34 (94%)	36 (100%)	0,77

- инактивированная вакцина компании Sinovac (Китай) в июле 2020 г. получила в Китае ограниченное разрешение на применение в чрезвычайных условиях<sup>48</sup>;

- два варианта инактивированной вакцины разработчика Sinopharm (Китай) 14.09.2020 получили в Объединенных Арабских Эмиратах разрешение на применение в чрезвычайных условиях<sup>49</sup>.

Всего, по данным ВОЗ, в мире в разработке находится около 200 вакцин против COVID-19, из них более 40 вакцин — на стадии клинических исследований<sup>50</sup>. В научных публикациях активно обсуждаются подходы для разработки оптимальной вакцины против COVID-19. Приоритетными считаются вакцины, полученные с применением современных методов биотехнологии, например технологии с использованием наночастиц, РНК- и ДНК-вакцины. Согласно единичным опубликованным результатам клинических исследований, успешными могут оказаться следующие вакцины против COVID-19: РНК-вакцина (Moderna, США), ДНК-вакцина на основе аденовируса типа 5 (CanSino, Китай), ДНК-вакцина (Inovio Pharmaceuticals, США), вакцина ChAdOx1 nCoV-19 на основе нереплицирующегося аденовируса шимпанзе (Оксфордский университет, Великобритания и др.), РНК-вакцина (BioNTech, Германия, США), векторная вакцина на основе аденовируса человека 5 и 26 типов (ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи», Россия) и др. [20–23].

В настоящее время известны только единичные публикации, в которых приводятся результаты оценки эффективности и безопасности вакцин против COVID-19. В работе F.-C. Zhu с соавт. [20] представлены результаты изучения I фазы клинического исследования вакцины против COVID-19 на основе нереплицирующегося аденовируса типа 5 (Ad5) (CanSino, Китай).

Исследование было проведено среди здоровых добровольцев (108 человек), которые были рандомизированы в 3 группы по 36 человек. Добровольцам внутримышечно однократно вводили вакцину в трех дозах: первая группа получила дозу  $5 \times 10^{10}$ , вторая группа —  $1 \times 10^{11}$  и третья группа —  $15 \times 10^{11}$  вирусных частиц. Оценку эффективности и безопасности проводили в течение 28 сут после введения вакцины.

В течение первых 7 сут после вакцинации по крайней мере одно нежелательное явление было зарегистрировано у 30 (83%) участников в первой группе, у 30 (83%) участников во второй группе и у 27 (75%) участников в третьей группе. Наиболее частой местной нежелательной реакцией была боль в месте инъекции у 58 (54%) участников, а наиболее частыми общими нежелательными реакциями были повышение температуры (50 (46%)), утомляемость (47 (44%)), головная боль (42 (39%)) и мышечные боли (18 (17%)). Большинство нежелательных реакций, о которых сообщалось во всех группах с различной дозировкой, были легкой или средней степени тяжести. В течение 28 сут после вакцинации не было отмечено серьезных нежелательных явлений. Изучение динамики формирования специфических антител в ответ на введение вакцины показало, что наибольшее повышение титра наблюдалось на 28 сут исследования (табл. 2) [20].

Данные результаты продемонстрировали дозозависимое повышение содержания противовирусных антител (94–100%) относительно исходного уровня. В то же время уровень нейтрализующих антител повысился на 50% в первой и второй группах и на 100% в третьей группе (табл. 3). Специфический Т-клеточный ответ достиг максимума на 14 сут после вакцинации.

<sup>48</sup> Sinovac's coronavirus vaccine candidate approved for emergency use in China — source. August 28, 2020. Reuters. <https://uk.reuters.com/article/uk-health-coronavirus-china-vaccines/sinovacs-coronavirus-vaccine-candidate-approved-for-emergency-use-in-china-source-idUKKBN2500Z1>

<sup>49</sup> UAE announces emergency approval for use of COVID-19 vaccine. September 14, 2020. Reuters. <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-emirates-vaccine/uae-announces-emergency-approval-for-use-of-covid-19-vaccine-idUSKBN26520M>

<sup>50</sup> Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. 15 October 2020. WHO. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

**Таблица 3.** Уровень вируснейтрализующих антител к вирусу SARS-CoV-2 на 14 и 28 сут после вакцинации рекомбинантной аденовирусной вакциной производства CanSino, Китай (по F.-C. Zhu с соавт. [20])

**Table 3.** The level of neutralising antibodies to SARS-CoV-2 virus on days 14 and 28 after immunisation with a recombinant adenovirus vaccine by CanSino, China (adapted from F.-C. Zhu et al. [20])

Показатель Parameter	Номер группы Group			Уровень значимости p value
	1 (низкая доза), 95% ДИ (low dose), 95% CI	2 (средняя доза), 95% ДИ (middle dose), 95% CI	3 (высокая доза), 95% ДИ (high dose), 95% CI	
Уровень нейтрализующих антител на 14 сут Level of neutralising antibodies on day 14	8,2 (5,8–11,5)	9,6 (6,6–14,1)	12,7 (8,5–19,0)	0,24
4-кратное и более увеличение титра на 14 сут At least a four-fold increase in the titre on day 14	10 (28%)	11 (31%)	15 (42%)	0,42
Уровень нейтрализующих антител на 28 сут Level of neutralising antibodies on day 28	14,5 (9,6–21,8)	16,2 (10,4–25,2)	34,0 (22,6–50,1)	0,0082
4-кратное и более увеличение титра на 28 сут At least a four-fold increase in the titre on day 28	18 (50%)	18 (50%)	27 (75%)	0,046

Таким образом, результаты начальных клинических исследований продемонстрировали хорошую переносимость и безопасность вакцины против COVID-19 на основе нереплицирующегося аденовируса типа 5 (Ad5) и ее высокую иммуногенность.

В работе P. M. Folegatti с соавт. [21] представлены предварительные результаты клинических исследований I/II фазы вакцины на основе аденовируса шимпанзе (ChAdOx1 nCoV-19), вызывающей экспрессию спайкового белка SARS-CoV-2 в целевых клетках. В качестве контроля использовали конъюгированную менингококковую вакцину (MenACWY). В исследование были включены 1077 здоровых добровольцев в возрасте 18–55 лет без клинических и лабораторных признаков инфицирования SARS-CoV-2. Добровольцы были рандомизированы в две группы в соотношении 1:1. Препарат ChAdOx1 nCoV-19 вводили однократно внутримышечно в дозе  $5 \times 10^{10}$  вирусных частиц. В отдельной группе добровольцам через 28 сут вводили бустерную дозу. В другой отдельной группе добровольцы получали до введения вакцины парацетамол для снижения развития и выраженности поствакцинальных нежелательных реакций. Основными системными нежелательными реакциями были слабость и головная боль. Слабость была зарегистрирована в группе ChAdOx1 nCoV-19 у 340 (70%) участников исследования, не получавших парацетамол, и у 40 (71%), получавших парацетамол, и в группе MenACWY у 227 (48%) участников исследования, не получавших парацетамол, и у 26 (46%) — получавших парацетамол. В то же время головные боли были зарегистрированы в группе ChAdOx1 nCoV-19 у 331 (68%) участника, не получавшего парацетамол, и у 34 (61%), получавших парацетамол, и в группе MenACWY у 195 (41%) участников, не получавших парацетамол, и у 21 (37%) участника, получавшего парацетамол [21].

Другие системные нежелательные реакции были распространены в группе ChAdOx1 nCoV-19 следующим образом: мышечные боли — у 294 (60%) участников, не получавших парацетамол, и 27 (48%) — получавших парацетамол, недо-

могание (296 (61%) и 27 (48%)), озноб (272 (56%) и 15 (27%)) и лихорадка (250 (51%) и 20 (36%)). В группе ChAdOx1 nCoV-19 87 (18%) участников, не получавших парацетамол, и 9 (16%) участников, получавших парацетамол, сообщили о повышении температуры тела не менее 38 °С, а 8 (2%) пациентов, не получавших парацетамол, сообщили о температуре тела 39 °С и выше [21].

Наиболее высокое значение средней геометрической величины титров антител (ГГТ) к спайковому белку SARS-CoV-2, определяемых в ИФА, в группе ChAdOx1 nCoV-19 наблюдалось на 28 сут исследования (среднее значение 157 EU<sup>51</sup>), после чего оставалось на высоком уровне до 56 сут (119 EU) у участников, которые получили только одну дозу, и увеличивалось до медианного значения 639 EU (360–792 EU) на 56 сут у десяти участников, которые получили бустерную дозу.

У 100% участников (35 человек) было зарегистрировано увеличение титра нейтрализующих антител на 28 сут (медианное значение титра составило 218 EU). Следует отметить, что у 8 добровольцев до начала исследования определялись антитела к вирусу.

Вакцинация ChAdOx1 nCoV-19 приводила к заметному увеличению SARS-CoV-2 спайк-специфичного эффекторного Т-клеточного ответа уже на 7 сут с пиком на 14 сут и высокий уровень клеточного ответа сохранялся до 56 сут. Однако после второй дозы ChAdOx1 nCoV-19 не наблюдалось усиления клеточных ответов. Это согласуется с предыдущими данными о вирусных вакцинах, вводимых по гомологичной схеме прайм-буст иммунизации [21].

В работе L. A. Jackson с соавт. [22] представлены результаты I фазы клинического исследования с увеличением дозы, предназначенного для определения безопасности, реактогенности и иммуногенности вакцины мРНК-1273. Вакцина мРНК-1273 (Moderna, США) представляет собой мРНК в капсуле из четырех липидных наночастиц. Вакцинная мРНК кодирует антиген S-2P, состоящий из гликопротеина SARS-

<sup>51</sup> Единицы ELISA.

CoV-2 с трансмембранным якорем и интактным сайтом расщепления S1-S2.

Включенные в исследование добровольцы в возрасте от 18 до 55 лет получали две инъекции с интервалом 28 сут в дозах: 25, 100 или 250 мкг.

После первого введения системные нежелательные явления наблюдались у 5 участников (33%), получивших дозу 25 мкг, 10 (67%), получивших дозу 100 мкг, и 8 (53%), получивших дозу 250 мкг; все они были легкой или средней степени тяжести. После второго введения вакцины наблюдалось увеличение количества и степени тяжести системных нежелательных явлений у участников, получивших дозу 25 мкг (у 7 из 13 участников (54%)) и у всех добровольцев, получивших дозы 100 и 250 мкг.

Введение вакцины вызывало значительное увеличение титра антител к S-2P. На 57 сут исследования СГТ в группе введения вакцины в дозе 25 мкг составила 299751, в группе введения вакцины в дозе 100 мкг — 782719 и в группе введения вакцины в дозе 250 мкг — 1192154, то есть превышала

уровень антител, который определялся у выздоравливающих лиц, — 142140 (табл. 4). Схожая динамика иммунного ответа наблюдалась при изучении титров специфических антител к RBD (табл. 5).

После первого введения вакцины мРНК-1273 нейтрализующие антитела определялись менее чем у половины добровольцев, после второй инъекции нейтрализующие антитела определялись у всех участников исследования. Самый низкий уровень нейтрализующих антител определялся в группе введения дозы 25 мкг — 112,3; более высокие ответы в группах 100 и 250 мкг были схожими по величине — 343,8 и 332,2 на 43 сут исследования (табл. 6).

Введение препаратов в дозах 25 и 100 мкг инициировало ответы Т-лимфоцитов с маркером CD4, которые при стимуляции S-специфическими пептидными пулами сильно смещались в сторону экспрессии цитокинов Th1 (повышение уровня фактора некроза опухоли- $\alpha$ , ИЛ-2 и интерферона- $\gamma$ ) с минимальной экспрессией Th2 цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-13). После

**Таблица 4.** Динамика СГТ к антигену S-2P после иммунизации вакциной мРНК-1273 (по L. A. Jackson с соавт. [22])

**Table 4.** Changes in antibody geometric mean titres to S-2P antigen following immunisation with mRNA-1273 vaccine (adapted from L. A. Jackson et al. [22])

Сутки Day	Наименование группы Group			Реконвалесценты Convalescents
	1 группа (25 мкг), 95% ДИ Group 1 (25 µg), 95% CI	2 группа (100 мкг), 95% ДИ Group 2 (100 µg), 95% CI	3 группа (250 мкг), 95% ДИ Group 3 (250 µg), 95% CI	
1	116(72–187)	131(65–266)	178(81–392)	142140 (81543–247768)
15	32261 (18723–55587)	86291 (56403–132016)	163449 (102155–261520)	
29	40227 (29094–55621)	109209 (79050–150874)	213526 (128832–353896)	
36	391018 (267402–571780)	781399 (606247–1007156)	1261975 (973972–1635140)	
43	379764 (281597–512152)	811119 (656336–1002404)	994629 (806189–1227115)	
57	299751 (206071–436020)	782719 (619310–989244)	1192154 (924878–1536669)	

**Таблица 5.** Динамика СГТ к рецептор-связывающему домену после иммунизации вакциной мРНК-1273 (по L. A. Jackson с соавт. [22])

**Table 5.** Changes in antibody geometric mean titres to the RBD following immunisation with mRNA-1273 vaccine (adapted from L. A. Jackson et al. [22])

Сутки Day	Наименование группы Group			Реконвалесценты Convalescents
	1 группа (25 мкг), 95% ДИ Group 1 (25 µg), 95% CI	2 группа (100 мкг), 95% ДИ Group 2 (100 µg), 95% CI	3 группа (250 мкг), 95% ДИ Group 3 (250 µg), 95% CI	
1	55 (44–70)	166 (82–337)	576 (349–949)	37857 (19528–73391)
15	6567 (3651–11812)	34073 (21688–53531)	87480 (51868–147544)	
29	18149 (11091–29699)	93231 (59895–145123)	120088 (71013–203077)	
36	208652 (142803–304864)	499539 (400950–622369)	720907 (591860–878090)	
43	233264 (164756–330259)	558905 (462907–674810)	644395 (495808–837510)	
57	183652 (122763–274741)	371271 (266721–516804)	582259 (404019–839134)	

**Таблица 6.** Динамика уровня титров вируснейтрализующих антител к вирусу SARS-CoV-2 в реакции нейтрализации псевдовирионов после иммунизации вакциной мРНК-1273 (по Л. А. Jackson с соавт. [22])  
**Table 6.** Changes in neutralising antibody titres to SARS-CoV-2 in pseudovirus neutralisation assay following immunisation with mRNA-1273 vaccine (adapted from L. A. Jackson et al. [22])

Сутки Day	Наименование группы Group			Реконвалесценты Convalescents
	1 группа (25 мкг), 95% ДИ Group 1 (25 µg), 95% CI	2 группа (100 мкг), 95% ДИ Group 2 (100 µg), 95% CI	3 группа (250 мкг), 95% ДИ Group 3 (250 µg), 95% CI	
1	10	10	10	109,2 (59,6–199,9)
15	14,5 (9,8–21,4)	23,7 (13,3–42,3)	26,1 (14,1–48,3)	
29	11,7 (9,7–14,1)	18,2 (12,1–27,4)	20,7 (13,3–32,2)	
36	105,8 (69,8–160,4)	256,3 (182,0–361,1)	373,5 (308,6–452,2)	
43	112,3 (71,2–177,1)	343,8 (261,2–452,7)	332,2 (266,3–414,5)	
57	80,7 (51,0–127,6)	231,8 (163,2–329,3)	270,2 (221,0–330,3)	

второй вакцинации отмечался низкий уровень ответа CD8 T-клеток на S-2P у добровольцев, получивших дозу 100 мкг.

Представленные предварительные результаты ранних фаз клинических исследований вакцин против COVID-19 продемонстрировали хорошую переносимость, безопасность и иммуногенность кандидатных вакцин. В то же время данные исследования выявили и ряд проблем, которые требуют дальнейшей работы для повышения эффективности и безопасности вакцин.

Во-первых, до начала исследования вакцины на основе аденовируса практически у половины добровольцев определялись высокие титры антител к Ad5 (аденовирус). У лиц с высоким начальным титром антител к Ad5 было меньше нежелательных реакций и они протекали в более легкой форме, чем у лиц с низким титром антител к Ad5. В то же время выработка антител (иммуногенность) к COVID-19 у лиц с высоким титром антител к Ad5 была ниже, чем у лиц с низким титром. Влияние антител к аденовирусу на уровень иммуногенности предсказуемо, данная закономерность была установлена при разработке вакцины против вируса Эбола на основе аденовируса [23]. Во-вторых, иммунный ответ (по содержанию нейтрализующих антител) в группе лиц старшего возраста (45–60 лет) был слабее, чем в группе лиц младше 45 лет. В-третьих, повторное (бустерное) введение вакцин не приводило к повышению уровня специфического клеточного иммунного ответа. В-четвертых, повторное (бустерное) введение вакцин вызывало увеличение количества и степени тяжести побочных реакций.

### Заключение

Анализ нормативной документации международных и национальных регуляторных организаций показал, что рекомендации, утвержденные ВОЗ, FDA, EMA и Российской Федерацией, сходны между собой в отношении возможности сокращения длительности регистрационного процесса вакцин против COVID-19 в условиях пандемии. Сокращение сроков разработки и регистрации вакцин против вируса SARS-CoV-2 возможно в первую очередь за счет времени, отведенного для экспертизы регуляторным органом. Использование производственной платформы, на которой уже зарегистрированы вакцины на основании результатов оценки эффективности и безопасности, выполненных в полном объеме, позволяет снизить объем исследований для вакцины против COVID-19 за счет предоставления некоторых результатов исследований, полученных для вакцин на используемой ранее платформе. Кроме того, некоторые доклинические ис-

следования могут быть проведены параллельно с клиническими исследованиями, а часть клинических исследований эффективности и безопасности может быть выполнена в пострегистрационном периоде. При этом вакцина может быть зарегистрирована «на условиях» согласно нормативным документам, регламентирующим регистрацию препаратов в чрезвычайных ситуациях. В конечном счете, доклинические и клинические исследования должны быть выполнены в полном объеме, который рекомендован для вакцин, разрабатываемых в неэпидемический период.

Представленные материалы по результатам анализа нормативных требований, регламентирующих разработку и регистрацию вакцин против COVID-19 в условиях пандемии, будут полезны разработчикам и производителям при работе с указанными нормативными требованиями и рекомендациями. Кроме того, представленные результаты анализа международных и национальных (EMA, FDA и др.) нормативных подходов для разработки и регистрации вакцин для профилактики коронавирусной инфекции COVID-19 могут быть полезны при разработке отечественных требований для вакцины против COVID-19 в условиях пандемии.

**Вклад авторов.** **А. А. Солдатов** — разработка дизайна статьи, обработка и анализ материалов для статьи, написание текста статьи; **Ж. И. Авдеева** — критическое обсуждение текста статьи, редактирование статьи; **В. П. Бондарев** — критическое обсуждение текста статьи, редактирование статьи; **В. А. Меркулов** — интерпретация результатов исследования, утверждение окончательной версии статьи для публикации; **В. Д. Мосягин** — критическое обсуждение текста статьи, редактирование статьи; **В. Б. Иванов** — критическое обсуждение текста статьи, редактирование статьи; **Д. В. Горенков** — анализ и обобщение данных, доработка текста; **Л. М. Хантимирова** — сбор материала для статьи, доработка текста.

**Authors' contributions.** **Aleksandr A. Soldatov**—elaboration of the paper design, processing and analysis of materials for the paper, writing the paper; **Zhanna I. Avdeeva**—revision and editing of the paper; **Vladimir P. Bondarev**—revision and editing of the paper; **Vadim A. Merkulov**—interpretation of the study results, approval of the final version of the paper for publication; **Vyacheslav D. Mosyagin**—revision and editing of the paper; **Vyacheslav B. Ivanov**—revision and editing of the paper; **Dmitry V. Gorenkov**—analysis and consolidation of data, follow-on revision of the text; **Leysan M. Khantimirova**—sourcing materials for the paper, follow-on revision of the text.

**Благодарности.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00003-20-00 на проведение прикладных научных

исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590046-9).

**Acknowledgements.** The study reported in this publication was carried out as part of a publicity funded research project No. 056-00003-20-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590046-9).

**Конфликт интересов.** В. А. Меркулов, В. П. Бондарев являются заместителями главного редактора журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение», Ж. И. Авдеева, В. Д. Мосягин, В. Б. Иванов являются членами редколлегии журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение».

**Conflict of interest.** Vadim A. Merkulov and Vladimir P. Bondarev are Deputy Editors-in-chief of the *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. Zhanna I. Avdeeva, Vyacheslav D. Mosyagin, and Vyacheslav B. Ivanov are members of the Editorial Board of the *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*.

### Литература/References

1. Горенков ДВ, Хантимирова ЛМ, Шевцов ВА, Рукавишников АВ, Меркулов ВА, Олефир ЮВ. Вспышка нового инфекционного заболевания COVID-19: β-коронавирусы как угроза глобальному здравоохранению. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечения*. 2020;20(1):6–20. [Gorenkov DV, Khantimirova LM, Shevtsov VA, Rukavishnikov AV, Merkulov VA, Olefir YuV. An outbreak of a new infectious disease COVID-19: β-coronaviruses as a threat to global healthcare. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2020;20(1):6–20 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-1-6-20>
2. Hobson D, Curry RL, Beare AS, Ward-Gardner A. The role of serum haemagglutination-inhibiting antibody in protection against challenge infection with influenza A2 and B viruses. *J Hyg (Lond)*. 1972;70(4):767–77. <https://doi.org/10.1017/s0022172400022610>
3. Roestenberg M, de Vlas SJ, Nieman AE, Sauerwein RW, Hermesen CC. Efficacy of preerythrocytic and blood-stage malaria vaccines can be assessed in small sporozoite challenge trials in human volunteers. *J Infect Dis*. 2012;206(3):319–23. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis355>
4. Mayne B. The injection of mosquito sporozoites in malaria therapy. *Public Health Rep*. 1933;48(31):909–16. <https://doi.org/10.2307/4580870>
5. Black S, Nicolay U, Vesikari T, Knuf M, Del Giudice G, Della Cioppa G, et al. Hemagglutination inhibition antibody titers as a correlate of protection for inactivated influenza vaccines in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(12):1081–5. <https://doi.org/10.1097/inf.0b013e3182367662>
6. Neter E, Shumway CN. *E. coli* serotype D433: occurrence in intestinal and respiratory tracts, cultural characteristics, pathogenicity, sensitivity to antibiotics. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1950;75(2):504–7. <https://doi.org/10.3181/00379727-75-18246>
7. Tacket CO, Kotloff KL, Losonsky G, Nataro JP, Michalski J, Kaper JB, et al. Volunteer studies investigating the safety and efficacy of live oral El Tor *Vibrio cholerae* O1 vaccine strain CVD 111. *Am J Trop Med Hyg*. 1997;56(5):533–7. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1997.56.533>
8. Laurens MB, Duncan CJ, Epstein JE, Hill AV, Komisar JL, Lyke KE, et al. A consultation on the optimization of controlled human malaria infection by mosquito bite for evaluation of candidate malaria vaccines. *Vaccine*. 2012;30(36):5302–4. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.04.088>
9. Darton TC, Blohmke CJ, Moorthy VS, Altmann DM, Hayden FG, Clutterbuck EA, et al. Design, recruitment, and microbiological considerations in human challenge studies. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(7):840–51. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(15\)00068-7](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(15)00068-7)
10. DeVincenzo JP, Whitley RJ, Mackman RL, Scaglioni-Weinlich C, Harrison L, Farrell E, et al. Oral GS-5806 activity in a respiratory syncytial virus challenge study. *N Engl J Med*. 2014;371(8):711–22. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1401184>
11. Memoli MJ, Shaw PA, Han A, Czajkowski L, Reed S, Athota R, et al. Evaluation of antihemagglutinin and antineuraminidase antibodies as correlates of protection in an influenza A/H1N1 virus healthy human challenge model. *mBio*. 2016;7(2):e00417-16. <https://doi.org/10.1128/mbio.00417-16>
12. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(6):669–77. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30243-7)
13. Palacios R, Shah SK. When could human challenge trials be deployed to combat emerging infectious diseases? Lessons from the case of a Zika virus human challenge trial. *Trials*. 2019;20(Suppl 2):702. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3843-0>
14. Shah SK, Kimmelman J, Lyerly AD, Lynch HF, McCutchan F, Miller FG, et al. Ethical considerations for Zika virus human challenge trials. National Institute of Allergy and Infectious Diseases; 2017.
15. Nieman AE, de Mast Q, Roestenberg M, Wiersma J, Pop G, Stalenhoef A, et al. Cardiac complication after experimental human malaria infection: a case report. *Malar J*. 2009;8(1):277. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-8-277>
16. Sherman AC, Mehta A, Dickert NW, Anderson EJ, Rouphael N. The future of flu: a review of the human challenge model and systems biology for advancement of influenza vaccinology. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:107. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00107>
17. Jamrozik E, Selgelid MJ. Ethical issues surrounding controlled human infection challenge studies in endemic low- and middle-income countries. *Bioethics*. 2020;34(8):797–808. <https://doi.org/10.1111/bioe.12802>
18. Lipsitch M, Swerdlow DL, Finelli L. Defining the epidemiology of Covid-19 — studies needed. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1194–6. <https://doi.org/10.1056/nejmp2002125>
19. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatullin AI, Shcheblyakov DV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet*. 2020;396(10255):887–97. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31866-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31866-3)
20. Zhu FC, Li YH, Guan XH, Hou LH, Wang WJ, Li JX, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet*. 2020;395(10240):1845–54. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31208-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31208-3)
21. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belli-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10249):467–78. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31604-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31604-4)
22. Jackson LA, Anderson EJ, Rouphael NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2 — preliminary report. *N Engl J Med*. 2020;NEJMoa2022483. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2022483> [Epub ahead of print]
23. Zhu FC, Hou LH, Li JX, Wu SP, Liu P, Zhang GR, et al. Safety and immunogenicity of a novel recombinant adenovirus type-5 vector-based Ebola vaccine in healthy adults in China: preliminary report of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *Lancet*. 2015;385(9984):2272–9. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)60553-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)60553-0)

**Об авторах / Authors**

**Солдатов Александр Алексеевич**, д-р мед. наук. *Aleksandr A. Soldatov*, Dr. Sci. (Med.). **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-6624-2692>

**Авдеева Жанна Ильдаровна**, д-р мед. наук, проф. *Zhanna I. Avdeeva*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9377-1378>

**Бондарев Владимир Петрович**, д-р мед. наук, проф. *Vladimir P. Bondarev*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-6472-6386>

**Меркулов Вадим Анатольевич**, д-р мед. наук, проф. *Vadim A. Merkulov*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-4891-973X>

**Мосягин Вячеслав Дмитриевич**, д-р мед. наук, проф. *Vyacheslav D. Mosyagin*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0269-8337>

**Иванов Вячеслав Борисович**, д-р мед. наук, проф. *Vyacheslav B. Ivanov*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3637-7179>

**Горенков Дмитрий Витальевич**. *Dmitry V. Gorenkov*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0940-8080>

**Хантимирова Лейсан Маратовна**, канд. биол. наук. *Leysan M. Khantimirova*. Cand. Sci. (Biol.). **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-6269-0201>

Поступила 31.08.2020

После доработки 20.11.2020

Принята к публикации 04.12.2020

Received 31 August 2020

Revised 20 November 2020

Accepted 4 December 2020