

ОБЗОР ПО РАЗРАБОТКАМ ВАКЦИН ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ НАСЕЛЕНИЯ ОТ COVID-19

Джайнакбаев Н.Т., Северова Е.А., Маншарипова А.Т.
КазРосмедуниверситет

В настоящее время для создания вакцины международные биотехнологические компании определяют компоненты, из которых она будет состоять. Существует несколько подходов к их подбору.

Можно использовать

- безопасные штаммы живых бактерий или вирусов (аттенуированные)
- убитые (инактивированные) штаммы
- производство вакцины без непосредственного возбудителя (рекомбинантные).

После определения компонентов, куда кроме антигенов возбудителя могут входить дополнительные вещества, которые усилят иммунный ответ организма, разработчики получают так называемый кандидатный вакцинный препарат [1].

Далее следует этап его исследования, подразделяемый на доклинические и клинические исследования. Первые проходят *in vitro* и *in vivo*, то есть вне живого организма и на животных. Среди требований к доклиническим исследованиям есть условие, что как минимум одно животное не должно быть грызуном. Сами лабораторные животные при этом должны быть чувствительны к возбудителю. На данном этапе должна быть продемонстрирована безопасность вакцины, а также необходимо проверить иммунный ответ: организм животного должен вырабатывать антитела к вакцине. Кроме того, важно проверить ее протективность, то есть удостовериться, что вакцинация обеспечивает защиту и к возбудителю у животного сформировался иммунитет.

После того как будут получены убедительные данные по иммуногенности, безопасности и эффективности, разработчик вакцины предоставляет результаты регуляторному органу и получает разрешение к исследованию на людях. Обычно они проводятся на здоровых добровольцах. Исследования на человеке также делятся на три фазы: проверка безопасности, подбор дозы и изучение эффективности вакцины. В первой фазе проверяют, безопасна ли она для людей: об эффективности вакцины такие испытания ничего не скажут.

Чтобы доказать эффективность, необходимо привакцинировать множество людей и провести их сравнение с невакцинированными. Есть еще четвертая фаза исследования, которая проводится уже после того, как препарат зарегистрирован, поскольку необходима для оптимизации его применения.

В данное время не существует ни одного лекарственного средства, которое бы успешно прошло полноценные и строго контролируемые клинические испытания в отношении как специфического лечения пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19, так и ее специфической профилактики среди здоровых лиц. Это же в полной мере касается и вакцин. Сейчас нет утвержденных вакцин для предотвращения заражения вирусом SARS-CoV-2.

В мире не менее 35 лабораторий и институтов занимаются разработкой вакцины от коронавируса. За прошедшую неделю несколько компаний объявило о планах начать клинические испытания первой фазы уже имеющихся у них прототипов. При этом большинство мировых экспертов и ВОЗ сходятся на том, что на создание вакцины как зарегистрированного лекарственного препарата уйдет около 18 месяцев [2]. Так, американская компания уже начала 1 фазу клинических испытаний вакцины с 16 марта, с

середины марта начали клинические испытания и в КНР. В условиях законодательства РК вакцина — это зарегистрированный препарат, у которого есть регистрационное удостоверение, и в таком формате мы вряд ли успеем сделать что-то быстрее, чем прогноз ВОЗ. Поэтому появление вакцины в качестве зарегистрированного лекарства ожидается в конце года — середина 2021 года. Доктор Энтони Фаучи (Dr. Anthony Fauci), директор Национального института аллергии и инфекционных заболеваний США (director of the US National Institute of Allergy and Infectious Disease), сказал, что самое раннее, когда США получат вакцину против коронавируса, будет через 12-18 месяцев [3].

Например, для разработки вакцин для других видов коронавирусов, вызвавших две недавние смертельные эпидемии — MERS и SARS, — потребовалось более 18 месяцев, и ни одна из них не прошла весь процесс одобрения. Ближайший родственник, вирус SARS (причина «атипичной пневмонии» в 2002-2004 годах), так и не имеет никакой адекватной вакцины и по сию пору. Coronaviruses have caused two other recent epidemics — severe acute respiratory syndrome (Sars) in China in 2002-04, and Middle East respiratory syndrome (Mers), which started in Saudi Arabia in 2012

После того, как в 2003 году разразилась эпидемия тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС), потребовалось 20 месяцев, чтобы вакцина была протестирована на людях. К тому времени вспышка прекратилась, и вакцина находилась в стадии разработки до 2016 года и в конечном итоге была приостановлена.

В 2012 году на Аравийском полуострове вспыхнула эпидемия ближневосточного респираторного синдрома (MERS), а в 2015 году он распространился в Южную Корею. До сих пор нет утвержденной вакцины, поскольку вспышка прекратилась до серьезных испытаний.

Работа над вакциной Ervebo, разработанной для вспышки Эболы, началась в 2014 году во время эпидемии в Западной Африке, которая распространилась на другие страны, включая США. Хотя вспышка была ограничена, в последующие годы количество вспышек продолжало расти, и в 2019 году Европейская комиссия и Управление по контролю за продуктами и лекарствами США одобрили Ervebo.

Благодаря многолетним исследованиям потенциальных вакцин против коронавируса, у исследователей уже есть преимущество, но все еще существует множество необходимых препятствий.

Одним из преимуществ для ученых, работающих над вакциной для COVID-19, является то, что новый коронавирус (технически называемый Sars-CoV-2) разделяет от 80% до 90% своего генетического состава с Sars-CoV, вирусом, который вызвал вспышку SARS в 2003 году [4]. Это означает, что компании могут использовать технологию, которую они использовали для производства вакцин против SARS и MERS для нового коронавируса.

Одним из наиболее актуальных препятствий является то, что некоторые из наиболее известных кандидатов на вакцину против коронавируса используют новую технологию, которая никогда не использовалась в утвержденной вакцине. Китайский исследователь в ходе эксперимента по разработке вакцины на основе матричной РНК. До сих пор таким методом массовые вакцины сделать не удавалось (©Xinhua/Ding Ting) [5].

Трудности при разработке вакцины могут возникнуть из-за того, что COVID-19 — это РНК-содержащий вирус и характеризуется высокой частотой мутаций, сказал РБК ученый-вирусолог из Кентского университета Джереми Россман. «Стандартные вакцины позволяют человеку вырабатывать антитела к поверхностным белкам вируса, его оболочке, но сам вирус способен мутировать. Именно из-за таких изменений гриппа мы прививаемся от него ежегодно», — пояснил эксперт [6].

Гари Кобингер, вирусолог из канадского университета Лаваль, сказал журналу *New Scientist*: «Мы могли бы получить вакцину через три недели, но мы не можем гарантировать ее безопасность или эффективность». Например, одно исследование вакцины против SARS (причина «атипичной пневмонии») в 2004 году показало, что у некоторых хорьков развился гепатит, а не устойчивость к коронавирусу. У некоторых людей с хроническими болезнями такое воспаление в теории может вызвать и летальный исход.

Некоторые ученые обеспокоены тем, что вакцина может привести к так называемому «усилению», когда вакцина фактически ослабляет реакцию человека на вирус, когда они заражаются.

Феномен антителозависимого усиления инфекции

Антителозависимое усиление: возможно, крупнейшая проблема на пути новой вакцины. Одна из особенностей коронавируса — то, что вызываемый коронавирусом инфекционный процесс сопровождается развитием так называемого феномена антителозависимого усиления инфекции, т.е. антитела усиливают инфекционный процесс, вызванный коронавирусом [7].

Как и некоторые другие РНК-вирусы при воспроизводстве (самокопировании в клетке-хозяине) они допускают много ошибок, из-за чего состав белков на поверхности оболочки вируса способен существенно измениться.

На практике это может привести к печальным последствиям. Допустим, человек перенес коронавирус бессимптомно. Затем его вакцинируют от коронавируса — но далеко не факт, что «вакцинная» копия того же коронавируса, попавшая в его организм позднее, будет правильно «опознана» иммунитетом. Начнется резкий, усиленный иммунный ответ, возможно, сопровождаемый воспалительными процессами. При этом концентрация антител после ввода вакцины может и не успеть достигнуть безопасного порога, необходимого для нейтрализации вируса. В таком случае наличие у человека иммунитета к первому типу коронавируса упростит коронавирусу второго типа проникновение в клетки организма. Проблема заключается в том, что старший родственник SARS-CoV2 (собственно SARS) показывает антителозависимое усиление [8]. И еще в 2011 году вышла научная работа в *BMC Proceedings*, показавшая это. Авторы ее прямо говорят: «Наши данные поднимают обоснованные опасения в отношении использования вакцины от SARS-CoV на людях» [9]. В 2016 году тот же вывод повторила другая группа исследователей: «Наличие антителозависимого усиления у SARS-CoV... говорит в пользу повышенной осторожности при разработке вакцины от него». Поэтому, когда вы снова читаете в прессе: «вакцину от SARS почти сделали, просто эпидемия закончилась», — вспомните эту пару работ [10].

Пока нельзя утверждать, что SARS-CoV2 имеет такую же способность к использованию антителозависимого усиления. Данные по нему пока просто нет в нужных количествах: вирус открыт всего три месяца назад. Но если такая особенность у него есть — а это возможно, потому что генетически он на 80% повторяет своего «старшего родственника», — то безопасную вакцину от нового коронавируса будет довольно сложно сделать.

Статья исследователей из Фуданьского университета, выложенная в портале препринтов *medRxiv*, показывает, что некоторые пациенты, выздоровевшие от коронавирусной инфекции, не имеют в крови антител к вирусу SARS-CoV-2. Это ставит под вопрос эффективность пассивной терапии антителами и вакцинации [11]. Исследователи из Фуданьского университета

проанализировали образцы крови 175 пациентов, выписанных из Шанхайского общественного медицинского центра после лечения от Covid-19. Оказалось, почти у трети испытуемых в крови были неожиданно низкие уровни антител к коронавирусу. У десяти пациентов антител не удалось обнаружить вовсе, при этом сверхвысокий титр иммуноглобулинов наблюдался лишь у двоих из них. Также ученые выявили интересную закономерность: уровни антител к вирусу SARS-CoV-2 увеличивались с возрастом. Так, выздоровевшие в возрастной группе от 60 до 85 лет имели титр антител в три раза выше, чем пациенты 15-39 лет. «Около 30 процентов пациентов не смогли развить высокие титры нейтрализующих антител после инфекции Covid-19. Однако продолжительность заболевания у этих пациентов по сравнению с другими была схожей». Материал пока не прошел рецензирование, но его авторы утверждают, что это первое в мире систематическое исследование уровней антител у людей, излечившихся от коронавируса.

Работа ученых из Фуданьского университета ставит под вопрос действенность пассивной терапии антителами и возможность создания вакцины против SARS-CoV-2. Открытие китайских ученых может заметно повлиять на представление о коллективном противовирусном иммунитете, который защищает уязвимых представителей популяции благодаря ослаблению каналов прямой передачи патогена. Это, в свою очередь, может негативно сказаться на прогнозах пандемии Covid-19. Впрочем, для более весомых выводов касательно иммунитета ученым необходимо проанализировать образцы биоматериала от пациентов не только из Китая, но и из нескольких стран (желательно в разных частях света).

Кроме того, возникают серьезные вопросы к эффективности разрабатываемых вакцин против коронавируса. Те пациенты, в крови которых не было обнаружено антител к SARS-CoV-2, каким-то образом смогли справиться с вирусом — возможно, за счет Т-клеточного и цитокинного иммунитета. При этом вирус не индуцировал синтез антител: это может означать, что у части популяции вакцина также работать не будет.

Исследователи из Университета Джонса Хопкинса предложили применять для лечения коронавируса пассивную терапию антителами — сыворотку крови переболевших людей переливать тем, кто находится в группе риска. Однако исследование китайских ученых вызывает серьезные сомнения в том, что подобный метод будет действенным.

Вероятность создания вакцины перекрестного действия, которая давала бы иммунитет против нескольких штаммов сразу, тоже очень низкая. Исследователи выяснили, что антитела, выработавшиеся в ответ на SARS-CoV-2, могут связываться с родственным штаммом вируса — MERS-CoV. Однако связывание антител с вирусом не подавляло репликацию MERS-CoV в клетках хозяина.

Пока еще рано говорить, что работа китайских ученых полностью меняет представление о том, каковы перспективы вакцины против Covid-19, насколько действенна пассивная терапия антителами и как скоро человечество справится с пандемией. Однако иммунологам и биотехнологам уже сейчас стоит учесть факторы, на которые указали ученые из Фуданьского университета.

Коронавирус: очень сложная мишень для любой потенциальной вакцины. Для SARS-CoV-2 отработка на модельных животных довольно затруднительна. Скажем, китайские ученые пробовали понять, вырабатывается ли от SARS-CoV-2 иммунитет и для этого заражали ими макак-резусов. После одного цикла заражения вторично макак инфицировать не удалось — вроде бы, это показывает, что как минимум временный иммунитет к новому коронавирусу есть [12]. нюанс: то, что коронавирус может заражать и человека и этих макак, вовсе не говорит, что человеческий иммунитет реагирует на него так же. Мы не знаем, какими коронавирусами макаки болеют в дикой природе. Не исключено, что они или их предки уже сталкивались с чем-то подобным, поэтому их иммунитет в этом отношении отличается от человеческого.

