

COVID-19 И ЕГО ВАКЦИНЫ (ОБЗОР)

© 2022 г. Н. Реман¹, А. Пандей¹, *

¹Кафедра биотехнологии Национального технологического института им. Мотилала Неру, Аллахабад, Индия

*e-mail: anjanar@mnnit.ac.in

Поступила в редакцию 30.06.2021 г.

После доработки 17.07.2021 г.

Принята к публикации 04.08.2021 г.

Пандемия коронавируса – это продолжающаяся катастрофа (COVID-19), вызванная коронавирусом 2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2). Вирус проникает в клетки-мишени, прикрепляясь к рецептору – человеческому ангиотензинпревращающему ферменту 2 (hACE2). Он состоит из спайковых структур, состоящих из гликопротеинов, которые способствуют проникновению вируса в клетки-мишени хозяина. RBD субъединицы S1 на спайковых белках связывается с рецептором hACE2, который в основном находится в легких, особенно в пневмоцитах типа 2, что приводит к снижению активности рецепторов hACE2. Тошнота, рвота и стеснение в груди – необычные симптомы COVID-19, наиболее распространенными причинами смерти и тяжести являются дыхательная недостаточность (69.5%), сепсис или полиорганная недостаточность (28%), сердечная недостаточность (14.6%) и почечная недостаточность (14%). Для диагностики подозреваемых COVID-19 рекомендуется ОТ-ПЦР в реальном времени на основе вирусных антигенов или вирусных нуклеиновых кислот. Вакцинация необходима для противовирусной профилактики. Исследование проводилось на живых или неактивированных вирусах на основе рекомбинантных вирусных векторов, ДНК, VLP и растворимых белков. Вакцина от Pfizer и BioNTech была первой, которая показала многообещающие данные об эффективности. Эффективность вакцины составила 90%. Вакцины BNT162b2 (Pfizer, BioNTech) и мРНК-1273 (Moderna), основанные на мРНК, вакцины AZD-1222 Ad5-nCoV (AstraZeneca, Оксфордский университет) и Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson), основанные на вирусных векторах, и другие вакцины получили разрешение на экстренное использование от FDA. Поскольку РНК-вирусы способны легко и быстро мутировать, мутация в существующем штамме может представлять собой варианты, вызывающие озабоченность VOCs (variants of concern), которые могут снизить эффективность вакцины. Последний вариант Дельта (B.1.617.2), быстро распространившийся в Индии, появится в Соединенных Штатах в середине 2021 г. Он оказывается главным, который в 6.8 раза более устойчив к нейтрализации сыворотками выздоравливающих COVID-19 и мРНК-вакцинированных людей.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, человеческий ангиотензинпревращающий фермент 2, вакцинация, вызывающие озабоченность варианты, дельта-вариант (B.1.617.2)

DOI: 10.31857/S0042132422020053

ВВЕДЕНИЕ

Текущая пандемия COVID-19, называемая пандемией коронавируса, представляет собой продолжающуюся катастрофу (COVID-19), вызванную коронавирусом 2 (SARS-CoV-2) тяжелого острого респираторного синдрома. Первоначально он был обнаружен в 2019 г. в одном из городских центров Китая. В январе 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила это событие чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, вызывающей опасения в международном масштабе, а в марте 2020 г. оно было объявлено пандемией. Согласно базам данных, по состоянию на 06.03.2021, подтверждено более 116 млн случаев заболевания,

при этом более 2.58 млн смертей из-за COVID-19, что делает его самой опасной пандемией в истории.

Признаки COVID-19 чрезвычайно трудно определимы: от видимого отсутствия симптомов до критического состояния здоровья. Вирус в основном распространяется по воздуху, когда люди вступают в контакт. Он содержится у инфицированного человека на слизистых рта, носа или глаз и может передаваться, когда он дышит, сплевывает, чихает или говорит. Кроме того, он может распространяться через загрязненные поверхности. Вирусноноситель остается заразным до двух недель и может заразить кого-либо вирусом, даже если у самого носителя симптомы отсутствуют.

Рекомендуемые профилактические меры включают: социальное дистанцирование, пуб-

личное ношение масок для лица, проветривание помещений, мытье рук, закрывание рта при чихании или кашле, дезинфекцию поверхностей, а также наблюдение за лицами, проконтактировавшими с зараженными, и за наличием у них симптомов, самоизоляцию контактировавших и распространяются подразделения по вакцинации.

Мировые власти отреагировали на ситуацию следующими мерами: введением ограничений на поездки, блокировками, контролем рисков в географических точках и закрытием ряда объектов. Кроме того, во многих местах была проведена работа по расширению тестирования инфицированных и отслеживанию контактов.

Реакция на пандемию привела к серьезным социальным и экономическим потрясениям в мире и к величайшей глобальной рецессии. На настоящий момент цель многих государственных и общественных структур — исправить последствия этого глобального события, предотвратить повсеместную нехватку товаров, возникшую в результате паники, минимизировать нарушения в сельском хозяйстве и нехватку продовольствия. Множество школ и общественных зон были частично или полностью закрыты. Социальные сети и средства массовой информации распространяли фальсифицированную информацию. Пандемия породила проблемы, схожие с расовой дискриминацией, поскольку возник дисбаланс между императивами общественного здравоохранения и правами личности.

ИСТОРИЯ

В декабре 2019 г. был обнаружен чрезвычайно болезненный коронавирус, известный как SARS-CoV-2. Вирус проникает в клетки-мишени, прикрепляясь к рецептору — человеческому ангиотензинпревращающему ферменту 2 (hACE2). Он состоит из спайковых структур, созданных из гликопротеинов, которые способствуют проникновению вируса в клетки-мишени хозяина. Согласно литературным данным, вирус-предшественник SARS-CoV (severe acute respiratory syndrome related coronavirus, тяжелый острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом), мутировавший в сайтах связывания рецепторных и мембранных белков, превратился в вирус SARS-CoV-2, спровоцировавший крайне тревожную пандемию COVID-19. Эти изменения, вероятно, ответственны за острое распространение и надежный патогенный механизм вируса, и считается, что он происходит от летучих мышей.

Как сообщается, в ходе углубленного анализа коронавирусов было установлено (Skariyachan et al., 2019; Bonilla-Aldana et al., 2020; Walls et al., 2020), что шесть коронавирусов были признаны причи-

ной респираторных расстройств: HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NKU1, SARS-CoV и MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome related coronavirus, ближневосточный респираторный синдром, вызванный коронавирусом). По-видимому, из упомянутых выше случаев SARS-CoV и MERS-CoV были зарегистрированы как более болезненные. Об их происхождении сообщалось из провинций Китая в 2002 г. и Аравийского п-ова в 2012 г. по отдельности.

Возникновение SARS-CoV-2 было обнаружено после значительного поступления пациентов в местные больницы г. Ухань в 2019 г. У них были обычные медицинские симптомы респираторных заболеваний. В начале февраля 2020 г. агентство Организации Объединенных Наций подтвердило, что новый коронавирус, получивший название SARS-CoV-2, был ответственен за эти симптомы, и дополнительно определило это патологическое заболевание как COVID-19. Неудовлетворительное положение дел с COVID-19 (coronavirus disease 2019, коронавирусная болезнь 2019 г.), сложившееся во всем мире, было объявлено ВОЗ пандемией.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В начале декабря 2019 г. у ряда местных медицинских работников в г. Ухань, провинция Хубэй, материковый Китай, были диагностированы 69 симптомов, похожих на пневмонию неизвестного происхождения (Zhu et al., 2020). 07.01.2020 г. ВОЗ предварительно назвала инфекцию 2019-nCoV (2019-новый коронавирус) (Huang et al., 2020), а 11.02.2020 г. Исследовательская группа по коронавирусу Международного комитета по таксономии вирусов ICTV (International Committee on Taxonomy of Viruses) переименовала ее в SARS-CoV-2 (Gorbalenya et al., 2020), а заболевание, вызванное SARS-CoV-2, получило название COVID-19 (Chen N. et al., 2020; Chen Z. et al., 2020). 30.01.2020 г. ВОЗ определила эпидемию 2019-nCoV как чрезвычайную ситуацию в области общественного здравоохранения — шестую в хронологическом порядке после:

- I. H1N1 в 2009 г.
- II. Полиомиелит в 2014 г.
- III. Эбола в Западной Африке в 2014 г.
- IV. Зика в 2016 г.
- V. Эбола в Демократической Республике Конго в 2019 г.

ВОЗ объявила COVID-19 пандемией 11.03.2020 г. (Li et al., 2020). По состоянию на 30.11.2020 г., этой развивающейся высокоинфекционной болезнью было заражено 62 195 274 человека во всем мире, в результате чего погибло 1 453 355 человек, а показатель смертности составил 2.34% (WHO, 2020).

Коронавирус SARS-CoV-2 – это плеоморф размером 80–160 нм, благодаря пепломерам обладающий формой короны, относится к классу вирусов, содержащих одноцепочечную (+)РНК (Shang et al., 2020). Это несегментированный РНК-вирус с диапазоном размеров от 26 до 32 Кб. Они классифицируются как нидовирусы семейства Coronaviridae подсемейства Coronavirinae, которое далее подразделяется на род α , β , γ и δ . Человеческая популяция в основном подвержена воздействию α - и β -родов коронавирусов. HCoV-229E (коронавирус человека) и HCoV-NL63 являются представителями рода α , в то время как род β включает HCoV-NKU1, HCoV-OC43, MERS-CoV, SARS-CoV и самую последнюю вспышку – SARS-CoV-2.

Одноцепочечная РНК, белок нуклеокапсида, белок оболочки, мембранный белок и гликопротеин(ы) шипов были обнаружены в коронавирусе. Гликопротеин спайка (S) отвечает за уникальную характеристику коронавируса, которая представляет собой короноподобную структуру на внешней поверхности вируса. S-белок делится на две субъединицы S1 и S2. Субъединица S1 дополнительно разделена на три домена: А, В и С (Angeletti et al., 2020). Домен А субъединицы S1 и CoV-OC43, и CoV-NKU1 взаимодействует с рецепторами хозяина в целом (Hulswit et al., 2019). С другой стороны, было показано, что MERS-CoV использует домены А и В для проникновения в клетки через рецептор DPP4 (дипептидилпептидазы-4) (Park et al., 2019). Утверждается, что В-домен SARS-CoV-2 и SARS-CoV напрямую взаимодействует с рецептором человеческого ангиотензинпревращающего фермента 2 (hACE2), позволяя вирусу проникать в клетку-мишень (Cui et al., 2019). Поразительно, что структура белка S как в вирусах SARS-CoV, так и в новых вирусах SARS-CoV-2 почти идентична, с незначительными изменениями.

СТРУКТУРА ГЕНОМА SARS-CoV, MERS-CoV И SARS-CoV-2

SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2 – это коронавирусы человека, которые имеют ряд структурных сходств и являются основной причиной тяжелой пневмонии. Коронавирусы имеют следующую генетическую организацию: ORF1AB, 5'-репликаза (ген *rep*), шип (S), оболочка (E), мембрана (M), нуклеокапсид (N-3') с короткими нетранслируемыми областями UTR на обоих концах. Отмечается (Du et al., 2009), что ген *rep* кодирует неструктурные белки NSP и занимает около двух третей вирусного генома. Было показано, что геном CoV имеет множество открытых рамок считывания ORFs (open reading frames). Примерно две трети вирусной РНК кодируются первыми ORFs – ORF1a/b, которые преобразу-

ются в два полипротеина, pp1a и pp1ab, которые кодируют 16 NSP. Белки шипа (S), оболочки (E), мембраны (M) и нуклеокапсида (N), а также другие вспомогательные белки участвуют в реакции врожденной иммунной системы хозяина (Cui et al., 2019). Белок S (трансмембранный гликопротеин) имеет две субъединицы: S1 и 138 S2, которые необходимы для взаимодействия с вирусным рецептором и последующего входа. В SARS-CoV и SARS-CoV-2 субъединица S1 с рецепторсвязывающим доменом RBD (receptor binding domain) взаимодействует с рецептором ACE2 на клетках-хозяевах, но в MERS-CoV она взаимодействует с рецептором DPP4 на клетках-хозяевах. Компонент S2 отвечает за слияние мембран вируса и клетки-хозяина (Du et al., 2009; Xia et al., 2014). Поскольку он участвует в идентификации рецепторов, прикреплении вируса и проникновении в клетку-хозяина, спайковый белок SARS-CoV является наиболее важной мишенью для разработки вакцин и методов лечения SARS-CoV (Du et al., 2009). Белок E необходим для внутриклеточного транзита и сборки вируса, белок M участвует в сборке и морфогенезе вируса, а белок N необходим для синтеза РНК (Song et al., 2019). Геном коронавируса Ухань-Ху-1 (WHCV) был идентифицирован у пациента с пневмонией, инфицированного COVID-19, работника уханьского рынка морепродуктов. SARS-CoV-2 имеет длину генома 29.9 Кб (Wu et al., 2020), в то время как MERS-CoV и SARS-CoV имеют длину генома 30.1 и 27.9 Кб соответственно (De Wit et al., 2016). Хотя геномная последовательность SARS-CoV-2 сопоставима с последовательностью SARS-CoV и MERS-CoV, состав генома SARS-CoV-2 заметно отличается от состава SARS-CoV и MERS-CoV (Prompetchara et al., 2020). После секвенирования вирусного генома, получения филогенетических результатов и изучения эволюционных закономерностей было установлено, что летучая мышь была основным хозяином вируса и что SARS-CoV-2 был передан от летучих мышей людям через панголинов в качестве промежуточного хозяина. Геномная последовательность SARS-CoV-2 на 96.2% идентична RaTG13 Bat-CoV, на 79.5% похожа на SARS-CoV и примерно на 50% похожа на MERS-CoV (Guo et al., 2020). Ученые обнаружили, что SARS-CoV-2 имеет более высокую гомологию последовательности с Bat-CoV-RaTG13, которая ранее была обнаружена у *Rhinolophus affinis* (широко известной как Лошадиная подковка) из провинции Юньнань, чем с Bat-SL-CoVZC45 и Bat-SL-CoVZC21 – идентичными последовательностями, полученными из более 1000 метагеномных образцов панголина. Утверждается, что источником SARS-CoV-2 является китайская летучая мышь “хризантема”. Поскольку SARS-CoV-2, выделенный из панголинов, имел примерно 85.5–92.4%-ное сходство между геномами CoV, панго-

лины были идентифицированы как промежуточные хозяева (Lam et al., 2020). Верблюды также были идентифицированы в качестве промежуточных хозяев для MERS, причем изоляты MERS-CoV от верблюдов и людей демонстрируют 99%-ную идентичность (Cui et al., 2019).

ПРОНИКНОВЕНИЕ И РЕПЛИКАЦИЯ КОРОНАВИРУСА В КЛЕТКУ-ХОЗЯИНА

В случае SARS-CoV и SARS-CoV-2 коронавируса проникает в клетку-хозяина, прикрепляясь к определенным рецепторам клеточной поверхности – hACE2 и CD90L, однако в случае MERS-CoV используется рецептор DPP4 (Li et al., 2020). RBD субъединицы S1 связывается с рецептором hACE2 в случае SARS-CoV-2, тогда как субъединица S2 облегчает слияние между хозяином и плазматической мембраной микроорганизма (Li et al., 2020). В субъединицах S1 и S2 SARS-CoV-2 есть четыре уникальные аминокислоты, которые попадают в места расщепления фурина (Cui et al., 2019). Белок S активируется расщеплением на белки S1 и S2, что является нековалентным разделением с интервалами на границе мембраны. Расщепление S-белка на субъединицы S1 и S2, удерживающиеся между собой нековалентными силами, происходит на границе клеточной мембраны после связывания фермента пептидазы с рецептором hACE2. Этот лизис вызывает необратимые изменения конформации валентности, что увеличивает сродство супермолекулы к связыванию и, как следствие, существенно активирует супермолекулу для слияния (Belouzard et al., 2009). Модифицированные сайты связывания рецепторов субъединицы S1 и сайты расщепления фурина, возможно, способствуют быстрой передаче, размножению и инфекционности вируса (Zhou et al., 2018). После связывания и слияния супермолекулы S геномный РНК-мессенджер микроорганизма достигает протоплазмы клетки-хозяина посредством эндоцитоза, опосредованного рецептором, или непосредственно через плазматическую мембрану хозяина. В целом, геномная РНК коронавируса чрезвычайно длинная, примерно с тридцатью тысячами нуклеотидов. Кроме того, геномная РНК содержит открытую рамку считывания 6–10 (ORF), которая определяет фактор репликазы (Cowling, Leung, 2020). ORF1a и ORF1b дают пару двух третей геномной РНК, которую они затем преобразуют в два огромных полипротеина – pp1a и pp1ab соответственно. Кроме того, два протеолитических фермента, а именно ферментоподобный протеолитический фермент и 3С-подобный протеолитический фермент, расщепляют эти полипротеины на неструктурные белки NSP (Schoeman, Fielding, 2019). Полипротеины pp1ab и pp1b суть NSP1-11 и NSP1-16 соответственно. Эти белки также известны как репликазы и поли-

меразы, поскольку они участвуют в процессах репликации и транскрипции. Эти NSPs каждый в свое время устанавливаются с интервалами вдоль мембраны RER и образуют комплекс репликаза–транскриптаза RTC (replication transcription complex). Каждому NSP соответствуют специфические функции: NSP1 – деградация клеточного РНК-мессенджера и ингибирование противовирусной сигнализации; NSP12 – активность РНК-зависимого фермента РНК-полимеразы; NSP13 – активность геликазы; NSP14 – активность экзорибонуклеазы, а также активность эндорибонуклеазы. С помощью РНК-зависимого РНК-фермента простая фракция порядка микроорганизмов, которая кодируется для оставшихся ORFs, транскрибируется в антисмысловую РНК (от тридцати до пятидесяти) (Fehr, Perlman, 2015). С помощью репликазной активности РНК-зависимого фермента РНК микроорганизмов эта антисмысловая РНК все чаще воспроизводится и преобразуется в полноразмерную положительную нить геномной РНК (Cui et al., 2019) (рис. 1).

ПАТОГЕНЕЗ

Несмотря на то, что патогенез COVID-19 неизвестен, патогенез MERS-CoV и SARS-CoV остается лучшим источником информации о COVID-19 (Li et al., 2020). Исследования показали, что измененные остатки RBD субъединицы S1, присутствие RRAR и частично открытая форма тримера S могут быть причиной высокой патогенности и множественных возможностей передачи COVID-19. RBD субъединицы S1 на спайковых белках связывается с рецептором hACE2, который в основном обнаруживается в легких, особенно в пневмоцитах типа 2, что приводит к снижению активности рецепторов hACE2 (Kuba et al., 2005; Xu et al., 2020). Повышенный синтез ангиотензина-2 (AT2) родственным ферментом ACE1 может быть результатом пониженной регуляции рецепторов ACE2. Повышенная проницаемость легочных сосудов из-за увеличения выработки AT2 может вызвать повреждение легких (Imai et al., 2005). Кроме того, SARS-CoV-2 содержит антигенпрезентирующие клетки, которые прикрепляются к дендритной клетке хозяина, активируя макрофаги и вызывая тяжелую иммунологическую реакцию, приводящую к чрезмерному высвобождению провоспалительных цитокинов (IFN тип I и II, IL-1, IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF, TGF и др.) и хемокинов (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10) (Cameron et al., 2008). Эти медиаторы воспаления вызывают большее повреждение эпителиальных клеток, выстилающих слизистую оболочку, и проходят через кровоток, нанося вред другим органам (Li et al., 2020; Rothan, Byrareddy, 2020) (рис. 2).

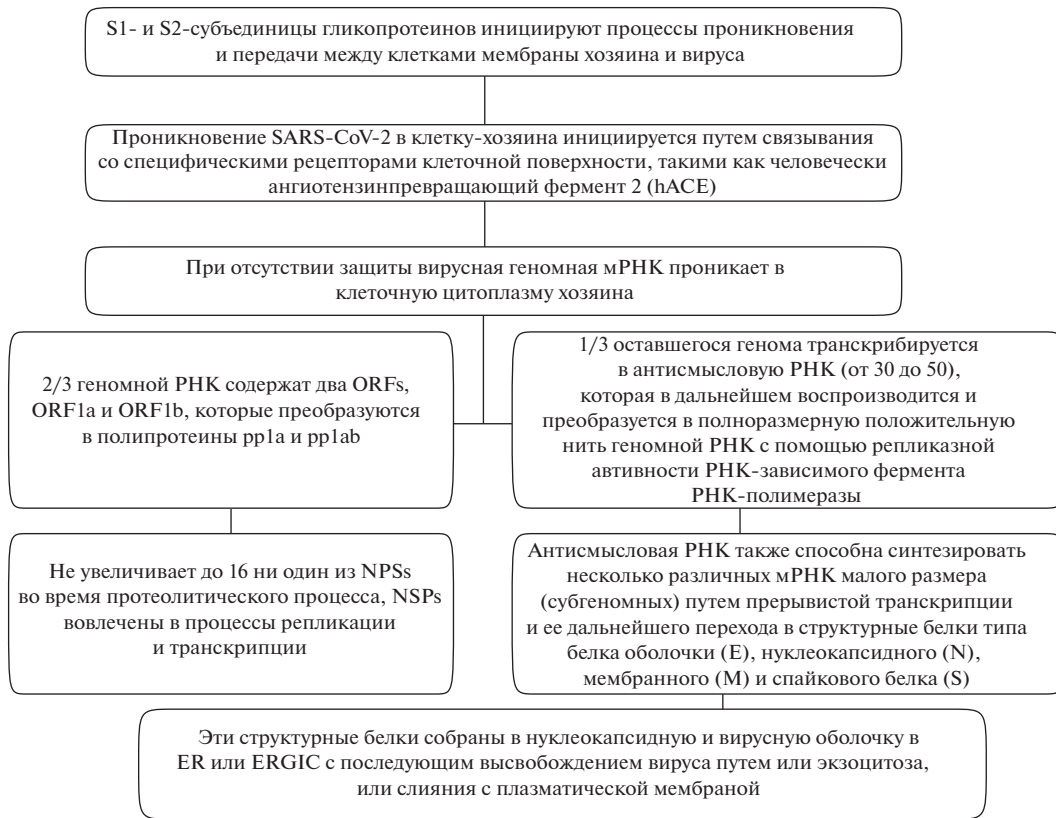


Рис. 1. Репликация вируса внутри клетки-хозяина.



Рис. 2. Схематическое представление патогенеза и клинических проявлений COVID-19.

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ

Острые проявления инфекции COVID-19 могут появиться после 5–6 дней инкубации, в зависимости от возраста человека и иммунного статуса. Люди старше 60 лет более восприимчивы к SARS-CoV-2 (Li et al., 2020). Лихорадка (более 80% случаев), кашель (более 60%), истощение (более 35%), выделение мокроты (более 30%) и одышка (более 15%) являются наиболее распространенными клиническими симптомами инфекции SARS-CoV-2. Головная боль, мышечная

слабость, одышка, боль в горле и боль в плевре (10–15%) являются менее распространенными симптомами. Тошнота, рвота и стеснение в груди – достаточно редкие симптомы COVID-19. Наиболее распространенные причины смерти и тяжести протекания заболевания – дыхательная недостаточность (69.5%), сепсис или полиорганная недостаточность (28%), сердечная недостаточность (14.6%) и почечная недостаточность (14.6%) (Heymann, Shindo, 2020; Zhang et al., 2020). В медицинском журнале Новой Англии не-

давно опубликован отчет о клинических характеристиках COVID-19 (Guan et al., 2020), в котором отражено исследование, проведенное в Китае, 1099 пациентов с COVID-19. Согласно отчету, наиболее распространенными симптомами были лихорадка (88.7%), кашель (67.8%) и аномалии, выявленные с помощью компьютерной томографии (86.2%). Непрозрачность матового стекла и неоднородное двустороннее затемнение были наиболее распространенными паттернами, наблюдаемыми на КТ-изображениях. При лабораторном исследовании также было обнаружено возникновение лимфоцитопении (83.2%), тромбоцитопении (36.2%) и лейкопении (33.7%).

ДИАГНОЗ

Диагноз COVID-19 может быть поставлен различными способами. После подтверждения люди должны быть изолированы от остальной части сообщества. В результате предварительная профилактика ограничивается диагностикой. Лабораторные тесты на основе антигенов или нуклеиновых кислот, такие как быстрое тестирование и тесты ОТ-ПЦР в реальном времени, используются для определения наличия SARS-CoV. При исследованиях эпиднадзора за серологическими заболеваниями с целью оценки распространенности инфекции в сообществе кровь/сыворотка используются для выявления IgM (текущая/недавняя инфекция) или IgG (прошлая инфекция).

Для выявления текущей инфекции COVID-19 из предполагаемых случаев получают мазок из горла или носоглотки для анализа на основе вирусных нуклеиновых кислот.

ОТ-ПЦР на основе вирусных антигенов или вирусных нуклеиновых кислот в режиме реального времени рекомендуется для диагностики COVID-19-подозреваемых, а также контактов с COVID-19-положительными, в то время как тесты на быстрое обнаружение на основе антител рекомендуются в первую очередь для эпиднадзора, чтобы после лабораторного подтверждения можно было следовать соответствующим процедурам лечения и ведения, чтобы предотвратить дальнейшее распространение. Как минимум через 7 дней с момента появления симптомов будет полезно обнаружение быстрых антител. Экспресс-тесты полезны для эпидемиологических исследований и эпиднадзора. Все вышеперечисленные тесты должны проводиться под наблюдением врача (табл. 1).

ПРЕДЛАГАЕМОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Симптоматическая терапия (терапия, основанная на потребностях)

Это лечение основано на симптоматической и кислородной терапии, которая является основ-

ным лечебным вмешательством для пациентов с тяжелыми инфекциями (рис. 3). В случаях дыхательной недостаточности, которая устойчива к кислородотерапии, может потребоваться искусственная вентиляция легких, в то время как для лечения септического шока требуется гемодинамическая поддержка. 28.01.2020 г. ВОЗ опубликовала документ, в котором обобщены стандарты ВОЗ и научная информация, собранные в ходе борьбы с предыдущими эпидемиями, вызванными CoV человека. Среди рекомендаций были упомянуты стратегии лечения дыхательной недостаточности, такие как защитная механическая вентиляция и высокопоточная назальная оксигенация HFNO (high-flow nasal oxygen) или неинвазивная вентиляция 436 (NIV) (Cascella et al., 2020). После индивидуального исследования следует рассмотреть возможность экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) у пациентов с рефрактерной гипоксемией, сохраняющейся несмотря на защитную вентиляцию легких. Тем, у кого были плохие результаты, может помочь вентиляция в положении лежа (Cascella et al., 2020).

Модуляция иммунитета хозяина

Люди, которые впервые сталкиваются с SARS-CoV-2, имеют хорошую начальную защиту организма-хозяина в легких, что связано со скромными симптомами и разрешением болезни. В некоторых ситуациях вирусное иммунное уклонение может привести к рефрактерному повреждению альвеол, плохим механизмам восстановления легких и системному воспалению с сопутствующей дисфункцией органов (Hall et al., 2020). Самый быстрый путь к успеху в исследовании и лечении лиц с критическими заболеваниями, вызванными COVID-19, — это стратегия иммуномодуляции, основанная на иммунологическом фенотипе, которая может включать антицитокиновую терапию у тщательно отобранных пациентов и иммуностимулирующие препараты — у других (Hall et al., 2020).

Вирусный клиренс

Наиболее эффективный подход к лечению SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2 заключается в том, чтобы проверить, эффективны ли имеющиеся в настоящее время противовирусные препараты. Многие противовирусные препараты: интерфероны, даунавивир/кобицистат (презкобикс), рибавирин и лопинавир-ритонавир — были изучены во время предыдущих эпидемий коронавируса, и некоторые из них показали многообещающие результаты *in vitro* (Chu et al., 2004). Лопинавир, антиретровирусное лекарство, ингибирует фермент протеазы и при использовании в комбинации с другим ингибитором протеазы ри-

Таблица 1. Мониторинг эпидемиологической обстановки, скрининг населения и точная диагностика

Тепловое сканирование и инфракрасные датчики	Это безопасный метод, позволяющий изолировать больных людей от остального населения. Инфракрасное излучение обнаруживается и улавливается в виде тепла тепловизионными камерами, которые затем преобразуют его в визуальные данные. Использование таких камер в различных общественных местах, в том числе в аэропортах, на вокзалах, в академических учреждениях и исследовательских центрах, выгодно для измерения температуры тела больших толп с точностью до 0.5°C. Тепловизионным камерам для работы требуется большая длина волны ИК-энергии (Lee et al., 2020). ИК-сканеры используются для сканирования отдельных лиц, однако проверка большой толпы занимает больше времени. В результате можно сделать вывод, что тепловизионные камеры являются лучшей альтернативой для крупномасштабного скрининга, чем ИК-сканеры
Тест на амплификацию нуклеиновых кислот NAAT (nucleic acid amplification test)	Для подтверждения заболевания COVID-19 NAAT применяют с использованием флуоресцентной полимеразной цепной реакции в реальном времени (ОТ-ПЦР) на мазке из носа или образце крови в соответствии с протоколом ВОЗ (Wu et al., 2020). “Если вирусная нагрузка очень низкая, наблюдается ограниченная чувствительность из-за низкого обнаружения вирусной нуклеиновой кислоты”, – говорится в литературе. Такая низкая частота обнаружения может привести к ложноотрицательным результатам. FDA (Food and Drug Administration) – управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США – и другие регулирующие органы выдали разрешение на экстренное использование диагностических наборов, в которых используется технология ОТ-ПЦР для идентификации COVID-19. При этом ОТ-ПЦР имеет ряд возможных преаналитических и аналитических опасностей. Ложная идентификация, подготовка образцов, специфичность, чувствительность, проблемы стабильности, продолжительность – все это делает метод несовершенным. Хотя калибровка оборудования является серьезной проблемой, поскольку она может привести к ошибочным или вводящим в заблуждение результатам, настоятельно рекомендуется регулярно калибровать ОТ-ПЦР, чтобы избежать любых ложных показаний
Компьютерная томография	Настоятельно рекомендуется проводить компьютерную томографию (КТ) грудной клетки, чтобы иметь высокий процент выявления вирусной пневмонии. Непрозрачность матового стекла (область туманного помутнения) при рентгенографии или область повышенного затухания при КТ обусловлены вытеснением воздуха жидкостью, это может свидетельствовать о коллапсе дыхательных путей, фиброзе или опухолевом процессе (Zu et al., 2020).
Тест на антитела	Сообщается (Li et al., 2020) об эволюции и клиническом внедрении комбинированного диагностического теста на антитела к SARS-CoV-2 для быстрого определения IgM/IgG. Этой группой была разработана быстрая (в течение 15 мин) и простая иммуносупрессия бокового потока. Одновременно IgM и IgG могут быть обнаружены против вируса SARS-CoV-2 на нескольких стадиях COVID-19 в этом разработанном иммуноанализе

тонавином снижает вирусный метаболизм и способствует вирусному клиренсу.

Противовирусные препараты

Противовирусные препараты – пенцикловир, рибавирин, хлорохин, нафамостат, умифеновир, дарунавир и арбидоланд нитазииоксанид – *in vitro* сравниваются с двумя препаратами широкого спектра действия – фавипиравиром и ремдеси-

виром – для противовирусной терапии. Хлорохин и ремдесивир были более эффективными в лечении COVID-19 среди исследованных препаратов (Wang et al., 2020). Ремдесивир в настоящее время является усовершенствованным аналогом аденозина вируса Эбола, который эффективен при различных вирусах, в том числе SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2 (Sheahan et al., 2017; Mulangu et al., 2019; Holshue et al., 2020). В настоящее время *in vitro* подтверждено, что инфекцию

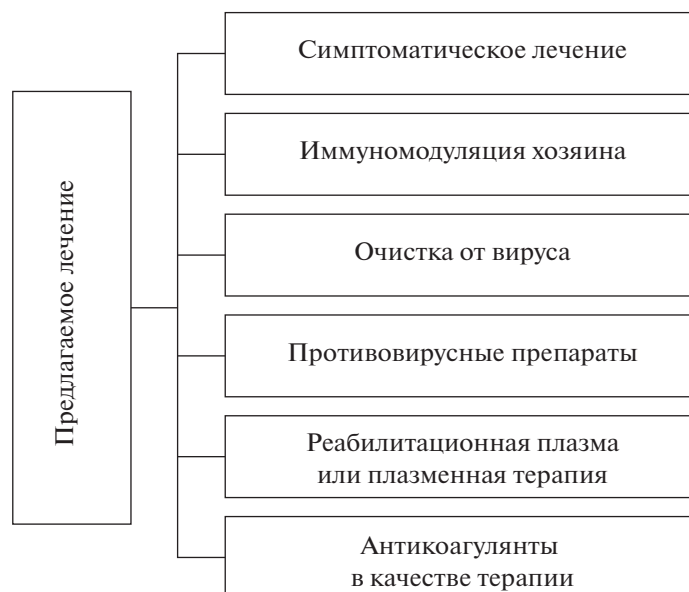


Рис. 3. Стратегии лечения инфекции COVID-19.

SARS-CoV-2 можно успешно контролировать (Wang et al., 2020).

Первым препаратом против нового коронавируса, который был одобрен на рынке Национальным управлением по медицинским продуктам после вспышки, был Фавилавир, ранее называемый капилавином. Лекарство было произведено фармацевтической компанией Чжэцзян Хисунь и, как полагают, играет важную роль в лечении и профилактике эпидемии.

На сегодня 482 из наиболее регулярных процедур у пациентов с SARS-CoV и MERS-CoV производились рибавирином или рибавирином в сочетании с различными типами IFN (Morgenstern et al., 2005; Omrani et al., 2014).

Рибавирин является аналогом нуклеозида, обладает широким спектром противовирусных свойств за счет предотвращения укупорки вирусной РНК и мРНК (von Grotthuss et al., 2003). Предыдущие исследования показали, что рибавирин-алиспоривир обладает улучшенными противовирусными свойствами против SARS-CoV и MERS-CoV (De Wilde et al., 2017).

Считалось, что при борьбе с SARS-CoV и MERS-CoV, а также с SARS-CoV-2, IFN, тимозин и внутривенный α -глобулин улучшают состояние иммунной системы (Xie, Chen, 2020).

Ранее исследователи продемонстрировали возможность улучшения результатов SARS-CoV (Chu et al., 2004) и MERS-CoV с помощью ингибиторов протеаз — ритонавира и лопинавира, используемых при лечении СПИДа (Arabi et al., 2015). Сообщалось, что вирусная нагрузка пациента с COVID-19 в Корее значительно снизилась после

лечения лопинавином/ритонавином (Lim et al., 2020).

Из этой последовательности препаратов в феврале 2020 г. была оценена (Wang et al., 2020) противовирусная эффективность пяти различных лекарств, одобренных FDA: хлорохина, рибавирина, нитазоксанида, пенцикловира, нафамостата и двух широко используемых противокоррозионных агентов фавипиравира против COVID-19. Это исследование показало эффективный контроль культуры клеток COVID-19 *in vitro* с помощью двух препаратов — хлорохина и ремдесивира. Препарат должен быть протестирован у пациентов с инфекцией COVID-19 на основе его профиля безопасности и эффективности при других вирусных инфекциях (Wang et al., 2020). В США на трех инфицированных COVID-19 пациентах протестирован ремдесивир во время вспышки, при этом выявлено улучшение симптомов без существенных побочных эффектов, что позволило FDA использовать продукт примерно у 250 пациентов. Что касается безопасности, то биофармацевтическая компания “Gilead Sciences, Inc.” объявила о проведении 3-й фазы клинических испытаний ремдесивира, чтобы продемонстрировать безопасность и эффективность при инфекции COVID-19. “Gilead” объявила о результатах начального клинического испытания 3-й фазы после предварительного расследования. В течение 14 дней лечения лекарство значительно снизило смертность и улучшило состояние в 64% случаев (<https://www.gilead.com/news-and-press/annual-report/year-in-review-2020/our-covid-19-response>). На основании этих результатов FDA выдало разрешение на использование ремдесивира

для экстренного применения против COVID-19, но полного глобального одобрения пока не получено (<https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2020>).

Хлорохин. FDA разрешило лечение малярии, артрита и волчанки препаратом хлорохин (Solomon, Lee, 2009). Исследования также показали, что хлорохин является успешным кандидатом для лечения SARS-CoV-2 (Touret, De Lamballerie, 2020). Хлорохин предотвращает связывание вируса и участвует в гликозилировании клеточного рецептора ACE2 и SARS-CoV, что уменьшает взаимодействие ACE2–SARS-CoV. *In vitro* было подтверждено, что хлорохин значительно подавляет распространение SARS-CoV путем вмешательства в ACE2 в клеточных линиях Vero E6 (Vincent et al., 2005; Wang et al., 2020). Национальная комиссия здравоохранения КНР сообщила о включении хлорохина в качестве тестового препарата в Руководство по COVID-19 (VI издание) из-за хороших результатов предварительных клинических испытаний. Хотя хлорохин и считается более безопасным вариантом лечения, чем другие лекарства, но его передозировка может привести к смертельной токсичности (Liu et al., 2020).

Гидроксихлорохин. Документация указывает, что гидроксихлорохин (гидроксильная производная хлорохина) может быть использован для лечения инфекций SARS-CoV-2 в качестве лучшей и более безопасной альтернативы хлорохину. Более того, исследования на животных показывают меньшую токсичность, чем у хлорохина (Liu et al., 2020). Была исследована *in vitro* (Liu et al., 2020) его противовирусная активность, по сравнению с хлорохином, при оценке эффективности гидроксихлорохина против инфекции SARS-CoV-2. Было показано, что гидроксихлорохин уменьшает инфекцию SARS-CoV-2 *in vitro*. В плазме инфицированных COVID-19 пациентов, в частности, наблюдается повышенный уровень цитокина, что приводит к усугублению тяжести заболевания. Согласно этому исследованию, цитокины могут быть снижены с помощью сывороточного гидроксихлорохина. Поэтому авторы предположили, что гидроксихлорохин может быть потенциально противоинфекционным кандидатом. Но в клинических моделях, относящихся к хлорохину, не существует доказательств того, что гидроксихлорохин эффективен при SARS-CoV-2 (Liu et al., 2020). Несколько стран предложили включить гидроксихлорохин для лечения пациентов с COVID-19 в больницы, а группам с высоким риском инфицирования, например медицинским работникам, — в качестве профилактики. Кроме того, многие компании зарегистрировали более 300 клинических испытаний по всему миру с целью изучения эффективности и безопасности этого лекарства для COVID-19 на основе обнаде-

живающих доклинических данных и более ранних клинических данных на небольшой популяции. Роль гидроксихлорохина при респираторных вирусных нагрузках у пациентов с COVID-19 была оценена в ходе открытого нерандомизированного клинического исследования. 26 пациентов с COVID-19 получали лечение в течение 10 дней с гидроксихлорохином по 600 мг/сут. Результаты показали, что вирусная нагрузка у большинства пациентов эффективно снимается на пятый день.

Фавипиравир, продаваемый как Авиган, был признан эффективным против COVID-19. В ходе клинического испытания 340 пациентов в г. Шэньчжэнь и г. Ухань министр науки и технологий Китая Синьминь Чжан заявил, что Фавипиравир дал положительные результаты. Этот препарат был разработан для лечения гриппа компанией “Toyama Chemical, Co., Ltd.” Экспериментальное лечение новых коронавирусных инфекций было одобрено на февраль 2020 г. В ходе исследования в Ухане лечение фавипиравиром снизило симптомы инфекции и уменьшило продолжительность лихорадки.

Бевацизумаб. Одобрение FDA США для лечения первой линии метастатического колоректального рака было получено 26.02.2004 относительно Бевацизумаба — рекомбинантного гуманизованного моноклонального антитела против VEGF (Cowling, Leung, 2020). Впоследствии FDA одобрило лечение некоторых видов рака: легких, почек, шейки матки, яичников и т.д. — с помощью этого продукта в сочетании с химиотерапией. Недавние исследования также показывают, что более высокие уровни VEGF в крови у пациентов с COVID-19 более опасны, по сравнению с традиционными легочными симптомами, в частности с одышкой, и острым респираторным расстройством. На этой основе Университетская больница Цилу Шаньдун также начала клинические испытания этого продукта при лечении COVID-19 (ClinicalTrials.gov).

Ингибиторы протеазы — одобренные Министерством сельского хозяйства США ингибиторы протеазы для лечения ВИЧ. Эти препараты также были ранее опробованы при лечении SARS-CoV. Однако их клиническая эффективность была неопределенной. Синтез структурных и функциональных полипротеиновых белков, таких как pp1ab и pp1a, которые способствуют дальнейшей репликации вирусов, является основной обязанностью ферментов протеазы. Было показано, что ингибиторы протеазы лопинавир/ритонавир ингибируют активность 3-химотрипсина — фермента протеазы, который играет важную роль в репликации и синтезе важнейших структурных белков (Chu et al., 2004; De Wilde et al., 2017).

Лопинавир/ритонавир был включен во многих странах в клинические рекомендации по лечению COVID-19, и к 14.06.2020 г. во всем мире было проведено 48 клинических испытаний (ClinicalTrials.gov). Однако данные клинических испытаний по безопасности и эффективности этих лекарств от инфекции COVID-19 очень ограничены, так как пока опубликовано только одно из них (Hung et al., 2020). Чтобы выяснить, как работает комбинация лопинавира и ритонавира, проведено (Сао et al., 2020) открытое рандомизированное и контролируемое клиническое исследование. Обнаружено, что в сочетании со стандартным лечением в предложенной комбинации не было значительного клинического улучшения и что смертность не была снижена, по сравнению со стандартной группой лечения. На основании этого вывода необходимы дальнейшие исследования с использованием дополнительных комбинированных препаратов для оценки эффективности лечения инфекции COVID-19 лопинавиром и ритонавиром (Belouzard et al., 2009).

На данный момент ни одно лекарственное средство для COVID-19 не одобрено FDA и ВОЗ, но все они находятся в стадии исследования и, возможно, результаты будут успешными. Текущие клинические исследования пациентов с SARS-CoV-2 показывают, что ремдесивир и гидроксихлорохин являются эффективными кандидатами на лекарства для лечения инфекции SARS-CoV-2. Однако эффективность и безопасность таких препаратов следует подтвердить надежными данными клинических испытаний, поскольку было зарегистрировано очень мало таких исследований. Эти исследования также необходимы для ответа на ряд вопросов: доза препарата, продолжительность лечения, определенные терапевтические параметры, выявление групп высокого риска и серьезные побочные эффекты.

*“Выздоровливающая плазма”
или плазменная терапия*

Простой, но очень эффективный метод лечения использовался не только у пациентов, выздоравливающих после коронавирусной инфекции, но и для лечения очень тяжелых случаев инфекции — терапия с помощью “выздоровливающей плазмы” или сыворотки. Быстрая реакция антител у недавно переболевших людей может быть использована для противодействия вирусам у пациентов, страдающих острым вирусным заболеванием. Во время вспышек лихорадки Эбола в Западной Африке в 2014–2015 гг. этот метод был успешным (Kraft et al., 2015), а также при лечении атипичной пневмонии (Mair-Jenkins et al., 2015) и MERS-CoV (Arabi et al., 2015). Однако разработка плазменной терапии для выздоравливающих

только частично помогла во время вспышки, поскольку увеличенное в геометрической прогрессии число больных пациентов превышает число доноров плазмы (Rabi et al., 2020). Во время вспышек эта терапия применялась без точных вакцин или лекарств (Arabi et al., 2015).

Антикоагулянты как терапевтические средства

Гепарин. Низкомолекулярный гепарин LMWH (low molecular weight heparin) обычно используется в качестве средства от COVID-19. Были учтены связи спайковых белков COVID-19, а также дерегуляция IL-6 (Mummery, Rider, 2000), которая усиливается у пациентов с COVID-19. Недавнее исследование показывает, как спайк S1 SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 S1 RBD) взаимодействует с гепарином, это может обеспечить разработку терапии на основе гепарина (Microft-West et al., 2020). Большой интерес представляют новые соединения гепарина для лечения COVID-19 (Zhang et al., 2020).

Дипиридамол. Антиагрегант дипиридамол (DIP) действует как ингибитор фосфодиэстеразы (PDE), который увеличивает соотношение цАМФ/цГМФ внутриклеточно (Gresele et al., 2011). В дополнение к известной антитромбоцитарной функции DIP может предложить пациентам с COVID-19 потенциальные терапевтические преимущества. Клинические испытания в Китае показали, что DIP особенно успешен в борьбе с РНК-вирусами в качестве противовирусного препарата широкого спектра действия (Xie, 2010).

Использование ингибиторов ACE2. Для проникновения вируса в клетку-хозяина требуется рецептор ACE2. Блокирование этого рецептора может успешно ограничить репликацию вирусов в организме. Ингибитор DX600, селективный ACE2, может показать хорошие результаты при инфекции SARS-CoV-2, но все еще необходимо изучить его клиническое значение (Huang et al., 2020).

**ПРЕВЕНТИВНЫЕ МЕРЫ ПРОТИВ
ПЕРЕДАЧИ COVID-19**

Болезнь COVID-19 имеет высокую скорость передачи от человека к человеку и через различные поверхности: металл, картон и пластик (Bedford et al., 2020). В результате ВОЗ и министерства здравоохранения многих стран выступают за различные профилактические меры, чтобы избежать распространения коронавируса SARS-CoV-2 (рис. 4).

Социальное дистанцирование. Люди должны держаться друг от друга на расстоянии не менее 3 м, в соответствии с руководящими принципами ВОЗ, чтобы ограничить риск передачи COVID-19 от человека к человеку. Кроме того, чтобы избежать передачи инфекции в сообществе, следует



Рис. 4. Меры против передачи COVID-19.

не допускать больших собраний. Чтобы предотвратить передачу инфекции, люди, которые вступают в тесный контакт с инфицированным человеком, должны быть отделены и помещены в карантин не менее чем на 14 дней (Yi et al., 2020).

Средства индивидуальной защиты (СИЗ). Медицинские работники носят СИЗ для защиты от инфекции SAR-CoV-2 и предотвращения вторичной передачи в больницах. Дыхательные маски: N95 (отфильтровывающие более 95% частиц, находящихся в воздухе), FFP2 (>94%) и FFP3 (>99%) – должны использоваться медицинскими работниками во избежание инфекции. Чтобы не допускать ошибок, медицинские работники должны пройти надлежащую подготовку по обращению с СИЗ. Кроме того, следует проявлять достаточную осторожность при отказе от старых СИЗ (Kraemer et al., 2020).

Дезинфицирующие средства для рук. Люди должны регулярно мыть руки с помощью дезинфицирующих средств на спиртовой основе, чтобы избежать заболевания коронавирусом. В качестве профилактической стратегии необходимо мыть руки с мылом и водой до и после еды (WHO, 2020).

Локдаун по всей стране. В связи с пандемической катастрофой и глобальным кризисом общественного здравоохранения Индия, вторая в мире страна по численности населения после Китая, ввела значительную блокировку по всей стране в четыре этапа с 25.03.2020 по 31.05.2020 в общей сложности на 68 дней (21 + 19 + 14 + 14), чтобы

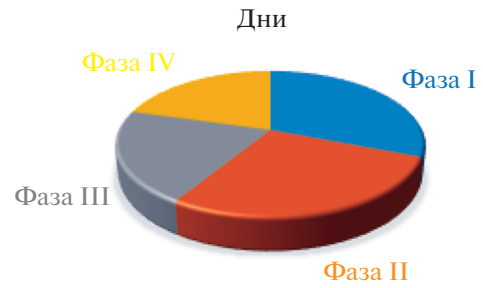


Рис. 5. Внедрение общенациональной изоляции в Индии.

свести к минимуму распространение и передачу инфекции (рис. 5).

Ежедневное наблюдение за лихорадкой. В попытке выявить людей с подозрением на лихорадку на железнодорожных станциях, станциях метро, в морских портах и в терминалах аэропортов были созданы контрольно-пропускные пункты для проверки температуры, чтобы контролировать всех путешественников с помощью тепловых сканеров.

Изоляция/карантин. Изоляция и карантин – это классическая, но высокоэффективная и действенная мера против всех опасных эпидемий. Человек с подозрением на лихорадку должен быть изолирован в своем доме в отдельной комнате, то есть находиться на карантине, либо выбрать карантин в зависимости от условий. ВОЗ предложила, чтобы люди, у которых нет хронических заболеваний (заболеваний сердца и легких, иммунодефицита или почечной недостаточности) и у которых обнаруживаются легкие симптомы, могли бы проводить изоляцию в домашних условиях (WHO, 2020). В неблагоприятных случаях больные должны быть госпитализированы, а серьезные случаи требуют немедленной госпитализации в отделение интенсивной терапии для обеспечения надлежащего медицинского лечения.

Вакцинация. Наиболее эффективным способом быстрой выработки иммунитета от COVID-19 является вакцинация. В то время как для разрыва цепи передачи требуются немедикаментозные меры: социальное дистанцирование, ношение масок и практическая гигиена рук, в борьбе с эпидемиями/пандемиями, вызванными экзотическими и высокоинфекционными вирусными этиологиями, вакцинация необходима для противостояния вирусу. Исследования проводились на основе живых или неактивированных вирусов, рекомбинантных вирусных векторов, ДНК, VLP и растворимых белков. Несколько разработчиков ведущих вакцин-кандидатов против COVID-19 указали, что они подали или планируют подать заявку на экстренное утверждение вакцины. Назначение вакцин-кандидатов для экстренного

использования создает многочисленные этические проблемы, в том числе и в случае проведения слепых испытаний: потенциальное влияние на другие исследования вакцин, поведение по снижению риска, сохранение теста и доверие к вакцине. Однако вакцина, стимулирующая защитный иммунный ответ, вызывает обеспокоенность по большей части относительно побочных проявлений после иммунизации. Реакция в виде анафилактического шока очень редка, для большинства вакцин – частота менее 1 доза/млн.

Хотя в настоящее время существует более 40 различных кандидатов на вакцину, самым впечатляющим фактом является то, что вакцина от Pfizer и BioNTech была первой, которая показала многообещающие данные по эффективности. Эффективность вакцины составила 90%. Риск вакцины заключается в том, что она не эффективна на 100% и ее эффективность снижается, если она не хранится при определенных температурах. Проблемы, связанные с вакцинами: 1) для хранения и транспортировки вакцины требуется очень низкая температура: -70°C для поддержания ее эффективности, 2) своевременное введение вакцины будет затруднено, если учесть, что получателям потребуется бустер в 21 день, и что отслеживание и введение этой вакцины в определенные сроки потребует значительных усилий (для максимального повышения ее эффективности). По состоянию на январь 2021 г. компания-производитель вакцины Pfizer–BioNTech BNT162b2 (<https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-confirm-high-efficacy-and-no-serious>) с юридическим статусом в Аргентине, Бахрейне, Канаде, Саудовской Аравии, Чили, Коста-Рике, Эквадоре, ЕС, Израиле, Иордании, Кувейте, Мексике, Омане, Панаме, Сингапуре, Швейцарии, Великобритании, США, была одобрена ВОЗ и для Ассоциации университетов Европы EUA (European University Association); однако статус EUA ожидал рассмотрения в Австралии, Индии, Японии.

Вакцины, которые в настоящее время одобрены (EUA) для разрешения на экстренное использование против SARS-CoV-2, помимо Pfizer:

I. ChAdOx1 (Оксфорд/AstraZeneca; Covishield в Индии)

II. Спутник V (Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России)

III. Коваксин (BBV152) (Bharat Biotech, Индия)

IV. ЭпиВакКорона (Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии “Вектор” Роспотребнадзора)

V. мРНК-1273 (Moderna, США)

<https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-positive-initial-booster-data-against-sars-cov>

<https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-provides-clinical-and-supply-updates-covid-19-vaccine>

VI. BBIBP-CORV (Sinopharm, Пекинский институт и Уханьский институт Биологических Продуктов)

VII. Convidicea Ad5-nCoV (CanSino Biologics, Пекинский институт Биотехнологий, NPO Petrovax)

VIII. CoronaVac (Sinovac, Китай)

ХАРАКТЕРИСТИКИ ВАКЦИН

Для разработки вакцины доступны многочисленные технологические методы (например, ДНК, РНК, инактивированный вирусный вектор, белковая субъединица). Характеристики вакцины: частота дозирования, скорость разработки, масштабируемость – зависят от типа используемого технологического метода. Хотя одни методы уже использовались ранее при разработке вакцин, другие – разрабатываются в последнее время. Например, мРНК-вакцины против бешенства, гриппа и вируса Зика ранее тестировались на животных (табл. 2).

Вакцины мРНК

BNT162b2, широко известная как Pfizer, представляет собой мРНК-вакцину, состоящую из нуклеозид-модифицированной мРНК (modRNA), на основе мессенджера, шифрующую оптимизированный домен, связывающий SARS-CoV-2-рецептор (RBD). Это серия двойных доз с интервалом в 21 день. Было установлено, что эффективность вакцины против исходного штамма SARS-CoV-2 составила 95% в течение семи дней после введения второй дозы, и серьезных проблем с безопасностью отмечено не было.

Текущее состояние:

Заявка на получение лицензии на биологические препараты (BLA), поданная 7.05.2021 г. в Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов для полного одобрения использования для лиц в возрасте 16 лет и старше.

Разрешение на чрезвычайное использование (EUA) было выдано в Соединенных Штатах лицам в возрасте от 12 лет и старше.

Национальный институт здравоохранения (NIH) проводит второй этап испытаний аллергических реакций на вакцину у пациентов с тяжелой аллергией. В процессе завершения испытания 3-й фазы у взрослых и подростков в возрасте 12 лет и старше. У беременных испытания фазы 2/3 начались в феврале 2021 г. Фаза 1/2/3 испытаний, начавшихся весной 2021 г., – у младенцев и детей в возрасте 6 месяцев и старше. У пожилых людей проходит 3-я фаза испытаний бустерной

Таблица 2. Особенности вакцин и процесса вакцинации

Тип вакцины	Характеристика	Доза	Производитель
мРНК	Быстрая скорость прогресса; масштаб производства от низкого до среднего	2	BNT162b2 (Pfizer, BioNTech); mRNA-1273 (Moderna)
ДНК	Высокая скорость разработки; средний масштаб производства	2	INO-4800 (Inovio) https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04642638
Векторный переносчик вирусов	Промежуточный рост; высокие инженерные масштабы	1 или 2	AZD-1222 Ad5-CoV (AstraZeneca, Oxford Univ.); Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson)
Белковая субъединица	Разработка от среднего до быстрого уровня; высокие производственные масштабы	2	NVX-CoV2373 (Novavax)

Примечание: текущее состояние утвержденных вакцин по состоянию на 10.06.2021 г.

дозы BNT162b2 с последующей 20-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной (20vPnC).

мРНК-1273. Антиген S-2P кодирует вакцину, известную как Moderna. Вакцинация проводится с интервалом в 4 нед. в виде серии двойных доз. Сообщается, что одна бустерная доза мРНК-1273 или мРНК-1273.351 у ранее вакцинированных участников клинических испытаний обеспечивает повышенные титры нейтрализации для SARS-CoV-2 и двух других тревожных вариантов (то есть V.1.351, P.1). Доза промотора для V.1.351 была выше, чем доза бустерной мРНК-1273 для мРНК-1273, соответствующих штамму заявителей.

Текущее состояние:

EUA рекомендовала в США для лиц в возрасте 18 лет и старше. EUA представила 10.06.2021 вакцину для подростков на основе исследования 2/3 фазы TeenCOVE (n = 3732), завершено у подростков в возрасте 12–17 лет и продемонстрировавшего 100%-ную эффективность после введения двух доз. Испытания NIN 2-й фазы аллергических реакций на вакцину у пациентов с тяжелой аллергией продолжаются. Завершена 3-я фаза испытания эффективности против коронавируса (COVE) у взрослых в США. Испытание фазы 2/3 KidCOVE для детей в возрасте от 6 месяцев и старше началось в марте 2021 г. (целевой набор 6750). Начало исследование второй фазы для кандидатов на бустерную вакцину. Для оценки назальной вирусной нагрузки и выделений планируется испытание 3-й фазы у студентов университета.

Вакцины против вирусных переносчиков

Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson) представляет собой рекомбинантную векторную аденовирусную вакцину типа 26 (Ad26), вводимую в виде однократной инъекции JNJ-78436735, VAC31518. Ad26.COV2.S была надежна в защите во всех отношениях: расовом, возрастном, региональном; возрастные группы, включая пожилых людей, были изучены во всех вариантах и районах, в том числе в Южной Африке, где почти все случаи COVID-19 (95%) были вызваны инфекциями V.1.351 варианта SARS-CoV-2.

Текущее состояние:

Для взрослых в возрасте 18 лет и старше EUA в Соединенных Штатах.

Этап 3 испытания (ENSEMBLE) у взрослых завершен.

У беременных женщин испытание фазы 2 началось в феврале 2021 г.

Для оценки эффективности 1 или 2 доз испытание фазы 2a (ENSEMBLE 2) началось в конце 2020 г. Испытание ENSEMBLE 2 было расширено за счет включения подростков в апреле 2021 г.

AZD-1222 (ChAdOx1 nCoV-19; AstraZeneca, Covishield, Индия). Вакцина на основе векторов, содержащих поверхностный антиген гликопротеина (спайковый белок), является аденовирусом шимпанзе с дефицитом репликации. Его назначают с интервалом в 28 дней в виде серии двойных доз. Вакцина укрепляет вашу иммунную систему, вырабатывая антитела для атаки вируса SARS-CoV-2, если он позже заразит ваш орга-

низм. Вакцина AZD-1222 разрабатывалась быстрее, чем другие векторные вакцины, путем сравнительного тестирования с различными противокоронавирусными вакцинами в 2019 г. Сообщалось, что эффективность вакцин составила 76% после введения одной стандартной суточной дозы вакцины в период с 22 по 90 день.

Текущее состояние:

Представление EUA в Соединенных Штатах находится на рассмотрении; одобрено для применения в Соединенном Королевстве и других странах.

Испытания фазы 3 завершены в Соединенных Штатах в марте 2021 г.

В Соединенном Королевстве планируется провести 3-ю фазу испытаний для оценки безопасности и иммунного ответа у детей и молодых людей в возрасте 6–17 лет.

Однако также сообщалось о случаях тромбоза с тромбоцитопенией (TTS) с вакцинами Ad26.COV2.S (Янссен [Johnson & Johnson]) и AZD-1222 (ChAdOx1 nCoV-19; AstraZeneca). Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов временно приостановило использование Ad26.COV2.S в середине апреля 2021 г., чтобы Консультативный комитет CDC по практике иммунизации (ACIP) мог оценить редкие случаи тромбоза синуса мозговой вены. ACIP подтвердил свою предварительную рекомендацию использовать вакцину Janssen COVID-19 для всех лиц в возрасте 18 лет и старше в соответствии с FDA EUA после обсуждения преимуществ и рисков возобновления вакцинации. В настоящее время EUA предупреждает о редких случаях свертывания крови после иммунизации, в основном среди женщин в возрасте от 18 до 49 лет. Риск смерти, включая тромбоз, и серьезные последствия от COVID-19 перекрывают возможности чрезвычайно успешных вакцин.

Вакцины из белковых субъединиц

NVX-CoV2373 (Novavax) (<https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-confirms-high-levels-efficacy-against-original-and-0>) разработан с использованием технологии рекомбинантных наночастиц из генетической последовательности SARS-CoV-2 для создания полноразмерной префузионной конформации белка спайка (S). Это объединяется с адъювантом (Матрица-М). Результаты доклинических исследований показывают, что он эффективно связывается с человеческими рецепторами, на которые нацелен вирус. Он вводится в виде серии из 2 доз с интервалом в 21 день. Рассматриваемая эффективность исходного штамма 96.4%.

Текущее состояние:

Первичные результаты опубликованы в Соединенном Королевстве в ходе испытания 3-й фазы.

В Южной Африке опубликованы первичные результаты этапа 2b.

Этап 3 испытания (PREVENT-19) в Соединенных Штатах и Мексике; по оценкам, зачисление 30000 человек завершится в середине февраля 2021 г.

Необходимо обеспечить, чтобы все исследователи непрерывно получали информацию о перекрестных испытаниях вакцин, начатых в Южной Африке, Соединенном Королевстве и Соединенных Штатах в марте/апреле 2021 г.

С целью охвата 3000 человек в 75 центрах США испытание среди подростков в возрасте 12–17 лет началось в мае 2021 г.

Вирусные варианты и вакцины

Вирусные мутации могут естественным образом произойти в любом месте генома SARS-CoV-2. В отличие от генома ДНК человека, который медленно мутирует, РНК-вирусы способны мутировать легко и быстро. Вызывающие озабоченность варианты (VOCs) могут снизить эффективность вакцин, что становится очевидным по очень низкому уровню вакциноиндуцированной защиты от тяжелых форм заболевания. CDC отслеживает пропорции вариантов в Соединенных Штатах и подсчитал, что вариант B.1.1.7 (впервые обнаруженный в Соединенном Королевстве) со 2.01. по 13.03.2021 г. составил более 27% случаев. 7.04.2021 г. CDC объявил B.1.1.7 доминирующим штаммом, циркулирующим в Соединенных Штатах.

Усиленный геномный надзор в некоторых странах выявил другие VOCs, в том числе B.1.351 (501Y.V2), впервые обнаруженный в Южной Африке, и B.1.1.28 (переименованный в P.1) (501Y.V3), который был обнаружен при обычном досмотре в аэропорту Токио у 4 путешественников из Бразилии. Изменение варианта B.1.1.7, которое включает мутацию E484K (B.1.1.7+E484K), которая была обнаружена в начале 2021 г., усиливает эти опасения. CDC также отслеживает VOCs B.1.427 и B.1.429, которые появились в Калифорнии. Однако другое исследование предполагает, что антитела, вызванные первичной инфекцией и вакциной с мРНК BNT162b2, вероятно, сохраняют защитную эффективность против B.1.1.7 и большинства других вариантов, но частичная конфронтация вируса с белком спайка B.1.351 может сделать некоторых людей менее защищенными, поддерживая обоснование разработки модифицированных вакцин, содержащих мутацию E484K (Liu et al., 2021).

Последний вариант Дельты (B.1.617.2), быстро распространившийся в Индии, появился в Соединенных Штатах в середине 2021 г. Оказывается,

Таблица 3. Различные этапы разработки и клинических испытаний вакцин-кандидатов (дополнение к табл. 2)

Вакцина	Примечание
INO-4800 (Inovio Pharmaceuticals)	Вакцина на основе ДНК, двойная доза, стабильна более 1 года при комнатной температуре; не требуется замороженной доставки. Продолжение испытания фазы 2/3 (INNOVATE); фазы 2 – для оценки выборки из 400 участников в режиме 2 доз (1 мг или 2 мг)
CVnCoV (CureVac)	мРНК, вакцина с двойной дозой. На нескольких европейских и латиноамериканских сайтах с целью регистрации 35 000 заявителей в декабре 2020 г. началась фаза 2b/3 испытания (HERALD) дозы мРНК 12 мкг (в 1-й и 29-й дни). Ассоциированные партнеры: Bayer, GlaxoSmithKline и Novartis для производства https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04652102
Рекомбинантная белковая адъювантная вакцина (Sanofi и GSK)	95–100%-ная сероконверсия наблюдалась в промежуточных результатах фазы 2 (n = 722) после двух доз, с большим уровнем нейтрализующих антител, сравнимым с естественной инфекцией. Это указывает на большой потенциал разработки в качестве бустерной вакцины, о чем свидетельствует высокий уровень нейтрализующих антител у участников после одного укола. Пробный этап 3 начинается с целевого набора 35000 человек в середине 2021 г. https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2021/2021-05-17-07-30-00-2230312 https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04672395 https://www.reuters.com/article/uk-health-coronavirus-sanofi-vaccines-idUKKBN2AD0PT
S-тример с CpG 1018 адъювантная вакцина (Clover и Dynavax)	Фаза 2/3 испытания (SPECTRA) вакцины на основе белка S-тримера COVID-19 субъединицы Clover, адъювантной CpG 1018 плюс квасцы Dynavax. Введение 2 доз с интервалом в 21 день; испытание началось в марте 2021 г. в Латинской Америке, Азии, Европе и Африке
VLA2001 с CpG 1018-адъювантом (Valneva и Dynavax)	Инактивированная цельновирусная вакцина. В Соединенном Королевстве в рамках 3-й фазы исследования (Cover-Compare) будет проведено сравнение иммуногенности VLA 2001 с AZD-1222 примерно у 4 000 взрослых https://valneva.com/press-release/valneva-initiates-phase-3-clinical-trial-for-its-inactivated-adjuvanted-covid-19-vaccine-candidate-vla2001/
UB-612 – вакцина на основе многоцепочечных пептидов (COVAXX (United Biomedical, Inc.))	Включенные аминокислотные последовательности для домена рецепторов SARS-CoV-2; дополнительно разработан для восстановления памяти, активации Т-клеток и эффекторной функции с использованием дизайнерских пептидов эпитома Th и CTL, полученных из мембраны, субъединиц S2 и областей ядерной защиты структурных белков SARS-CoV-2. Начало этапа 2 испытания на Тайване и этапа 2/3 испытания в Бразилии в первом квартале 2021 г. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04545749 Чтобы создать новую компанию, можно призвать Vaxinity включить платформы вакцин обеих компаний (Covaxx, объединенная со своей дочерней компанией United Neuroscience)
HaloVax (Hoth Therapeutics; Voltron Therapeutics)	Сотрудничество с Центром вакцинации и иммунотерапии Массачусетской больницы общего профиля; использование самосборной вакцинной платформы VaxCelerate обеспечивает 1 фиксированный иммунный адъювант и 1 переменное иммунное назначение для обеспечения быстрого развития https://hoththerapeutics.com/pipeline/halo-vax/

Таблица 3. Продолжение

Вакцина	Примечание
SARS-CoV-2-вакцина с наночастицами (Ufovax)	Разработка прототипов вакцин с использованием технологии платформы самосборки белка наночастиц (1c-SAPNP) https://www.ufovax.com/ufovax-announces-its-self-assembling-nanoparticles-as-the-next-generation-vaccine-solution-for-covid-19/
PDA0203 (PDS Biotechnology Corp.)	Использует платформу активации Т-клеток Versamune для разработки вакцины https://www.pdsbiotech.com/pipeline/infectious-disease
CoVLP (Medicago и GlaxoSmithKline)	Сочетает в себе рекомбинантные вирусоподобные частицы коронавируса Medicago (RCOVLP) с адьювантной системой GSK. В марте 2021 г. было начато испытание фазы 3 с целью первоначально охватить 30 000 здоровых взрослых в возрасте от 18 до 65 лет, а затем лиц в возрасте 65 лет и старше с сопутствующими заболеваниями. Первоначально начатое в Канаде и США, испытание будет проходить в 10 странах https://www.medicago.com/en/newsroom/medicago-and-gsk-announce-start-of-phase-2-3-clinical-trials-of-adjuvanted-covid-19-vaccine-candidate
Covaxin (BBV152; Bharat Biotech и Ocugen)	Совместная разработка с Ocugen. Кандидат на вакцину на основе цельного вириона, инактивированного COVID-19. Разработано и изготовлено на биозащищенном объекте Bharat Biotech 3-го уровня биобезопасности, анонсированном для рынка США. В январе 2021 г. получил EUA в Индии после полностью зарегистрированного испытания фазы 3 (n ~ 25 800). В Индии результаты промежуточной фазы 3 с эффективностью 81% были опубликованы в марте 2021 г. Второй промежуточный анализ результатов фазы 3 в конце апреля 2021 г. показал эффективность 78% против инфекции легкой и средней степени тяжести и 100% против тяжелой COVID-19 https://ir.ocugen.com/news-releases/news-release-details/ocugens-covid-19-vaccine-co-development-partner-bharat-biotech-0
Рекомбинантная вакцина против аденовируса 5-го типа (вакцина против Ad5-вектора; Sinopharm (China))	Одобрено в Китае и Саудовской Аравии; предварительные данные: эффективность 86%; испытание фазы 2: сероконверсия нейтральных антител наблюдается у 59%, связывающие антитела – у 96–97% участников, положительные специфические клеточные реакции – у 88–90% участников. Вакцины для экстренного применения, одобренные ВОЗ в мае 2021 г., для лучшего распространения через Covax среди бедных стран
CoronaVac (Ad5-векторная вакцина; Sinovac (China))	Ограниченное использование в Китае. Промежуточные отчеты об эффективности фазы 3 сильно отличаются при нескольких испытаниях. Исследование, проведенное в Бразилии, показало эффективность 50–90%. Однако турецкое исследование сообщает об эффективности 91.25% (n = 7371; анализ данных на основе 1322 участников – 752 вакцины и 570 плацебо) https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-sinovac/piecemeal-data-releases-threaten-to-undermine-sinovacs-covid-19-vaccine-idUSKBN2920QQ
rAd26 (замороженные) и векторные (лиофилизированные) составы на основе rAd5 (Спутник V; НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи, Москва, Россия)	Одобен в России. Ген полноразмерного гликопротеина S SARS-CoV-2 переносится каждым вакцинным вектором. В ходе фазы 3 исследования вводили 2 дозы с интервалом в 21 день (rAD26, затем rAd5), назначенные в соотношении 3:1 – вакцина:плацебо – 16501:5476. Промежуточный анализ результатов через 21 день после первой дозы (день дозы 2) подтверждает заражение COVID-19 у 0.1% группы вакцины по сравнению с 1.3% группы плацебо. Эффективность вакцины 91.3%

Таблица 3. Окончание

Вакцина	Примечание
hAd5 T-cell (ImmunityBio и NantKwest)	Продолжение исследования фазы 1; нацелен на внутренний нуклеокапсид (N) и внешний спайк (S), которые были разработаны для активации Т-клеток и антител SARS-CoV-2. Эти двойные структуры дают возможность кандидату на вакцину обеспечить длительный иммунитет, обусловленный клеточными препаратами, с мощной стимуляцией антител для пациентов как с белками S, так и с белками N. Исследование фазы 1 с оральным или сублингвальным бустером комнатной температуры было расширено, чтобы включить начальную первичную вакцину SC для индуцирования полной иммунной защиты и выработки как системных, так и слизистых антител
MRT5500 (Sanofi и Translate Bio)	Кандидат на вакцину на основе мРНК; доклиническая оценка продемонстрировала осенью 2020 г. благоприятную способность выделять нейтрализующие антитела с использованием 2-дозового режима, вводимого с интервалом в 3 недели. Несмотря на это, "Sanofi" объявила, что вакцина не будет готова к началу клинических испытаний до второй половины 2021 г., и она может быть использована на более позднем этапе против различных вариантов
AG0302-COVID19 (AnGes и Brickell Biotech)	Адьювантная ДНК-вакцина — фаза 1/2 исследований в Японии; данные, полученные в первом квартале 2021 г.; намерение провести испытания на стадии 3 в Соединенных Штатах и Южной Америке https://ir.brickellbio.com/news/detail/35/anges-and-brickell-biotech-announce-a-collaboration
SARS-CoV-2-вакцина с наночастицами спайкового ферритина (spFN) с адьювантом ALFQ (Исследовательский институт армии Уолтера Рида)	Исследование фазы 1 началось 1.04.2021 г. Доклиническое исследование на обезьянах показало, что вакцины в 2 дозы обеспечивают высокий уровень антител. Планы разработки включают новую версию вакцины с белками других коронавирусов https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04784767
Субъединица EPV-CoV-19 (EpiVax), вакцина, направленная на эпитоп Т-клеток	Доклинические валидационные исследования завершены. Клиническое испытание ожидается в начале 2021 г. Прекращена разработка вакцины
Кандидаты на вакцину V590 и V591 (Merck) V590 и V591 (субъединичные вакцины)	Исследования фазы 1 показали, что иммунный ответ был ниже, чем у естественной инфекции, а также в сравнении с другими вакцинами против SARS-CoV-2 https://www.merck.com/news/merck-discontinues-development-of-sars-cov-2-covid-19-vaccine-candidates-continues-development-of-two-investigational-therapeutic-candidates/

это главный вариант в Соединенном Королевстве весной 2021 г. Обнаружено (Edaga et al., 2021), что этот вариант в 6.8 раза более устойчив к нейтрализации сыворотками выздоравливающих от COVID-19 и вакцинированных мРНК людей. Однако исследование, проведенное Министерством здравоохранения Англии, показало, что действенность вакцины BNT162b2 была снижена с 93.4% при варианте B.1.1.7 до 87.9% при варианте Дельта через 2 нед. после введения второй дозы.

Незначительное снижение нейтрализации не считается клинически значимым в отношении эффективности вакцины из-за очень высокой эффективности каждой вакцины с мРНК (при-

близительно 95%) по отношению к эталонному вирусному штамму Ухань. Исследование, проведенное в Соединенном Королевстве в период с 1.11.2020 г. по 14.01.2021 г., показало, что эффективность AZD-1222 против варианта B.1.1.7 аналогична эффективности вакцины против других линий (табл. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эпидемиологическая обстановка в мире постоянно меняется. Ученые и медики продолжают научную деятельность по выявлению особенностей вируса, анализу течения заболевания, отра-

ботке методов лечения, а также по уточнению способов профилактики и предотвращения дальнейшего распространения эпидемии. Эта работа не может считаться завершенной, поэтому невозможно подвести окончательные итоги какого-либо исследования.

Число опубликованных научных работ по темам: SARS-CoV-2, COVID-19, coronavirus – постоянно растет и на момент публикации данной статьи приближается к 90 тыс. Эта ситуация уже названа пандемией научных публикаций.

Для более контекстного понимания ряда тем, изложенных в данной статье, мы предлагаем обратиться к следующим источникам: Adhikari et al., 2020; Amit et al., 2021; Andersen et al., 2020, 2021; Berry et al., 2015; Coronavirus..., 2020; COVID-19..., 2021; Dhama et al., 2020; Doria-Rose et al., 2021; Ganesh et al., 2021; Galloway et al., 2021; Guan et al., 2003; Jeyanathan et al., 2020; Keech et al., 2020; Kim et al., 2020; Koirala et al., 2020; Lai et al., 2020; Le et al., 2020; Lippi, Plebani, 2020; Logunov et al., 2021; Lu et al., 2020; Lurie et al., 2020; MacNeil et al., 2021; Muik et al., 2021; Padron-Regalado, 2020; Polack et al., 2020; Robbins, Mueller, 2020; Rouquet et al., 2005; Sadoff et al., 2021; Safety and..., 2021; Shaik et al., 2022; Su et al., 2016; Turner et al., 2021; Vaxart to..., 2021; Voysey et al., 2021; Yang et al., 2020; Yoo, 2020; Zhu et al., 2020.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья является обзором, поэтому не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объектов изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Adhikari S.P., Meng S., Wu Y.J. et al.* Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review // *Infect. Dis. Poverty*. 2020. V. 9. P. 29.
- Amit S., Regev-Yochay G., Afek A. et al.* Early rate reductions of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 in BNT162b2 vaccine recipients // *Lancet*. 2021. V. 397 (10277). P. 875–877.
- Andersen K.G., Rambaut A., Lipkin W.I. et al.* The proximal origin of SARS-CoV-2 // *Nat. Med.* 2020. V. 26. P. 450–452.
- Anderson R.M., Heesterbeek H., Klinkenberg D., Hollingsworth T.D.* How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic? // *Lancet*. 2020. V. 395. P. 931–934.
- Angeletti S., Benvenuto D., Bianchi M. et al.* COVID-2019: the role of the nsp2 and nsp3 in its pathogenesis // *J. Med. Virol.* 2020. V. 92. P. 584–588.
- Arabi Y., Balkhy H., Hajeer A.H. et al.* Feasibility, safety, clinical, and laboratory effects of convalescent plasma therapy for patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a study protocol // *Springerplus*. 2015. V. 4. P. 709.
- Baden R.L., El Sahly H.M., Essink B. et al.* Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine // *N. Engl. J. Med.* 2021. V. 384 (5). P. 403–416.
- Bedford J., Enria D., Giesecke J. et al.* COVID-19: towards controlling of a pandemic // *Lancet*. 2020. V. 395. P. 1015–1018.
- Belouzard S., Chu V.C., Whittaker G.R.* Activation of the SARS coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites // *PNAS USA*. 2009. V. 106. P. 5871–5876.
- Berry M., Gamiieldien J., Fielding B.C.* Identification of new respiratory viruses in the new millennium // *Viruses*. 2015. V. 7. P. 996–1019.
- Bonilla-Aldana D.K., Holguin-Rivera Y., Cortes-Bonilla I. et al.* Coronavirus infections reported by ProMED, February 2000–January 2021 // *Travel. Med. Infect. Dis.* 2020. V. 2020. P. 101575.
- Cameron M.J., Bermejo-Martin J.F., Danesh A. et al.* Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS) // *Virus Res.* 2008. V. 133. P. 13–19.
- Cao B., Wang Y., Wen D. et al.* A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19 // *N. Engl. J. Med.* 2020. V. 382. P. 1787–1799.
- Cascella M., Rajnik M., Cuomo A. et al.* Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19) // *Stat Pearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020. PMID: 32150360.
- Chen N., Zhou M., Dong X. et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // *Lancet*. 2020. V. 395. P. 507–513.
- Chen Z., Tong L., Zhou Y. et al.* Childhood 593 COVID-19: a multicentre retrospective study // *Clin. Microbiol. Infect.* 2020. V. 26 (9). P. 1260.e1–1260.e4.
- Chu C.M., Cheng V.C., Hung I.F. et al.* Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings // *Thorax*. 2004. V. 59. P. 252–256.
- Coronavirus (COVID-19): managing stress and anxiety. Melbourne: Univ. Melbourne, 2020. <https://services.unimelb.edu.au/counsel/resources/wellbeing/coronavirus-covid-19-managing-stress-and-anxiety>.
- COVID-19 subcutaneously and orally administered supplemental vaccine boost to enhance T cell protection in those who have already received EUA S-based vaccines. ClinicalTrials.gov. Available at <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04845191>. 2021 Apr 14; Accessed: April 29, 2021.
- Cowling B.J., Leung G.M.* Epidemiological research priorities for public health control of the ongoing global novel

- coronavirus (2019-nCoV) outbreak // *Euro Surveill.* 2020. V. 25 (6). P. 2000110.
- Cui J., Li F., Shi Z.L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses // *Nat. Rev. Microbiol.* 2019. V. 17 (3). P. 181–192.
- De Wilde A.H., Falzarano D., Zevenhoven-Dobbe J.C. et al. Alisporivir inhibits MERS- and SARS-coronavirus replication in cell culture, but not SARS-coronavirus infection in a mouse model // *Virus Res.* 2017. V. 228. P. 7–13.
- De Wit E., van Doremalen N., Falzarano D., Munster V.J. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses // *Nat. Rev. Microbiol.* 2016. V. 14. P. 523–534.
- Dhama K., Sharun K., Tiwari R. et al. COVID-19, an emerging coronavirus infection: advances and prospects in designing and developing vaccines, immunotherapeutics, and therapeutics // *Hum. Vaccin. Immunother.* 2020. V. 16 (6). P. 1232–1238.
- Doria-Rose N., Suthar M.S., Makowski M. et al. Antibody persistence through 6 months after the second dose of mRNA-1273 vaccine for COVID-19 // *N. Engl. J. Med.* 2021. V. 384 (23). P. 2259–2261.
- Du L., He Y., Zhou Y. et al. The spike protein of SARS-CoV – a target for vaccine and therapeutic development // *Nat. Rev. Microbiol.* 2009. V. 7. P. 226–236.
- Edara V.V., Lai L., Sahoo M.K. et al. Infection and vaccine-induced neutralizing antibody responses to the SARS-CoV-2 B.1.617.1 variant // *bioRxiv.* 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.05.09.443299>
- Fehr A.R., Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis // *Meth. Mol. Biol.* 2015. V. 1282. P. 1–23.
- Ganesh B., Rajakumar T., Malathi M. et al. Epidemiology and pathobiology of SARS-CoV-2 (COVID-19) in comparison with SARS, MERS: an updated overview of current knowledge and future perspectives // *Clin. Epidemiol. Glob. Health.* 2021. V. 10. P. 100694. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2020.100694>
- Galloway S.E., Paul P., MacCannell D.R. et al. Emergence of SARS-CoV-2 B.1.1.7 lineage – United States, December 29, 2020 – January 12, 2021 // *Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2021. V. 70 (3). P. 95–99.
- Gorbalenya A.E., Baker S.C., Baric R.S. et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: the species and its viruses – a statement of the coronavirus study group // *bioRxiv.* 2020. 2020.02.07.937862. P. 1–15.
- Gresele P., Momi S., Falcinelli E. Anti-platelet therapy: phosphodiesterase inhibitors // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2011. V. 72. P. 634–646.
- Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // *N. Engl. J. Med.* 2020. V. 382 (18). P. 1708–1720.
- Guan Y., Zheng B.J., He Y.Q. et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China // *Science.* 2003. V. 302. P. 276–278.
- Guo Y.R., Cao Q.D., Hong Z.S. et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status // *Mil. Med. Res.* 2020. V. 7. P. 11.
- Hall M.W., Joshi I., Leal L., Ooi E.E. Immune modulation in COVID-19: strategic considerations for personalized therapeutic intervention // *Clin. Infect. Dis.* 2020. V. 74 (1). P. c1aa904.
- Heymann D.L., Shindo N. COVID-19: what is next for public health? // *Lancet.* 2020. V. 395. № 10224. P. 542–545.
- Holshue M.L., DeBolt C., Lindquist S. et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States // *N. Engl. J. Med.* 2020. V. 382. P. 929–936.
- Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet.* 2020. V. 395. P. 497–506.
- Hung I.F.-N., Lung K.-C., Tso E.Y.-K. et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomized, phase 2 trial // *Lancet.* 2020. V. 395. Iss. 10238.
- Hulswit R.J.G., Lang Y., Bakkens M.J.G. et al. Human coronaviruses OC43 and HKU1 bind to 9-O-acetylated sialic acids via a conserved receptor-binding site in spike protein domain A // *PNAS USA.* 2019. V. 116. P. 2681–2690.
- Imai Y., Kuba K., Rao S. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure // *Nature.* 2005. V. 436. P. 112–116.
- Jeyanathan M., Afkhami S., Smaill F. et al. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies // *Nat. Rev. Immunol.* 2020. V. 20 (10). P. 615–632.
- Keech C., Albert G., Cho I. et al. Phase 1–2 trial of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine // *N. Engl. J. Med.* 2020. V. 383 (24). P. 2320–2332.
- Kim E., Erdos G., Huang S. et al. Microneedle array delivered recombinant coronavirus vaccines: immunogenicity and rapid translational development // *eBioMedicine.* 2020. V. 55. P. 102743.
- Koirala A., Joo Y.J., Khatami A. et al. Vaccines for COVID-19: the current state of play // *Paediatr. Respir. Rev.* 2020. V. 35. P. 43–49.
- Kraemer M.U.G., Yang C.H., Gutierrez B. et al. The effect of human mobility and control measures on the COVID-19 epidemic in China // *Science.* 2020. V. 368. P. 493–497.
- Kraft C.S., Hewlett A.L., Koepsell S. et al. The use of TKM-100802 and convalescent plasma in 2 patients with Ebola virus disease in the United States // *Clin. Infect. Dis.* 2015. V. 61. P. 496–502.
- Kuba K., Imai Y., Rao S. et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury // *Nat. Med.* 2005. V. 11. P. 875–879.
- Lai C.C., Shih T.P., Ko W.C. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020. V. 55. P. 105924.

- Lam T.T., Jia N., Zhang Y.W. et al. Identifying 660 SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins // *Nature*. 2020. V. 583. P. 282–285.
- Le T.T., Andreadakis Z., Kumar A. et al. The COVID-19 vaccine development landscape // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2020. V. 19 (5). P. 305–306.
- Lee I.K., Wang C.C., Lin M.C. et al. Effective strategies to prevent coronavirus disease-2019 (COVID-19) outbreak in hospital // *J. Hosp. Infect.* 2020. V. 105 (1). P. 102–103.
- Li X., Wang W., Zhao X. et al. Transmission dynamics and evolutionary history of 2019-nCoV // *J. Med. Virol.* 2020. V. 92 (5). P. 501–511.
- Lim J., Jeon S., Shin H.Y. et al. Case of the index patient who caused tertiary transmission of COVID-19 infection in Korea: the application of lopinavir/ritonavir for the treatment of COVID-19 infected pneumonia monitored by quantitative RT-PCR // *J. Korean. Med. Sci.* 2020. V. 35. P. e79.
- Lippi G., Plebani M. The novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak: think the unthinkable and be prepared to face the challenge // *Diagnosis (Berl)*. 2020. V. 7 (2). P. 79–81.
- Liu J., Cao R., Xu M. et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection *in vitro* // *Cell Discov.* 2020. V. 6. P. 16.
- Liu Y., Liu J., Xia H. et al. Neutralizing activity of BNT162b2-elicited serum // *N. Engl. J. Med.* 2021. V. 384 (15). P. 1466–1468.
- Logunov D.Y., Dolzhenkova I.V., Shcheblyakov D. et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia // *Lancet*. 2021. V. 397. Iss. 10275. P. 671–681. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00234-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00234-8/fulltext)
- Lu H., Stratton C.W., Tang Y.W. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: the mystery and the miracle // *J. Med. Virol.* 2020. V. 92. P. 401–402.
- Lurie N., Saville M., Hatchett R., Halton J. Developing COVID-19 vaccines at pandemic speed // *N. Engl. J. Med.* 2020. V. 382 (21). P. 1969–1973.
- MacNeil J.R., Su J.R., Broder K.R. et al. Updated recommendations from the advisory Committee on immunization practices for use of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 vaccine after reports of thrombosis with thrombocytopenia syndrome among vaccine recipients – United States, April 2021 // *Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2021. V. 70 (17). P. 651–656.
- Mair-Jenkins J., Saavedra-Campos M., Baillie J.K. et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis // *J. Infect. Dis.* 2015. V. 211. P. 80–90.
- Morgenstern B., Michaelis M., Baer P.C. et al. Ribavirin and interferon beta synergistically inhibit SARS-associated coronavirus replication in animal and human cell lines // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005. V. 326. P. 905–908.
- Muik A., Wallisch A.K., Sanger B. et al. Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera // *Science*. 2021. V. 371 (6534). P. 1152–1153.
- Mulangu S., Dodd L.E., Davey R.T.Jr. et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics // *N. Engl. J. Med.* 2019. V. 381. P. 2293–2303.
- Mummery R.S., Rider C.C. Characterization of the heparin-binding properties of IL-6 // *J. Immunol.* 2000. V. 165. P. 5671–5679.
- Mycroft-West C., Su D., Elli S. et al. The 2019 coronavirus (SARS-CoV-2) surface protein (spike) S1 receptor binding domain undergoes conformational change upon heparin binding // *bioRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.29.971093>
- Omrani A.S., Saad M.M., Baig K. et al. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study // *Lancet Infect. Dis.* 2014. V. 14. P. 1090–1095.
- Padron-Regalado E. Vaccines for SARS-CoV-2: lessons from other coronavirus strains // *Infect. Dis. Ther.* 2020. V. 9 (2). P. 1–20.
- Park Y.-J., Walls A.C., Wang Z. et al. Structures of MERS-CoV spike glycoprotein in complex with sialoside attachment receptors // *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2019. V. 26. P. 1151–1157.
- Polack F.P., Thomas S.J., Kitchin N. et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine // *N. Engl. J. Med.* 2020. V. 383 (27). P. 2603–2615.
- Prompetchara E., Ketloy C., Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: lessons learned from SARS and MERS epidemic // *Asian Pac. J. Allerg. Immunol.* 2020. V. 38. P. 1–9.
- Rabi F.A., Al Zoubi M.S., Kasasbeh G.A. et al. SARS-CoV-2 and coronavirus disease 2019: what we know so far // *Pathogens*. 2020. V. 9. P. 231.
- Robbins R., Mueller B. After admitting mistake, AstraZeneca faces difficult questions about its vaccine // *The New York Times*. 2020. Nov. 25. Available at <https://www.nytimes.com/2020/11/25/business/coronavirus-vaccine-astrazeneca-oxford.html>.
- Rothan H.A., Byrareddy S.N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak // *J. Autoimmun.* 2020. V. 109. P. 102433.
- Rouquet P., Froment J.M., Bermejo M. et al. Wild animal mortality monitoring and human Ebola outbreaks, Gabon and Republic of Congo, 2001–2003 // *Emerg. Infect. Dis.* 2005. V. 11. P. 283–290.
- Sadoff J., Gray G., Vandebosch A. et al. Safety and efficacy of single-dose Ad26.COV2.S vaccine against COVID-19 // *N. Engl. J. Med.* 2021. V. 384 (23). P. 2187–2201.
- Safety and immunogenicity of AdCOVID in healthy adults (COVID-19 vaccine study). *ClinicalTrials.gov*. Available at <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04679909>. 2021. Feb 24; Accessed: April 29, 2021.

- Schoeman D., Fielding B.C.* Coronavirus envelope protein: current knowledge // *Virol. J.* 2019. V. 16. P. 69.
- Shaik K.M., Sarmah B., Wadekar G.S., Kumar P.* Regulatory updates and analytical methodologies for nitrosamine impurities detection in sartans, ranitidine, nizatidine and metformin along with sample preparation techniques // *Crit. Rev. Anal. Chem.* 2022. V. 52 (1). P. 53–71.
<https://doi.org/10.1080/10408347.2020.1788375>
- Shang J., Wan Y., Luo C. et al.* Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2 // *PNAS USA.* 2020. V. 117 (21). P. 11727–11734.
- Sheahan T.P., Sims A.C., Graham R.L. et al.* Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses // *Sci. Transl. Med.* 2017. V. 9. P. eaal3653.
- Skariyachan S., Challapilli S.B., Packirisamy S. et al.* Recent aspects on the pathogenesis mechanism, animal models and novel therapeutic interventions for Middle East respiratory syndrome coronavirus infections // *Front. Microbiol.* 2019. V. 10. P. 569.
- Solomon V.R., Lee H.* Chloroquine and its analogs: a new promise of an old drug for effective and safe cancer therapies // *Eur. J. Pharmacol.* 2009. V. 625. P. 220–233.
- Song Z., Xu Y., Bao L. et al.* From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight // *Viruses.* 2019. V. 11. P. 59.
- Su S., Wong G., Shi W. et al.* Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses // *Trends Microbiol.* 2016. V. 24 (6). P. 490–502.
- Touret F., De Lamballerie X.* Of chloroquine and COVID-19 // *Antiviral. Res.* 2020. V. 177. P. 104762.
- Turner P.J., Anotegui I.J., Campbell D.E. et al.* COVID-19 vaccine-associated anaphylaxis: a statement of the World Allergy Organization Anaphylaxis Committee // *World Allergy Organ. J.* 2021. V. 14 (2). P. 100571.
<https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100517>
- Vaxart to present at the World Vaccine Congress Washington 2021 – Vaxart oral COVID-19 vaccine: hold the ice and the needles. Vaxart, Inc. 2021. Apr 29. Available at <https://investors.vaxart.com/news-releases/news-release-details/vaxart-present-world-vaccine-congress-washington-2021>
- Vincent M.J., Bergeron E., Benjannet S. et al.* Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread // *Virol. J.* 2005. V. 2. P. 69.
- von Grotthuss M., Wyrwicz L.S., Rychlewski L.* mRNA cap-1 methyltransferase in the SARS genome // *Cell.* 2003. V. 113. P. 701–702.
- Voysey M., Costa Clemens S.A., Madhi S.A. et al.* Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials // *Lancet.* 2021. V. 397 (10277). P. 881–891.
- Walls A.C., Park Y.J., Tortorici M.A. et al.* Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein // *Cell.* 2020. V. 181 (2). P. 281–292.
- Wang M., Cao R., Zhang L. et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro* // *Cell Res.* 2020. V. 30. P. 269–271.
- WHO: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report as of 30th November 2020 (10:23 am CET), <https://covid19.who.int/> (accessed on 30 November 2020), 2020.
- Wu F., Zhao S., Yu B. et al.* A new coronavirus associated with human respiratory disease in China // *Nature.* 2020. V. 579. P. 265–269.
- Xia S., Liu Q., Wang Q. et al.* Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) entry inhibitors targeting spike protein // *Virus Res.* 2014. V. 194. P. 200–210.
- Xie H.* Efficacy of dipyridamole in the treatment of 116 children with acute upper respiratory tract infections // *Chin. J. School. Doct.* 2010. V. 24. P. 921.
- Xie M., Chen Q.* Insight into 2019 novel coronavirus – an updated interim review and lessons from SARS-CoV and MERS-CoV // *Int. J. Infect. Dis.* 2020. V. 94. P. 119–124.
- Xu J., Zhao S., Teng T. et al.* Systematic comparison of two animal-to-human transmitted human coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV // *Viruses.* 2020. V. 12. P. 244.
- Yang Y., Peng F., Wang R. et al.* The deadly coronaviruses: the 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China // *J. Autoimmun.* 2020. V. 109. P. 102434.
- Yi Y., Lagniton P.N.P., Ye S. et al.* COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease // *Int. J. Biol. Sci.* 2020. V. 16 (10). P. 1753–1766.
- Yoo J.H.* The fight against the 2019-nCoV outbreak: an arduous march has just begun // *J. Korean Med. Sci.* 2020. V. 35. P. e56.
- Zhang J., Xie B., Hashimoto K.* Current status of potential therapeutic candidates for the COVID-19 crisis // *Brain Behav. Immun.* 2020. V. 87. P. 59–73.
- Zhou P., Fan H., Lan T. et al.* Fatal swine acute diarrhoea syndrome caused by an HKU2-related coronavirus of bat origin // *Nature.* 2018. V. 556. P. 255–258.
- Zhu F.C., Guan X.H., Li Y.H. et al.* Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial // *Lancet.* 2020. V. 396 (10249). P. 479–488. [Medline]. [Full Text].
- Zhu N., Zhang D., Wang W. et al.* A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 // *N. Engl. J. Med.* 2020. V. 382. P. 727–733.
- Zu Z.Y., Jiang M.D., Xu P.P. et al.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a perspective from China // *Radiology.* 2020. V. 296. P. E15–E25.

An Overview of COVID-19 and Its Vaccines

N. Rehman^a and A. Pandey^{a, *}

^a*Department of Biotechnology Motilal Nehru National Institute of Technology (MNNIT), Allahabad, India*

**e-mail: anjanap@mnnit.ac.in*

Coronavirus pandemic, is a continuing catastrophe (COVID-19) triggered by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). The virus passes in into the target cells by attaching itself to a receptor i.e., human angiotensin-converting enzyme 2 (hACE2). It consists of Spike structures created from glycoproteins that promote the virus entry into the target cells of host. The RBD of the S1 subunit on Spike proteins binds to the hACE2 receptor, which is mostly found in the lungs, particularly type-2 pneumocytes, causing human ACE2 receptors to be downregulated. Apart from nausea, vomiting, and chest tightness, which are unusual symptoms of COVID-19, the most common causes of death and severity are respiratory failure (69.5%), sepsis or multi-organ failure (28%), cardiac failure (14.6%), and renal failure (14.6%). Viral antigen-based or viral nucleic acid-based real-time RT-PCR is recommended for the diagnosis of COVID-19 suspects. Vaccination is essential for antiviral treatment. The study was conducted on viruses based on live-attuned or non-activated viruses, recombinant viral vectors, DNA, VLPs and soluble proteins. Vaccine from Pfizer and BioNTech was the first that showed promising data on effectiveness. 90% effectiveness of the vaccine appeared. BNT-162b2 (Pfizer, BioNTech) & mRNA-1273 (Moderna) are mRNA based; AZD-1222 Ad5-CoV (AstraZeneca; Oxford University); Ad26.COVS (Johnson & Johnson) are viral vector based and other vaccines have been granted emergency use authorization by FDA. Since RNA viruses are able to mutate readily and quickly the mutation in the existing strain can be Variants of concern (VOCs) that might diminish vaccine effectiveness. The latest Delta variant (B.1.617.2) has rapidly spread in India is emerging in the United States in mid-2021. It turns out to be the chief which is 6.8-fold more resistant to neutralization by sera from COVID-19 convalescent and mRNA vaccinated individuals.

Keywords: SARS-CoV-2, human angiotensin-converting enzyme 2, vaccination, variants of concern, Delta variant (B.1.617.2)