

ISSN 2414-3782

Juvenis scientia

Медицина

2020 | Том 6 | № 6

Juvenis scientia

Медицина

2020 | Том 6 | № 6

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**Пчелин Иван Юрьевич**, к.м.н.

Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР**Щеглов Д.А.****РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

Алиева А. В., PhD in Medicine. Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии имени академика Я.Х. Туракулова МЗ РУз, г. Ташкент, Узбекистан. **Беловол А. Н.**, д.м.н. Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина. **Василькова О. Н.**, к.м.н. Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь. **Миррахимов Э. М.**, д.м.н. Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан. **Молдобаева М. С.**, д.м.н. Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан. **Муллаханов Ж. Б.**, PhD in Medicine. Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии МЗ РУз, г. Ташкент, Узбекистан. **Плескановская С. А.**, д.м.н. Государственный медицинский университет Туркменистана, г. Ашхабад, Туркменистан. **Табаров М. С.**, д.м.н. Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино, г. Душанбе, Таджикистан. **Варзин С. А.**, д.м.н. Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Журавский С. Г.**, д.м.н. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург, Россия. **Иванов Н. В.**, к.м.н. Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, Россия. **Кулибаба Т. Г.**, к.м.н. Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Лукьянова И. Ю.**, д.м.н. Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, Россия. **Лындина М. Л.**, к.м.н. Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Смирнов Г. А.**, к.м.н. Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Федоткина Т. В.**, к.б.н. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Худякова Н. В.**, к.м.н. Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Шишкин А. Н.**, д.м.н. Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия.

ИНДЕКСАЦИЯ

Журнал индексируется в РИНЦ.

Метаданные экспортируются в открытые репозитории научной информации: Google Scholar, OCLC WorldCat, Dimensions и др.

Журнал включен и индексируется в DOAJ (Directory of Open Access Journals).

Пятилетний импакт-фактор РИНЦ 2019: **0,296**Десятилетний индекс Хирша: **12**

Учредитель и издатель: ООО Издательский дом "Сциентиа" (ИД Scientia)

Свидетельство о регистрации Средства массовой информации: ПИ № ФС 77-70584 от 03.08.2017 г.

191015, г. Санкт-Петербург, переулок Дегтярный, 22А | +7 (812) 649-93-75 | edit@jscientia.org | www.jscientia.org

Подписано в печать 30.12.2020. Печать цифровая, Формат 70x100/16, Бумага офсетная. Тираж 500 экз.

Juvenis scientia

Medicine

2020 | Vol. 6 | No. 6

EDITOR-IN-CHIEF**Ivan Pchelin**, PhD in Medicine

St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

MANAGING EDITOR**Dmitry Sheglov****EDITORIAL BOARD**

Anna Alieva, PhD in Medicine, Republican Specialized Scientific-Practical Medical Centre of Endocrinology named after academician Ya.Kh.Turakulov, Tashkent, Uzbekistan. **Olexandr Bilovol**, Doctor of Medical Science, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine. **Volha Vasilkova**, PhD in Medicine, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus. **Erkin Mirrakhimov**, Doctor of Medical Science, Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan. **Mariia Moldobaeva**, Doctor of Medical Science, Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan. **Javlon Mullakhanov**, PhD in Medicine, Republican Specialized Scientific-Practical Medical Centre of Dermatovenereology and Cosmetology, Tashkent, Uzbekistan. **Svetlana Pleskanovskaya**, Doctor of Medical Science, State Medical University of Turkmenistan, Ashgabat, Turkmenistan. **Muhiddin Tabarov**, Doctor of Medical Science, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Tajikistan. **Sergey Varzin**, Doctor of Medical Science, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. **Sergei Zhuravskii**, Doctor of Medical Science, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia. **Nikita Ivanov**, PhD in Medicine, North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia. **Tatiana Kulibaba**, PhD in Medicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. **Irina Lukianova**, Doctor of Medical Science, North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia. **Maria Lyndina**, PhD in Medicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. **Georgy Smirnov**, PhD in Medicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. **Tamara Fedotkina**, PhD in Biological Sciences, St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia. **Natalia Hudiakova**, PhD in Medicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. **Aleksandr Shishkin**, Doctor of Medical Science, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia.

This is an open access journal which means that all content is freely available without charge to the user or his/her institution. Users are allowed to read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of the articles, or use them for any other lawful purpose, without asking prior permission from the publisher or the author. This is in accordance with the BOAI definition of open access.

The journal is indexed in the Russian Index of Science Citation (RISC).

The journal is included in DOAJ (Directory of Open Access Journals).

Metadata are exported in open source repositories of scientific information: Google Scholar, OCLC WorldCat, Dimensions, etc.



Publisher: «Scientia» Publishing House Ltd.

The mass media registration certificate no. ПИ # ФС 77-70584 of 03.08.2017.

191015, 22A, Degtyarnyy lane, Saint Petersburg | +7 812 649 93 75 | edit@jscentia.org | www.jscentia.org

Approved for print: 30.12.2020. Digital printing, size 70x100/16, offset paper. Edition: 500 copies.

Редакционные сообщения

РЕДАКЦИОННОЕ СООБЩЕНИЕ..... 5

Обзорные статьи

Чернякова А.П., Бороздина С.А.
МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРЕПАРАТОВ ОНКОЛИТИЧЕСКИХ АДЕНОВИРУСОВ, ГЕРПЕСВИРУСОВ, РЕОВИРУСОВ И ВИРУСА КОРИ..... 6

Шаабани С.А., Пчелин И.Ю.
ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ 18

Оригинальные исследования

Муллаханов Ж.Б.
ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ МИКРОБИОМА КОЖИ БОЛЬНЫХ С АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗАМИ . . 33

Переводные статьи

Ли Й.-Д., Чи В.-Ю., Су Ц.-Х., Феррал Л., Хун Ч.-Ф., Ву Ц.-Ч.
РАЗРАБОТКА ВАКЦИН ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ: ОТ SARS И MERS ДО COVID-19..... 41

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ 81

Editorials

EDITORIAL 5

Review articles

Cherniakova A.P., Borozdina S.A.
MECHANISMS AND CLINICAL EFFECTS OF DRUGS BASED ON ONCOLYTIC ADENOVIRUSES, HERPES VIRUSES, REOVIRUSES AND MEASLES VIRUS. 6

Shaabani S.A., Pchelin I.Yu.
SPECIFIC FEATURES OF METABOLIC DISORDERS IN MALES AND FEMALES WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE 18

Original articles

Mullakhanov J.B.
ASSESSMENT OF THE STATE OF THE SKIN MICROBIOME OF PATIENTS WITH ALLERGODERMATOSES 33

Translated articles

Li Y.-D., Chi W.-Y., Su J.-H., Ferrall L., Hung C.-F., Wu T.-C.
CORONAVIRUS VACCINE DEVELOPMENT: FROM SARS AND MERS TO COVID-19 (RUSSIAN TRANSLATION) 41

GUIDE FOR AUTHORS 81

Дорогие авторы и читатели!

Подводя итоги 2020-го года, хотелось бы, прежде всего, поблагодарить вас за поддержку журнала. В этом году, который был очень непростым во всех отношениях, благодаря вашей помощи мы продолжили реализацию наших планов по развитию издания.

В 2020-м году в журнале появилась новая рубрика, в которой мы публикуем переводы статей из авторитетных зарубежных изданий о социально значимых заболеваниях, в том числе по наиболее актуальной сейчас теме – COVID-19. Примечательна эта рубрика еще и тем, что в подготовке переводов участвуют молодые ученые – студенты, аспиранты и выпускники СПбГУ, редактируют же их дипломированные переводчики с профильным (медицинским или биологическим) образованием. Это позволяет молодым ученым получить ценный опыт работы с англоязычными источниками, а нашим читателям – ознакомиться с передовыми статьями авторов из разных стран.

Также с этого года мы начали по собственной инициативе передавать данные рецензий в РИНЦ, где они размещаются в закрытом доступе, в соответствии с действующей в журнале системой двойного слепого рецензирования. Таким образом мы отмечаем труд наших уважаемых рецензентов и делаем журнал более открытым. Кроме того, информация о журнале была размещена в системе Publons, отслеживающей активность рецензентов и редакторов научных статей по всему миру.

В этом году журналу исполнилось пять лет, что позволило ему получить рейтинг в системе Science INDEX РИНЦ. Журнал занял высокие позиции по направлениям Медицина и здравоохранение (30-е место) и Биология (16-е место), а также 218-е место среди всех журналов, что относит его к первому квартилю Science INDEX РИНЦ. Это важное достижение, по нашему мнению, повышает шансы на реализацию амбициозной задачи – включение журнала в одну из международных наукометрических баз данных.

2020-й год запомнился нам еще и тем, что работу журнала неоднократно высоко оценивали в Санкт-Петербургском государственном университете. Одна из статей, опубликованных в *Juvenis scientia* [1], освещалась не только пресс-службой СПбГУ, но и, вслед за ней, газетами «Взгляд», «Санкт-Петербургские ведомости», «Петербургский дневник», информационными агентствами Интерфакс, РБК и РИА Новости [2-4].

Поздравляем вас с наступающим Новым Годом!

Желаем крепкого здоровья, сил и реализации всего намеченного в 2021-м году!

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкевич Я.В., Козачевская Л.Ю., Петяева А.В., Чурилов Л.П. Адъювантный и другие эффекты вакцины БЦЖ и ее влияние на эпидемиологию новой коронавирусной болезни COVID-19 // *Juvenis Scientia*. 2020. Т. 6. № 4. С. 5-29.
2. Российские ученые выявили пользу прививки от туберкулеза в борьбе с COVID. URL: <https://www.rbc.ru/society/03/12/2020/5fc91f459a79471e199f9ae3>
3. Ученые СПбГУ выявили пользу прививки от туберкулеза при борьбе с COVID-19. URL: <https://ria.ru/20201203/koronavirus-1587519492.html>
4. Ученые выявили пользу прививки от туберкулеза в борьбе с COVID-19. URL: <https://rg.ru/2020/12/03/reg-szfo/peterburgskie-uchenye-vyavili-polzu-vakciny-bczh-v-pandemiiu-koronavirusa.html>

Обзорная статья

**МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРЕПАРАТОВ
ОНКОЛИТИЧЕСКИХ АДЕНОВИРУСОВ, ГЕРПЕСВИРУСОВ,
РЕОВИРУСОВ И ВИРУСА КОРИ****А. П. Чернякова ¹, С. А. Бороздина ²**¹ Санкт-Петербургский государственный университет
Россия, 199034 г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9² Городской клинический онкологический диспансер
Россия, 198255 г. Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, 56

✉ Чернякова Александра Павловна – karagayka@mail.ru

Несмотря на все достижения фармакологии, многие виды онкологических заболеваний до настоящего времени остаются неизлечимыми. В связи с этим сохраняется потребность в разработке новых методов, повышающих эффективность лечения онкологических заболеваний и имеющих при этом благоприятный профиль безопасности. Благодаря механизмам, отличным от действия существующих противоопухолевых препаратов, онколитические вирусы расширяют возможности лечения опухолей различных локализаций. В настоящем обзоре систематизированы данные научной литературы последних лет об общих особенностях онколитических вирусов. Рассмотрены факторы, обеспечивающие селективность их действия, и причины, ограничивающие эффективность виротерапии. Затронуты вопросы влияния онколитических вирусов на противоопухолевый иммунитет. Проанализированы механизмы действия и наиболее перспективные направления применения препаратов на основе отдельных штаммов аденовирусов, герпесвирусов, реовирусов и вируса кори.

Ключевые слова: онколитические вирусы, аденовирусы, герпесвирусы, реовирусы, вирус кори, опухолевые клетки, онкологические заболевания.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Чернякова А.П., Бороздина С.А. *Механизмы действия и клинические эффекты препаратов онколитических аденовирусов, герпесвирусов, реовирусов и вируса кори* // *Juvenis scientia*. 2020. Том 6. № 6. С. 6-17.

Review article

MECHANISMS AND CLINICAL EFFECTS OF DRUGS BASED ON ONCOLYTIC ADENOVIRUSES, HERPES VIRUSES, REOVIRUSES AND MEASLES VIRUS**A. P. Cherniakova** ¹, **S. A. Borozdina** ²¹ Saint Petersburg State University

7-9 Universitetskaya Emb., 199034 Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg City Oncology Clinic

56 Veteranov Ave., 198255 Saint Petersburg, Russia

✉ Cherniakova Aleksandra – karagayka@mail.ru

Despite all the advances in pharmacology, many types of oncological diseases remain incurable. To that end, the demand for the development of new effective methods with high safety still exists. Based on mechanisms that differ from the action of current anticancer drugs, oncolytic viruses expand the possibilities of treating tumors of various localizations. In this review, recent scientific data on the general characteristics of oncolytic viruses are systematized. The factors providing the selectivity and the reasons limiting the efficacy of virotherapy are discussed. The influence of oncolytic viruses on antitumor immunity is considered. The mechanisms of action and the most prospective directions for the use of adenoviruses, herpesviruses, reoviruses and measles virus are analyzed.

Keywords: oncolytic viruses, adenoviruses, herpes viruses, reoviruses, measles virus, tumor cells, malignancy.

Conflict of interest: The authors have declared no conflict of interest.

For citation: Cherniakova AP, Borozdina SA. *Mechanisms and clinical effects of drugs based on oncolytic adenoviruses, herpes viruses, reoviruses and measles virus*. Juvenis scientia. 2020;6(6):6-17.

Введение. В настоящее время активно изучается использование вирусов для лечения онкологических заболеваний. Наибольшие перспективы исследователи связывают с применением следующих групп вирусов: 1) аденовирусы 2) реовирусы 3) парамиксовирусы (вирус кори) 4) герпесвирусы (вирусы простого герпеса 1-го, 2-го типов) 5) вирус оспы 6) энтеровирусы (эховирусы) [1]. В данном обзоре рассмотрены препараты на основе аденовирусов, герпесвирусов, реовирусов и вируса кори.

Все применяемые в онкологии вирусы можно подразделить на 2 группы в зависимости от наличия изменений в их геноме: немодифицированные и модифицированные. В препаратах, основанных на немодифицированных вирусах, используются вирусы, которые не характерны для человека как вида. Модификации генома вирусов позволяют подбирать определенные комбинации гиперэкспрессии рецепторов, что в свою очередь дает возможность применять данные вирусы для более широкого спектра онкологических заболеваний [1].

Виротерапия имеет несколько преимуществ над другими методами лечения, которыми и обусловлен растущий интерес к ней. Для большинства виротерапевтических препаратов характерны следующие особенности:

- избирательная репликация в опухолевых клетках,
- непатогенность,
- увеличение содержания вирусных частиц в опухоли за счет репликации в опухолевых клетках,
- способность активации противоопухолевого иммунитета [2, 3, 4].

Безопасность виротерапевтических препаратов достигается за счет непатогенности используемых вирусов для человека или, более часто, путем генетических модификаций с инактивацией фрагментов генома, отвечающих за патогенность [5].

Эффективный онколитический препарат, основанный на вирусе, должен удовлетворять следующим требованиям:

1. Вирус должен иметь способность специфически связываться с клетками опухоли.

2. Вирус должен влиять на развитие опухоли посредством одного из механизмов, включающих:

- лизис опухолевых клеток,
- влияние на клеточный цикл и деление клеток,
- активацию иммунного ответа против опухолевых клеток,
- торможение ангиогенеза в опухоли [2, 6, 7].

Существуют и факторы, ограничивающие эффективность виротерапевтических препаратов. В частности, к некоторым вирусам, используемым для лечения онкологических заболеваний, например, к аденовирусам и вирусу кори, у людей, контактировавших с ними ранее, может быть иммунитет. В этом случае при введении препарата иммунная система более быстро распознает его как инфекционный агент, что может повлиять на эффективность лечения. Поэтому в некоторых случаях, в особенности на начальных этапах виротерапии, применяются иммуносупрессоры [8].

В то же время активация иммунной системы может положительно повлиять на результаты лечения. Как известно, опухолевые клетки ускользают от действия иммунной системы, и в этом случае можно использовать вирусы для стимуляции противоопухолевого иммунитета. При инфицировании вирусом возникает местная воспалительная реакция, приводящая к активации иммунной системы. Этот эффект усиливается и за счет появления опухолевых антигенов в результате лизиса зараженных вирусом клеток, что способствует индукции специфического противоопухолевого иммунитета [3].

Механизм действия некоторых вирусов (вируса кори, вируса ньюкаслской болезни (NDV), рекомбинантных вирусов простого герпеса и аденовирусов) включает формирование синцития. Образование синцития ускоряет лизис клеток под действием иммунной системы и способствует распространению вируса в тка-

Таблица 1

Основные виротерапевтические препараты

Группа вирусов	Вирус (препарат)	Тип опухоли	Генетическая модификация	Производитель
Вирусы простого герпеса (ДНК)	T-VEC (талимоген лахерпарепвек, Имлигик®)	меланома, рак легких, рак молочной железы	делеция ICP34.5, делеция ICP47, инсерция гена гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF)	Amgen Inc., Таузенд-Оукс, США
	HF10 (Канерпатурев – C-REV)	меланома, рак поджелудочной железы, рак легких, рак молочной железы	естественная делеция и инсерция с потерей экспрессии UL43, UL49.5, UL55, UL56 и LAT	Takara Bio Inc., Кусацу, Сига, Япония
	Orien X010	меланома	делеции ICP34.5 и ICP47 и инсерция гена GM-CSF	Orient Gene Biotech, Чжэцзян, Китай
Аденовирусы (ДНК)	H101 (Онкорин)	рак поджелудочной железы	делеция E1B и частичная делеция E3	Shanghai Sunway Biotech, Шанхай, Китай
	ONCOS-102 (ранее назывался CGTG-102)	меланома	инсерция гена GMCSF	Targovax, Осло, Норвегия
	ICOVIR-5	меланома	Δ 24-RGD, pRb-зависимый аденовирус, с делецией в 24 pb, промотором E2F и последовательностью Козак в стартовом кодоне E1a	Institut Català d'Oncologia, Барселона, Испания
Реовирусы (РНК)	Пелареореп (Пеолизин)	рак молочной железы	природный вирус	Oncolytics Biotech Inc., Калгари, Канада
Парамиксовирусы (РНК)	Вирус кори (MV-NIS, MV-CEA)	глиома	инсерция гена hNIS в MV-NIS и гена раково-эмбрионального антигена (CEA) в MV-CEA	Vyriad, Рочестер, США
Парвовирусы (РНК)	Парвовирус Н-1 (ParvOryx)	глиома	природный вирус	ORYX Medicine, Фатерштеттен, Германия
Пикорнавирусы (РНК)	CVA21 (Каватак)	меланома	природный вирус	Viralytics, Сидней, Австралия
	PVSRIP0	глиома	CD155/Necl5-зависимый полиовирус, в котором внутренний сайт входа в рибосомы (IRES) заменен на IRES риновируса человека типа 2 (HRV2)	Университет Дьюка, Дарем, США

ни, в связи с чем рассматривается как благоприятный эффект, усиливающий действие виротерапевтического препарата [9].

Следует отметить, что применяемые в настоящее время онколитические вирусы обладают умеренной эффективностью. Поэтому

они используются не самостоятельно, а в сочетании с другими видами лечения (прежде всего, химиотерапией) [10].

В таблице 1 суммирована актуальная информация об основных виро-терапевтических препаратах в мировой практике. В нижеследующих разделах рассматриваются механизмы действия и эффекты отдельных онколитических вирусов.

Аденовирусы (Onc.Ads). Механизмы действия на опухолевые клетки. Аденовирусы являются одной из наиболее изученных групп онколитических вирусов, что связано с их благоприятным профилем безопасности, относительной простотой генетической модификации и возможностью создания партий вирусов с высоким титром.

Прежде всего вирус должен специфическим образом проникать именно в опухолевые клетки, что осуществляется за счет рецепторных взаимодействий. На сегодняшний день показано, что это может происходить за счет по крайней мере 11 рецепторов. В основном, в качестве вектора применяется серотип Ad5. Ad5, вирус подгруппы C, инфицирует клетки через рецептор вирусов Коксаки и аденовирусов (CAR), гепарансульфат (HS-GAG) и другие рецепторы (MHC-I, VCAM-1 и DPPC). Серотип Ad3 подгруппы B связывается с CD46, CD80 и CD86 [6].

После проникновения внутрь клетки вирус должен повлиять на дальнейшее развитие опухоли. Один из механизмов, который заключается в нацеливании вируса на комплекс Rb/E2F, участвующий в активации транскрипции, обусловлен мутацией в гене E1A аденовируса. Продукт данного гена вызывает диссоциацию комплекса Rb/E2F и тормозит транскрипцию. Еще один механизм связан с мутацией в гене E1B, продукт которого влияет на активность транскрипционного фактора p53 [7]. Некоторые онколитические аденовирусы имеют дополнительные факторы интенсификации противоопухолевой активности, например, способствуют активации антигенпрезентирующих клеток, что стимулирует презентацию

как вирусных, так и опухолевых антигенов на фоне разрушения опухолевых клеток [6].

Одной из проблем применения всех онколитических вирусов является обеспечение их проникновения в солидные опухоли, для которых характерна довольно плотная стромальная ткань и большое количество внеклеточного матрикса. По данным S. Y. Lee и соавт. [11], высокое давление жидкости в опухолях препятствует способности онколитических аденовирусов распространяться по опухоли и ограничивает их эффективность. С целью решения этой проблемы были созданы «усиленные» онколитические аденовирусы (Armed Onc.Ads), дополнительно влияющие на внеклеточный матрикс и ангиогенез [2]. Доклинические исследования «усиленных» онколитических аденовирусов, которые экспрессируют релаксин и гиалуронидазу, разрушающие внеклеточный матрикс, показали многообещающие результаты. Вирус, экспрессирующий релаксин, который активирует матриксные металлопротеиназы [2], увеличивал распространение вируса в моделях множественных опухолей, что было показано на моделях ортотопической глиомы мышей [11, 12, 13].

Как известно, злокачественные опухоли способны продуцировать факторы роста эндотелия сосудов (VEGF), которые стимулируют неоваскуляризацию, опосредуя тем самым кровоснабжение опухоли и ее гематогенное метастазирование. Связи с этим одним из направлений повышения эффективности виро-терапии стала разработка связывающих VEGF аденовирусов [6] и парвовирусов [14].

Противоопухолевые препараты на основе аденовирусов. Одним из первых вирусов с селективной репликацией в опухолевых клетках был аденовирус Оникс-015, несущий делецию E1B-55k. Вирусный ген E1B-55k является антагонистом p53 и отсрочивает его нормальную активацию. Исследователи предложили использовать вирус с делецией E1B-55k, поскольку при ее наличии в нормальных

клетках вирус не может реплицироваться в связи с активацией p53 и запуском апоптоза. В опухолевых же клетках на фоне дезактивации p53 апоптоз не запускается, и вирус реплицируется. Однако, в дальнейшем выяснилось, что механизм селективности к опухолевым клеткам связан не с E1B-55k, а с нарушением транспорта мРНК из ядра в цитоплазму [2, 15, 16].

Применение препаратов аденовирусов при лечении отдельных заболеваний:

1. *Плоскоклеточный рак головы и шеи, рак пищевода.* Препарат H101 (онкорин), функционально похожий на Онискс-015, был одобрен в Китае в 2006 г. после III фазы клинических испытаний в сочетании с химиотерапией (цисплатином и фторурацилом). В исследование было включено 123 человека с плоскоклеточным раком головы и шеи или раком пищевода. В группе пациентов, получавших химиотерапию и Онкорин, объективный ответ был достигнут в 78,8% случаев, а в группе пациентов, получавших только химиотерапию, – статистически значимо реже, лишь в 39,6% случаев [17].

2. *Гепатоцеллюлярная карцинома.* С 2007 по 2017 гг. в онкологическом центре Университета Сунь Ятсена в Китае было проведено исследование, включившее 590 пациентов. Первая группа получала только трансартериальную химиоэмболизацию (карбоплатином, эрибулином и митомицином), вторая лечилась трансартериальной химиоэмболизацией в сочетании с H101. Результаты исследования показали, что общая трехлетняя выживаемость была значительно выше у пациентов, получавших H101: 40,5% против 22,4% в контрольной группе ($p < 0,05$) [18].

Вирус простого герпеса (HSV). Механизмы действия на опухолевые клетки. В качестве цитолитического вируса HSV обладает следующими преимуществами:

(1) HSV быстро реплицируется в клетках и обладает способностью инфицировать несколько типов опухолевых клеток;

(2) HSV имеет большой геном, который лег-

ко поддается модификации и встраиванию трансгенов;

(3) Репликацию HSV можно подавить с помощью противовирусных препаратов в тех случаях, когда ее интенсивность начинает представлять угрозу для жизни пациентов;

(4) Возможно изменение гликопротеинов HSV для более селективного нацеливания вируса на опухолевые клетки [19].

HSV обладает рядом способностей, позволяющих вирусу ускользать от иммунного ответа организма человека. В частности, HSV ингибирует продукцию цитокинов/хемокинов инфицированными клетками, блокирует созревание антигенпрезентирующих клеток, а также тормозит гибель клеток под действием цитотоксических Т-лимфоцитов. Делеции или мутации генов, обеспечивающих ускользание HSV от иммунной защиты, препятствуют его репликации в нормальных клетках. В опухолевых тканях часто наблюдается состояние иммуносупрессии, что может способствовать проникновению и репликации вируса. HSV может также усиливать противоопухолевый иммунитет и способствовать проникновению воспалительных клеток в опухоль [19].

Препараты на основе вируса простого герпеса. T-VEC. Препарат T-VEC был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в 2015 году для лечения неоперабельной метастатической меланомы, а позже в Евросоюзе для лечения неметастатической или метастатической меланомы кожи. T-VEC вводится локально в опухоль, а затем выборочно инфицирует и уничтожает злокачественные клетки с минимальным воздействием на нормальные клетки человека. T-VEC представляет собой HSV 1-го типа с несколькими модификациями. Фактор нейровирулентности (ICP34.5) в нем заменен последовательностью, кодирующей гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF). Продукт данного гена привлекает антигенпрезентирующие клетки в микроокружение опухоли, стимули-

рует функцию дендритных клеток и способствует развитию клеточного ответа на опухолевые антигены. Кроме добавления вектора GM-CSF в препарате T-VEC удаляется область ICP47, которая кодирует белок, способствующий торможению экспрессии вирусных антигенов главным комплексом гистосовместимости I класса (MHC I). Прямая внутриопухолевая инъекция герпесвирусов, экспрессирующих GM-CSF, в качестве монотерапии продемонстрировала доклиническую эффективность в исследованиях на мышах и ограниченную клиническую активность [5].

Применение препарата T-VEC при лечении отдельных заболеваний:

В настоящее время T-VEC одобрен для внутриопухолевой инъекции в кожные очаги меланомы высокой степени злокачественности, причем определенная эффективность наблюдается даже при применении данного препарата в режиме монотерапии. Эффективность монотерапии T-VEC также была продемонстрирована у пациентов с опухолями печени, поджелудочной железы и распространенными солидными опухолями [6, 15].

1. Меланома. После получения благоприятных результатов 1-й и 2-й фаз клинических испытаний в 2006 году в Лондоне [20] эффекты T-VEC были оценены на достаточно больших группах пациентов. В 2010 году началось исследование по применению T-VEC у пациентов с неоперабельной меланомой IIIB, IIIC и IV стадий. В данном исследовании 295 пациентов получили внутриопухолевые инъекции T-VEC. Показатели устойчивого ответа и полного ответа у них составили 19,0% и 16,9%, соответственно. Вторая группа пациентов (141 человек) получала подкожные инъекции GM-CSF, при этом устойчивый ответ наблюдался у 1,4%, а полный ответ – 0,7% [21]. Препарат T-VEC был одобрен для применения FDA в 2015 году [22].

HF-10 (C-REV). HF10 в целом схож с T-VEC, однако отличается от него рядом генетических модификаций. При создании HF10 проводилось редактирование собственных

последовательностей генома вируса путем делеции или удвоения отдельных участков, тогда как T-VEC содержит дополнительные последовательности. За счет делеций гены UL43, UL49.5, UL55, UL56 и LAT не экспрессируются, тогда как дупликации UL53 и UL54 обеспечивают их гиперэкспрессию.

Делеция гена UL43 не влияет на проникновение вируса в клетку и его репликацию. Однако данная модификация влияет на взаимодействие вируса с антигенпрезентирующими клетками (дендритными клетками) и усиливает иммунный ответ.

UL49.5 кодирует трансмембранный гликопротеин N типа 1. Этот белок образует гетеродимерный комплекс с гликопротеином M. Таким образом, делеция UL49.5, вероятно, изменяет процесс образования синцития, однако ее влияние на онколитическую способность HF10 остается не до конца ясным.

UL53 кодирует гликопротеин K, который регулирует выход HSV из инфицированных клеток. Гиперэкспрессия гликопротеина K в HF10 способствует увеличению количества инфицированных клеток [23].

Применение препаратов HF10 при лечении отдельных заболеваний:

1. Меланома. Исследование эффективности HF10 в сочетании с ипилимумабом у пациентов с меланомой было проведено на группе из 43 пациентов. При оценке эффективности лечения на 24-й неделе наличие ответа наблюдалось в 37,8% случаев (в 13,5% – полный ответ, в 24,3% – частичный ответ) [10].

2. Рак поджелудочной железы. В Японии было проведено исследование эффектов HF10 у 8 пациентов с протоковой карциномой поджелудочной железы после лапаротомии. Введение HF10 вызвало проникновение макрофагов, CD4+, CD8+ и Т-клеток в опухолевый очаг, а также активацию естественных киллеров (NK). При этом выживаемость пациентов увеличилась в среднем на шесть месяцев [24].

3. Рак молочной железы. Эффекты HF10 были оценены у 6 пациенток с метастатическим раком молочной железы. Была про-

демонстрирована высокая селективность репликации вируса в опухолевых клетках. Гистологическое исследование выявило фиброз и гибель опухолевых клеток на фоне инфильтрации CD8+ и CD4+-клетками вокруг опухолевых очагов, что подтверждает индукцию иммунного ответа под действием HF10 [25, 26].

Реовирусы. Механизмы действия на опухолевые клетки. Многие реовирусы не являются патогенными для человека, что открывает перспективы для их применения в онкологии. Было показано, что отдельные реовирусы могут реплицироваться в клетках с дисфункциональными клеточными сигнальными каскадами, в частности, при наличии мутаций в гене KRAS, что означает специфичность по отношению к опухолевым клеткам и безопасность для нормальных клеток [27].

Препараты на основе реовирусов. Реолизин (пелареореп). Реолизин (пелареореп) представляет собой немодифицированный онколитический вирус, который тропен к опухолевым клеткам вследствие более высокого темпа их деления по сравнению с нормальными. Двойной механизм действия этого вируса включает избирательный лизис опухолевых клеток и индукцию противоопухолевого иммунитета. Избирательность лизиса зависит от ряда факторов:

(1) наличие дефектной передачи сигналов двухцепочечной РНК-активированной протеинкиназой (PKR);

(2) активация RAS и / или мутация генов других белков данного сигнального пути, посредством которого подавляется индуцированный интерфероном (IFN) противовирусный ответ;

(3) мутации в ключевых генах-супрессорах опухолей и онкогенах (например, мутации p53).

Опухолевые клетки, инфицированные рассматриваемым реовирусом, выделяют провоспалительные цитокины, тем самым активируя естественные киллерные (NK) клетки, дендритные клетки и Т-клетки, которые спо-

собствуют иммуноопосредованной гибели опухолевых клеток. После лизиса клеток вирусные и опухолевые антигены высвобождаются и поглощаются антигенпрезентирующими клетками. За этим следует устойчивый адаптивный противоопухолевый иммунный ответ, который тормозит развитие опухолевого процесса [27].

Применение препаратов реовирусов при лечении отдельных заболеваний:

Рак молочной железы. В 2018 году в Канаде во 2-й фазе клинического испытания препарата на основе онколитического реовируса приняли участие 74 пациентки с метастатическим раком молочной железы. Первая группа из 36 женщин получала паклитаксел в комбинации с пелареорепом (внутривенно), вторая группа получала только паклитаксел. Результаты показали отсутствия частоты объективных ответов между группами, при этом, однако, медиана общей выживаемости в группе комбинированной терапии была больше, чем среди пациенток, получавших только паклитаксел (17,4 vs 10,4 месяцев) [28].

Вирус кори (Mv). Механизмы действия на опухолевые клетки. Рецепторы вируса кори для проникновения в клетки представлены гемагглютинином (H) и белком слияния (F). Вирус взаимодействует с несколькими рецепторами на поверхности клеток. Одним из них является CD46. Данный рецептор присутствует на поверхности всех клеток [29], однако для некоторых опухолевых клеток (при аденокарциномах и отдельных лейкозах) характерна его гиперэкспрессия [30]. При этом с CD46 взаимодействуют только лабораторные штаммы, применяемые для изготовления вакцин (MV-Edm) [29, 30], а дикие штаммы специфично не взаимодействуют с этим рецептором. Это дает возможность применять немодифицированные лабораторные штаммы вируса кори в лечении аденокарцином с гиперэкспрессией CD46. Основной тип рецепторов, с которым взаимодействует вирус кори, – это CD150. Он экспрессируется на клетках иммунной системы:

Таблица 2

Тропность различных штаммов вируса кори к опухолевым клеткам

Штаммы вируса		Генетическая модификация	Тип опухоли
Неизмененный аттенуированный штамм	MV-Edm	не изменен	лейкозы/лимфомы, миелома, рак яичников, рак молочной железы, меланома, фибросаркома
Ретаргетированные вирусы	MV-CD20	нацелен на CD20	лейкозы, фибросаркома
	MV-CD38	нацелен на CD38	лимфома Беркитта, рак яичников
	MV-CD133	нацелен на CD133	гепатоцеллюлярная карцинома, рак толстой кишки
	MV-HER2/neu	нацелен на HER2/neu	рак яичников, медуллобластома
Штаммы с репортерными генами	MV-CEA	инсерция гена раково-эмбрионального антигена (CEA)	рак яичников, рак молочной железы, гепатоцеллюлярная карцинома, рак простаты
	MV-NIS	инсерция гена тиреоидного симпортера йодида натрия (NIS)	опухоли щитовидной железы
Штаммы с генами конвертаз пролекарств	MV-PNP	инсерция гена пуриновой нуклеозидфосфорилазы (PNP)	лейкозы/лимфомы колоректальный рак, рак поджелудочной железы
	MV-SCD	инсерция гена цитозиндезаминазы (SCD)	рак яичников, меланома, гепатоцеллюлярная карцинома, колоректальный рак
Штаммы с генами иммуностимуляторов	MV-NAP	инсерция гена белка, активирующего нейтрофилы	рак молочной железы

T- и B-лимфоцитах, зрелых дендритных клетках и макрофагах. Именно с CD150, в основном, связываются дикие штаммы, что придает им лимфотропность. Еще одним рецептором для взаимодействия является нектин-4, который важен для первоначального проникновения вируса в организм человека в дыхательных путях. При этом известно, что для клеток ряда злокачественных опухолей (молочной железы, яичника, легкого) характерна гиперэкспрессия нектин-4 [8, 31].

Современные методы генной инженерии позволяют модифицировать вирус кори с целью повышения его тропности к различным опухолевым клеткам. В этом случае, как правило, на место удаленной концевой после-

довательности белка N вируса вставляется последовательность, которая кодирует антигеном к рецептору, гиперэкспрессированному опухолевыми клетками [32].

Существуют и другие генетические модификации вируса кори, данные о которых суммированы в таблице 2 [31, 33]:

Генетические модификации вируса кори могут преследовать различные цели. Экспрессия раково-эмбрионального антигена (РЭА, CEA) позволяет получать информацию о репликации вируса на фоне лечения. Экспрессия тиреоидного симпортера йодида натрия (NIS) может быть использована как с целью визуализации опухоли, так и для повышения эффективности лечения препаратами

радиоактивного йода [34]. Встраивание генов конвектаз, которые превращают пролекарства в высокотоксичные метаболиты, приводит к усилению локального действия химиотерапевтических препаратов [8].

Заключение. Применение онколитических вирусов является одним из перспективных методов лечения онкологических заболеваний. Несмотря на многообещающие резуль-

таты экспериментальных исследований, к настоящему времени лишь в ограниченном количестве клинических испытаний были продемонстрированы преимущества добавления виротерапии к стандартным методам лечения. Перспективы данного направления связаны с развитием возможностей генной инженерии и молекулярной онкологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chiocca EA, Rabkin SD. *Oncolytic viruses and their application to cancer immunotherapy* [published correction appears in Cancer Immunol Res. 2014 Jul;2(7):699]. Cancer Immunol Res. **2014**;2(4):295-300. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0015
2. Peter M, Kühnel F. *Oncolytic Adenovirus in Cancer Immunotherapy*. Cancers (Basel). **2020**;12(11):3354. DOI: 10.3390/cancers12113354
3. Kaufman HL, Kohlhapp FJ, Zloza A. *Oncolytic viruses: a new class of immunotherapy drugs* [published correction appears in Nat Rev Drug Discov. 2016 Aug 30;15(9):660]. Nat Rev Drug Discov. **2015**;14(9):642-662. DOI: 10.1038/nrd4663
4. Lawler SE, Speranza M, Cho C, Chiocca EA. *Oncolytic Viruses in Cancer Treatment: A Review*. JAMA Oncol. **2017**;3(6):841-849. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.2064
5. Johnson DB, Puzanov I, Kelley MC. *Talimogene laherparepvec (T-VEC) for the treatment of advanced melanoma*. Immunotherapy. **2015**;7(6):611-619. DOI: 10.2217/imt.15.35
6. Eissa IR, Bustos-Villalobos I, Ichinose T, et al. *The Current Status and Future Prospects of Oncolytic Viruses in Clinical Trials against Melanoma, Glioma, Pancreatic, and Breast Cancers*. Cancers (Basel). **2018**;10(10):356. DOI: 10.3390/cancers10100356
7. Roth J, Dobbelsstein M. *Interaction of p53 with the adenovirus E1B-55 kDa protein*. Methods Mol Biol. **2003**;234:135-49 DOI: 10.1385/1-59259-408-5:135
8. Aref S, Bailey K, Fielding A. *Measles to the Rescue: A Review of Oncolytic Measles Virus*. Viruses. **2016**;8(10):294. DOI: 10.3390/v8100294
9. Burton C, Bartee E. *Syncytia Formation in Oncolytic Virotherapy*. Mol Ther Oncolytics. **2019**;15:131-139. DOI: 10.1016/j.omto.2019.09.006
10. Andtbacka R, Ross MI, Agarwala SS, et al. *Preliminary results from phase II study of combination treatment with HF10, a replication-competent HSV-1 oncolytic virus, and ipilimumab in patients with stage IIIb, IIIc, or IV unresectable or metastatic melanoma*. Clin. Oncol. **2016**;34(15):9543-9543. DOI: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.9543
11. Lee SY, Park HR, Rhee J, et al. *Therapeutic effect of oncolytic adenovirus expressing relaxin in radioresistant oral squamous cell carcinoma*. Oncol Res. **2013**;20(9):419-425. DOI: 10.3727/096504013X13657689383139
12. Shaw AR, Suzuki M. *Recent advances in oncolytic adenovirus therapies for cancer*. Curr Opin Virol. **2016**;21:9-15. DOI: 10.1016/j.coviro.2016.06.009
13. Vera B, Martínez-Vélez N, Xipell E, et al. *Characterization of the Antiglioma Effect of the Oncolytic Adenovirus VCN-01* [published correction appears in PLoS One. 2016;11(6):e0157619]. PLoS One. **2016**;11(1):e0147211. DOI: 10.1371/journal.pone.0147211
14. Grueso E, Sánchez-Martínez C, Calvo-López T, et al. *Antiangiogenic Vascular Endothelial Growth Factor-Blocking Peptides Displayed on the Capsid of an Infectious Oncolytic Parvovirus: Assembly and Immune*

- Interactions*. J Virol. **2019**;93(19):e00798-19. DOI: 10.1128/JVI.00798-19.
15. Russell L, Peng KW. *The emerging role of oncolytic virus therapy against cancer*. Chin Clin Oncol. **2018**;7(2):16. DOI: 10.21037/cco.2018.04.04
 16. O'Shea CC, Johnson L, Bagus B, et al. *Late viral RNA export, rather than p53 inactivation, determines ONYX-015 tumor selectivity*. Cancer Cell. **2004**;6(6):611-623. DOI: 10.1016/j.ccr.2004.11.012
 17. Xia ZJ, Chang JH, Zhang L et al. *Phase III randomized clinical trial of intratumoral injection of E1B gene-deleted adenovirus (H101) combined with cisplatin-based chemotherapy in treating squamous cell cancer of head and neck or esophagus*. Ai Zheng. **2004**;23(12):1666-1670
 18. He CB, Lao XM, Lin XJ. *Transarterial chemoembolization combined with recombinant human adenovirus type 5 H101 prolongs overall survival of patients with intermediate to advanced hepatocellular carcinoma: a prognostic nomogram study*. Chin J Cancer. **2017**;36(1):59. DOI: 10.1186/s40880-017-0227-2.
 19. Ma W, He H, Wang H. *Oncolytic herpes simplex virus and immunotherapy*. BMC Immunol. **2018**;19(1):40. DOI: 10.1186/s12865-018-0281-9.
 20. Hu JC, Coffin RS, Davis CJ, et al. *A phase I study of OncoVEXGM-CSF, a second-generation oncolytic herpes simplex virus expressing granulocyte macrophage colony-stimulating factor*. Clin Cancer Res. **2006**;12(22):6737-6747. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0759.
 21. Andtbacka RHI, Collichio F, Harrington KJ, et al. *Final analyses of OPTiM: a randomized phase III trial of talimogene laherparepvec versus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in unresectable stage III-IV melanoma*. J Immunother Cancer. **2019**;7(1):145. DOI: 10.1186/s40425-019-0623-z
 22. Greig SL. *Talimogene Laherparepvec: First Global Approval*. Drugs. **2016**;76(1):147-154. DOI: 10.1007/s40265-015-0522-7.
 23. Eissa IR, Naoe Y, Bustos-Villalobos I, et al. *Genomic Signature of the Natural Oncolytic Herpes Simplex Virus HF10 and Its Therapeutic Role in Preclinical and Clinical Trials*. Front Oncol. **2017**;7:149. DOI: 10.3389/fonc.2017.00149
 24. Nakao A, Kasuya H, Sahin TT, et al. *A phase I dose-escalation clinical trial of intraoperative direct intratumoral injection of HF10 oncolytic virus in non-resectable patients with advanced pancreatic cancer*. Cancer Gene Ther. **2011**;18(3):167-175. DOI: 10.1038/cgt.2010.65.
 25. Nakao A, Kimata H, Imai T, et al. *Intratumoral injection of herpes simplex virus HF10 in recurrent breast cancer*. Ann Oncol. **2004**;15(6):988-989. DOI: 10.1093/annonc/mdh225
 26. Kimata H, Imai T, Kikumori T, et al. *Pilot Study of Oncolytic Viral Therapy using Mutant Herpes Simplex Virus (HF10) Against Recurrent Metastatic Breast Cancer*. Ann. Surg. Oncol. **2006**;13(8):1078-1084. DOI: 10.1245/ASO.2006.08.035.
 27. Mahalingam D, Goel S, Aparo S, et al. *A Phase II Study of Pelareorep (REOLYSIN®) in Combination with Gemcitabine for Patients with Advanced Pancreatic Adenocarcinoma*. Cancers (Basel). **2018**;10(6):160. DOI: 10.3390/cancers10060160
 28. Bernstein V, Ellard SL, Dent SF, et al. *Randomized Phase II Study of Weekly Paclitaxel with or without Pelareorep in Patients with Metastatic Breast Cancer: Final Analysis of Canadian Cancer Trials Group IND. 213*. Breast Cancer Res. Treat. **2018**;167(2):485-493. DOI: 10.1007/s10549-017-4538-4
 29. Kemp V, Lamfers MLM, van der Pluijm G, van den Hoogen BG, Hoebe RC. *Developing oncolytic viruses for clinical use: A consortium approach*. Cytokine Growth Factor Rev. **2020**;56:133-140. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2020.06.010
 30. Bhattacharjee S, Yadava PK. *Measles virus: Background and oncolytic virotherapy*. Biochem Biophys Rep. **2018**;13:58-62. DOI: 10.1016/j.bbrep.2017.12.004
 31. Msaouel P, Opyrchal M, Dispenzieri A, et al. *Clinical Trials with Oncolytic Measles Virus: Current Status and Future Prospects*. Curr Cancer Drug Targets. **2018**;18(2):177-187. DOI: 10.2174/1568009617666170222125035

32. Hammond AL, Plemper RK, Zhang J, et al. *Single-chain antibody displayed on a recombinant measles virus confers entry through the tumor-associated carcinoembryonic antigen*. J Virol. **2001**;75(5):2087-2096. DOI: 10.1128/JVI.75.5.2087-2096.2001
33. Aref S, Bailey K, Fielding A. *Measles to the Rescue: A Review of Oncolytic Measles Virus*. Viruses. **2016**;8(10):294. DOI: 10.3390/v8100294
34. Johansen K, Woodhouse NJ, Odugbesan O. *Comparison of 1073 MBq and 3700 MBq iodine-131 in postoperative ablation of residual thyroid tissue in patients with differentiated thyroid cancer*. Nucl Med. **1991**;32(2):252-254.

Поступила в редакцию: 26.11.2020

После доработки: 24.12.2020

Обзорная статья

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ**С. А. Шаабани , И. Ю. Пчелин **

Санкт-Петербургский государственный университет
Россия, 199034 г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9

✉ Шаабани София Абдельхамидовна – cftspbu@mail.ru

В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) рассматривается как мультисистемное заболевание, ассоциированное с метаболическим синдромом. Половые различия прослеживаются как в распределении заболеваемости НАЖБП в популяции, так и в преобладании тех или иных метаболических нарушений у пациентов со стеатозом печени. В статье проанализированы современные научные данные об эпидемиологии и патогенезе заболевания, в том числе о роли половых гормонов в развитии стеатоза. Суммированы данные об основных метаболических нарушениях у пациентов с НАЖБП, обсуждаются потенциальные механизмы их взаимосвязи с гормональным статусом. Рассмотрены особенности взаимосвязи НАЖБП с синдромом поликистозных яичников у женщин. Результаты проведенного анализа данных литературы свидетельствуют о целесообразности разработки стратегий диагностики метаболических нарушений у пациентов с НАЖБП, а также рекомендаций по персонализированной терапии с учетом пола и гормонального статуса пациентов.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, метаболический синдром, инсулинорезистентность, синдром поликистозных яичников, эстрогены, половые различия, гомоцистеин, лептин, мочева кислота.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Шаабани С.А., Пчелин И.Ю. *Особенности метаболических нарушений у мужчин и женщин с неалкогольной жировой болезнью печени* // Juvenis scientia. 2020. Том 6. № 6. С. 18-32.

Review article

SPECIFIC FEATURES OF METABOLIC DISORDERS IN MALES AND FEMALES WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE**S. A. Shaabani** , **I. Yu. Pchelin** 

Saint Petersburg State University

7-9 Universitetskaya Emb., 199034 Saint Petersburg, Russia

✉ Shaabani Sofiia – cftspbu@mail.ru

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become the most common cause of chronic liver disease worldwide. Growing evidence supports the concept of NAFLD as a multisystem disease associated with metabolic syndrome. Sex differences do exist in the incidence of NAFLD among the population as much as in the prevalence of certain metabolic disorders in patients with liver steatosis. This review summarizes the current knowledge on the epidemiology and pathogenesis of NAFLD, including the role of sex hormones in the development of hepatic steatosis. We discuss the main metabolic disorders in patients with NAFLD and the potential mechanisms of their interaction with the hormonal state. The impact of polycystic ovary syndrome on NAFLD progression is also considered. The results of the conducted analysis of literature data confirms the relevance of developing sex-specific guidelines for identifying metabolic disorders in patients with NAFLD and recommendations for personalized treatment.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, insulin resistance, polycystic ovary syndrome, estrogens, sex differences, homocysteine, leptin, uric acid.

Conflict of interest: The authors have declared no conflict of interest.

For citation: Shaabani SA, Pchelin IYu. *Specific features of metabolic disorders in males and females with non-alcoholic fatty liver disease*. Juvenis scientia. 2020;6(6):18-32.

Введение. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) занимает лидирующую позицию в структуре заболеваний печени. НАЖБП рассматривают как мультисистемное заболевание, выходящее за рамки гепатобилиарной системы, поскольку оно ассоциировано с такими патологическими состояниями, как ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа, гиперлипидемия и артериальная гипертензия [1]. Кроме того, с каждым годом появляется все больше свидетельств того, что при НАЖБП происходит повышение риска развития сердечно-сосудистых событий и хронической болезни почек (ХБП) [2].

Принципиально в структуре НАЖБП выделяют такие состояния, как неалкогольный стеатогепатоз и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). Морфологическим признаком неалкогольного стеатогепатоза является наличие избыточного накопления триглицеридов в более чем 5% гепатоцитов при условии исключения других возможных причин накопления липидов в печени (в частности, злоупотребления алкоголем). При НАСГ помимо стеатоза наблюдается воспаление и повреждение клеток печени, причем гистологическая картина НАСГ очень сходна с морфологией алкогольного стеатогепатита (АСГ). Для НАСГ характерно прогрессирующее течение, значительное повышение риска развития цирроза печени, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы [3].

Эпидемиология НАЖБП. НАЖБП встречается повсеместно, однако особенно высокая заболеваемость наблюдается в западных странах. Это связано с тем, что среди западного населения распространены основные факторы риска развития НАЖБП: абдоминальное ожирение, сахарный диабет 2 типа и дислипидемия [4]. Общая распространенность НАЖБП в мире в среднем составляет 25,24%. Наиболее высокая распространенность наблюдается на Ближнем Востоке и в Южной Америке, наиболее низкая – в Африке [5]. В США, по данным различных исследований, НАЖБП выявляется у 10-46% взрослого насе-

ления [6]. По данным всероссийского эпидемиологического исследования DIREG 2 распространенность НАЖБП в России составляет 37,3% [7], а в Санкт-Петербурге – 49,1% [8]. Кроме того, известно, что НАЖБП составляет 71,6% от всех заболеваний печени и, таким образом, занимает лидирующую позицию в структуре патологии печени [9].

Интересно отметить распределение НАЖБП в зависимости от пола. Большинство исследований свидетельствуют о том, что НАЖБП чаще встречается у мужчин [10, 11, 12]. Повышенный уровень трансаминаз, морфологически подтвержденное наличие НАСГ, фиброз и более высокая смертность среди пациентов с НАЖБП тоже более характерны для мужчин [13, 14, 15]. Несмотря на это, ожирение – один из основных факторов риска развития НАЖБП – статистически чаще встречается у женщин [16]. Это наводит на мысль о том, что механизмы развития НАЖБП у мужчин и женщин могут различаться.

При анализе распространенности НАЖБП у женщин важно обращать внимание на их репродуктивный статус. Исследования показывают, что частота выявления НАЖБП у женщин пременопаузального периода (или моложе 50-60 лет) ниже, чем у мужчин, однако после 50-60 лет и/или после наступления менопаузы риск развития НАЖБП у женщин значительно возрастает [17, 18, 19].

Клинически значимые аспекты патогенеза НАЖБП. НАЖБП является многофакторным заболеванием. Ведущей гипотезой патогенеза НАЖБП является «гипотеза многократных ударов», суть которой описывается следующим образом. В результате «первого удара» развивается стеатогепатоз, при «втором ударе» стеатогепатоз трансформируется в стеатогепатит, а «третий удар» ведет к фиброзированию печени [20]. Под «ударами» подразумевают воздействие основных факторов риска развития НАЖБП.

Ключевым фактором развития НАЖБП является инсулинорезистентность [21]. Инсулин является стимулятором внутрипеченочного

липогенеза *de novo* и ингибитором липолиза в жировой ткани, поэтому длительная гиперинсулинемия приводит к повышению синтеза эндогенных липидов и увеличению высвобождения свободных жирных кислот (СЖК), которые затем накапливаются в виде триглицеридов в печени в избыточном количестве. Одновременно с этим, повышенный уровень СЖК, свободного холестерина и других липидов приводит к митохондриальной дисфункции, окислительному стрессу и выработке активных форм кислорода (АФК) в гепатоцитах. При инсулинорезистентности также изменяется функционирование жировой ткани, в результате чего в ней повышается продукция адипокинов и провоспалительных цитокинов [22].

В случае поступления жирных кислот в печень в избыточном количестве или при нарушении механизмов их утилизации они могут являться субстратом для синтеза липотоксичных молекул, которые вызывают стресс эндоплазматического ретикулума и провоцируют повреждение гепатоцитов. Липотоксичность — одна из основных причин гибели гепатоцитов и перехода стеатогепатоза в НАСГ [22].

Изменение состава кишечной микробиоты также играет роль в развитии стеатоза посредством повышения проницаемости тонкой кишки и увеличения абсорбции жирных кислот. Повышение уровня грамотрицательных бактерий в кишечнике приводит к попаданию липополисахарида в порталный кровоток и активации воспалительного процесса за счет влияния на экспрессию провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухолей альфа [9].

Кроме того, к развитию НАЖБП может приводить использование некоторых лекарственных препаратов, в том числе глюкокортикостероидов, нестероидных противовоспалительных средств, цитостатиков, амиодарона и тетрациклина. В результате проведения некоторых хирургических вмешательств, например, наложения илеоюнонального анастомоза, билиарно-панкреатической

стомы, расширенной резекции тонкой кишки, развивается синдром мальабсорбции, который также ассоциирован с повышением риска НАЖБП [9].

Отдельное место в развитии НАЖБП занимает наследственность. Исследование, в котором использовался близнецовый метод, показало наличие наследственной предрасположенности как к стеатогепатозу, так и к фиброзу печени [23]. Как минимум четыре генетических детерминанты в четырех различных генах, ответственных за кодирование регуляторных белков липидного обмена в печени, связаны с развитием и прогрессированием НАЖБП [24, 25].

Половые особенности развития НАЖБП.

Согласно статистике, женщины репродуктивного возраста менее подвержены развитию НАЖБП, чем мужчины и женщины в период менопаузы. Риск развития и выраженность фиброза у пациентов с НАЖБП также имеет взаимосвязь с полом и репродуктивным статусом. Мужчины в возрасте до 50 лет имеют значительно более высокий риск развития фиброза, чем женщины того же возраста, однако после 50 лет, как раз в то время, когда у большинства женщин наступает менопауза, половые различия утрачиваются [26], что может быть связано с влиянием женских и мужских половых гормонов на печень [27].

Известно, что рецепторы эстрогенов экспрессируются во многих клетках организма, однако интенсивность их экспрессии тканеспецифична. Например, рецептор эстрогена бета более характерен для клеток молочной железы, в то время как рецептор эстрогена альфа — для гепатоцитов [27, 28]. В исследованиях было показано, что при нокауте гена, отвечающего за экспрессию рецептора эстрогена альфа, у мышей возрастал риск развития стеатогепатоза [29, 30]. Мутация соответствующего гена у человека ассоциирована с нарушением толерантности к глюкозе и гиперинсулинемией [31].

Гепатопротективное действие эстрадиола осуществляется путем подавления процессов

накопления липидов в клетках, воспаления и фибрирования [28]. В одном из исследований у мышей с нокаутированным геном ароматазы была нарушена способность синтезировать эндогенные эстрогены. Помимо этого, у них наблюдалось снижение активности бета-окисления жирных кислот в гепатоцитах и развивался стеатогепатоз. Введение им эстрадиола значительно повышало интенсивность бета-окисления [32]. Полученные результаты подтверждают предположение, что эстрадиол усиливает окисление жирных кислот в печени. Кроме того, исследования показывают, что эстрадиол снижает экспрессию ряда генов липогенеза, таким образом уменьшая синтез жирных кислот [33]. Снижение экспорта липидов из печени в виде ЛПОНП также способствует развитию стеатоза. Скорость секреции ЛПОНП, как правило, ниже у мужчин и женщин в постменопаузе, чем у женщин в репродуктивном возрасте, что косвенно свидетельствует о влиянии эстрогенов на данный процесс [34].

Показано, что овариэктомия у крыс ассоциирована с усилением внутрипеченочного стеатогенеза за счет снижения синтеза рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR), и повышенной транскрипции гена, кодирующего белок, связывающий стерол-регуляторный элемент (SREBP-1), – главный фактор эндогенного синтеза холестерина, жирных кислот, триглицеридов и фосфолипидов [35].

Значение эстрогенов в развитии НАЖБП также подтверждается тем, что их дефицит и применение антагонистов эстрогенов приводят к значительному повышению риска развития НАЖБП. Так, одним из побочных эффектов тамоксифена – антиэстрогенного препарата, используемого при раке молочной железы, – является развитие НАЖБП [36]. Помимо этого, риск НАЖБП возрастает и у молодых женщин, которым была произведена овариэктомия [37]. Более того, у женщин в постменопаузе использование гормональной терапии снижает сывороточный уровень трансаминаз

[38]. Результаты исследований по данному вопросу суммированы в таблице 1.

Данные научной литературы позволяют предполагать, что у мужчин эстрогены имеют точно такое же гепатопротективное действие, как и у женщин. В частности, экспериментально было показано, что введение тамоксифена мышам мужского пола способствовало усилению накопления триглицеридов в печени путем активации синтеза жирных кислот [39]. Все это говорит в пользу благоприятного влияния эстрогенов на состояние печени.

Несколько исследований показали, что применение пероральных синтетических эстрогенов или введение рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона повышает концентрацию триглицеридов в плазме крови. В то же время введение эстрадиола трансдермально понижает уровень триглицеридов в сыворотке [42]. Пероральное, комбинированное с приемом эстрогенов, применение прогестинов нивелирует повышение триглицеридов в сыворотке [42], а прием прогестинов качестве монотерапии снижает концентрацию триглицеридов в плазме крови [43]. Повышение уровня триглицеридов при приеме синтетических эстрогенов, вероятно, является неспецифическим следствием перорального приема препарата и эффекта «первого прохождения» через печень, а не результатом действия самого гормона [44].

Как известно, воспаление и фиброз являются основными маркерами развития НАСГ. Воспалительный процесс, обуславливающий прогрессирование стеатогепатоза до НАСГ, запускается купферовскими клетками печени, которые секретируют огромное количество провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-6 [28]. Экспрессия ИЛ-6 заметно повышена у пациентов со стеатогепатитом по сравнению с пациентами, имеющими стеатогепатоз, и здоровыми лицами [45]. В одном из исследований после введения мышам гепатотоксического канцерогена диэтилнитрозамина сывороточный уровень ИЛ-6 у самцов был

Таблица 1

Распространенность НАЖБП у женщин в зависимости от гормонального статуса

Исследование, год	Дизайн исследования	Размер выборки, человек	Исследуемая популяция	Исследуемые факторы	Факторы риска развития жировой болезни печени (ОР, ОШ, ОУЗ) [95% ДИ]	Вывод
Bora Lee et al., 2020 [36]	Систематический обзор и мета-анализ	6962	Пациентки с раком молочной железы	Сравнение вероятности развития НАЖБП в группах, принимавших и не принимавших тамоксифен	ОУЗ = 3,12 [2,05-4,75] для НАЖБП ОР = 1,15 [1,09-1,22] для ИМТ ОР = 1,01 [1,00-1,02] для гиперхолестеринемии	Применение тамоксифена ассоциировано с увеличением заболеваемости и распространенности НАЖБП, особенно среди пациенток с высоким ИМТ и гиперхолестеринемией
Andrea A. Florio et al., 2019 [37]	Исследование «случай-контроль»	50426	Женщины с НАЖБП и раком печени + контрольная группа	Исследование влияния овариэктомии на возникновение НАЖБП и гепатоцеллюлярного рака	ОШ НАЖБП = 1,29 [1,18-1,43] для овариэктомии	Овариэктомия повышает риск развития НАЖБП, однако риск развития рака печени не изменяется
Namki Hong et al., 2018 [40]	Ретроспективное когортное исследование с псевдорандомизацией по конфаундерам	328	Пациентки с раком молочной железы	Сравнение вероятности развития НАЖБП в группах, принимавших тамоксифен и ингибитор ароматазы	ОУЗ = 1,58, $p = 0,021$ для группы, принимавшей тамоксифен, в первые 2 года; ОР = 1,61, $p = 0,030$ для группы, принимавшей тамоксифен, в первые 5 лет	Применение тамоксифена повышает 5-летний риск развития НАЖБП у женщин в постменопаузе с раком молочной железы
Jeong-Ju Yoo et al., 2020 [41]	Одноцентровое ретроспективное исследование	911	Пациентки с раком молочной железы	Сравнение вероятности развития НАЖБП в контрольной группе, группе пациенток, принимавших тамоксифен, и группе, принимавшей ингибиторы ароматазы	ОР (тамоксифен по сравнению с группой контроля) = 1,598 [1,173-2,177, $p = 0,003$] ОР (ИА по сравнению с группой контроля) = 1,331 [0,985-1,798, $p = 0,063$] ОР = 1,061 [1,036-1,087, $p < 0,001$] для ИМТ ОР = 0,932 [0,975-0,992, $p < 0,001$] для холестерина ЛПВП	Длительное применение тамоксифена приводит к развитию и прогрессированию стеатогепатоза

ОР – отношение рисков, ОШ – отношение шансов, ОУЗ – отношение уровней заболеваемости, ДИ – доверительный интервал, ИА – ингибитор ароматазы, ИМТ – индекс массы тела, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени.

значительно выше, чем у самок. Было показано, что эстрогены ингибируют секрецию ИЛ-6 купферовскими клетками и снижают концентрацию ИЛ-6 в плазме крови [46]. Таким образом, эстрогены уменьшают интенсивность воспаления в клетках печени и даже снижают риск развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Кроме того, в экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что само по себе удаление яичников провоцирует возникновение воспалительного процесса в клетках печени. Исследования показали, что у мышей, которым была проведена овариэктомия, наблюдалось повышение продукции фактора некроза опухолей альфа, интерлейкина-1 β и ИЛ-6 в печени [47].

Функционирование мужских половых гормонов может изменяться в зависимости от состояния печени и наличия или отсутствия метаболических нарушений. Уровень биологически активного тестостерона колеблется в зависимости от концентрации в крови глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ). Повышение концентрации ГСПГ наблюдается при циррозе печени, гипертиреозе и старении, а снижение – при ожирении, сахарном диабете и синдроме поликистозных яичников [48].

Исследования показывают, что взаимосвязь уровня тестостерона с НАЖБП у мужчин и женщин различна. Так, в 2017 году был проведен мета-анализ, включивший данные 13721 мужчины и 5840 женщин. В результате проведенной работы авторы установили, что высокие уровни тестостерона у женщин связаны с повышением риска НАЖБП, а у мужчин – наоборот, со снижением. При этом как у мужчин, так и у женщин с НАЖБП наблюдался более низкий уровень ГСПГ, однако у женщин взаимосвязь уровня ГСПГ с развитием НАЖБП была выражена сильнее [49]. Кроме того, была выявлена взаимосвязь уровня биологически активного тестостерона и выраженности висцерального распределения жировой ткани у женщин [50].

Влияние метаболических нарушений на развитие НАЖБП у мужчин и женщин. Половые различия в патогенезе НАЖБП могут быть связаны не только с непосредственным влиянием половых гормонов, но и с особенностями метаболических нарушений у мужчин и женщин.

В частности, для женщин характерен более высокий уровень лептина – гормона жировой ткани, регулирующего объем жировой массы [51]. Помимо того, что лептин оказывает влияние на секрецию инсулина и чувствительность к нему [52], он обладает провоспалительной активностью и, согласно мнению некоторых авторов, может способствовать развитию фиброза печени [53]. Было показано, что у больных НАСГ сывороточный уровень лептина значительно выше, чем у здоровых людей [54]. Поскольку уровень лептина играет существенную роль в развитии инсулинорезистентности, можно предположить, что НАЖБП у лиц с повышенным сывороточным уровнем лептина может развиваться либо в результате инсулинорезистентности, либо вследствие нарушения инсулиновой сигнализации в гепатоцитах, что приводит к повышению синтеза жирных кислот внутри клеток [55]. Чаще всего лептин повышен у пациентов с ожирением, причем зависимость между уровнем лептина и индексом массы тела (ИМТ) более выражена у женщин, чем у мужчин [56]. Более высокое содержание лептина у женщин может объясняться тем, что для них более характерно подкожное распределение жировой ткани, в то время как для мужчин – висцеральное [57]. I. A. Hossain et al. в своем исследовании показали, что наличие ожирения влияет на взаимосвязь между лептином и НАЖБП только у мужчин [52]; у женщин же эта взаимосвязь является независимой от ИМТ [57].

Половые различия свойственны и для метаболизма гомоцистеина – серосодержащей аминокислоты, которая образуется из метионина. Синтез гомоцистеина происходит преимущественно в печени [58]. Нарушения ме-

таболизма данной аминокислоты приводят к развитию гипергомоцистеинемии, которая повышает риск НАЖБП и фиброза печени, а также сахарного диабета и заболеваний сердечно-сосудистой системы [59]. Известно, что гипергомоцистеинемия статистически чаще встречается у мужчин, чем у женщин репродуктивного возраста [60]. Это может быть связано с влиянием половых гормонов на синтез гомоцистеина. В частности, эстрогены повышают активность цистатион-В-синтетазы, в результате чего увеличивается интенсивность превращения гомоцистеина в цистеин. Следствием этого является снижение уровня гомоцистеина в крови [61]. Повышенный уровень гомоцистеина, как было показано в нескольких исследованиях, взаимосвязан с развитием заболеваний печени, поскольку гипергомоцистеинемия провоцирует высвобождение больших количеств АФК, что имеет критическое значение для развития стеатоза и фиброза. Высказываются предположения, что данные процессы могут быть связаны с накоплением железа в гепатоцитах и являться причиной железоиндуцированного окислительного стресса [62]. Механизм, посредством которого реализуется подобное действие, заключается в том, что гомоцистеин снижает синтез гемоксигеназы-1 – основного фермента, регулирующего скорость распада гема, и ключевого антиоксидантного агента, поддерживающего окислительно-восстановительное равновесие внутри клеток [63].

Для мужчин и женщин также характерны различные сывороточные уровни мочевой кислоты. При этом высказываются предположения о том, что повышение концентрации мочевой кислоты может быть взаимосвязано с развитием НАЖБП. Исследования свидетельствуют о более высоких значениях уровня мочевой кислоты в крови у больных НАЖБП в сравнении со здоровыми людьми. Кроме того, есть данные, что гиперурикемия является фактором риска развития НАЖБП у пациентов с нормальной массой тела. Подагра ассоциирована с повышением заболева-

емости НАЖБП, что также говорит в пользу участия мочевой кислоты в патогенезе данного заболевания. У мужчин гиперурикемия развивается в более раннем возрасте и с годами риск ее возникновения уменьшается. У женщин, наоборот, вероятность развития гиперурикемии возрастает после наступления менопаузы [64]. Также было показано, что риск развития подагры увеличивается у женщин в период менопаузы, однако снижается при применении заместительной гормональной терапии. Объясняется это тем, что эстрогены способствуют выведению мочевой кислоты, тем самым снижая ее уровень в крови [65]. Существуют данные о том, что у пациентов мужского пола с развившейся на фоне НАЖБП гиперурикемией наблюдается более тяжелое повреждение печени, чем у пациентов с нормальным уровнем мочевой кислоты. В то же время у женщин взаимосвязь уровня мочевой кислоты с повреждением печени выражена не так значительно. Высказываются предположения, что половые различия в уровнях мочевой кислоты могут быть одним из факторов, обуславливающих тенденцию к более быстрому прогрессированию патологии печени у мужчин [64].

НАЖБП и синдром поликистозных яичников. Помимо основных причин развития НАЖБП, таких как ожирение и инсулинорезистентность, существуют и другие патологические состояния, способствующие формированию стеатогепатоза. В контексте данного обзора представляет интерес рассмотрение влияния на развитие НАЖБП синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) – широко распространенного состояния, для которого характерен дисбаланс половых гормонов [66].

СПКЯ – это одна из наиболее распространенных форм ановуляторного бесплодия. В среднем каждая десятая женщина в мире страдает данным заболеванием [67]. Помимо бесплодия, у пациенток с СПКЯ наблюдается повышенный риск развития сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний [68].

Согласно Роттердамским критериям, на основании клинической картины выделяют 3 фенотипа заболевания. Классический фенотип диагностируется в случае, если присутствуют три основных симптома заболевания: олиго-/ановуляция, гиперандрогенемия и поликистозная морфология яичников при УЗИ, или только гиперандрогенемия и ановуляция. Если у пациентки выявляется наличие гиперандрогенемии в совокупности с полифолликулярными яичниками, можно говорить об овуляторном фенотипе. Нормоандрогенный фенотип диагностируется при наличии ановуляции в сочетании с характерной поликистозной морфологией. Риск развития инсулинорезистентности и метаболического синдрома, а в совокупности с этим, вероятно, и НАЖБП, является высоким у пациенток с классическим фенотипом, умеренным при овуляторном и низким при нормоандрогенном фенотипе [69].

Все больше современных исследователей высказывают предположения о возможной взаимосвязи СПКЯ и НАЖБП. В среднем распространенность НАЖБП у женщин с СПКЯ колеблется, по разным данным, от 35 до 70%, в то время как в контрольной группе женщин, сопоставимых по возрасту, ИМТ и окружности талии, распространенность НАЖБП составляет около 20-30% [70]. Недавно проведенный мета-анализ, объединивший данные 2734 женщин с СПКЯ и 2561 здоровых женщин, сопоставимых по возрасту и ИМТ, показал, что риск развития НАЖБП у женщин с СПКЯ в 2 раза выше по сравнению с контрольной группой. Наиболее высокая вероятность выявления НАЖБП отмечалась у пациенток с классическим фенотипом СПКЯ, а наименьшая – у женщин с нормоандрогенным фенотипом [71]. Таким образом, риск развития НАЖБП действительно возрастает параллельно с риском развития инсулинорезистентности и сахарного диабета. Как известно, у женщин с классическим и овуляторным фенотипами СПКЯ выявляется повышение уровня общего тестостерона и индекса

свободных андрогенов. Превалирование стеатогепатоза именно при данных формах синдрома позволяет предположить, что андрогены у женщин участвуют в патогенезе НАЖБП. Кроме того, известно, что у женщин с НАЖБП в целом чаще определяется более высокий уровень индекса свободных андрогенов [71]. Еще одно крупное исследование, включившее 63120 женщин с СПКЯ и 121064 женщин без данной патологии, показало, что риск развития стеатоза возрастает при уровне общего тестостерона >3 нмоль/л и снижении уровня глобулина, связывающего половые гормоны, <30 нмоль/л [72]. При изучении группы из 102 женщин с жировой болезнью печени, подтвержденной гистологически, было показано, что пациентки с СПКЯ в среднем моложе и имеют более высокий ИМТ. У этих пациенток также чаще развивался стеатогепатит и наблюдался более выраженный фиброз печени [73]. M. Sarkar et al. в своем исследовании установили, что повышение уровня свободного тестостерона у молодых женщин связано с развитием стеатоза независимо от инсулинорезистентности, ИМТ, окружности талии и уровня сывороточных липидов. Подобная взаимосвязь сохранялась даже у женщин без избыточного уровня андрогенов. В связи с этим высокий уровень свободного тестостерона следует считать еще одним фактором риска развития НАЖБП у женщин. Этот аспект патогенеза рассматривается в настоящее время как основание для поиска новых мишеней при лечении НАЖБП [74].

Патофизиологические механизмы, объединяющие стеатоз и СПКЯ, ясны не до конца. Вероятнее всего, патогенез включает в себя генетическую предрасположенность и ряд приобретенных особенностей, свойственных для обеих патологий – ожирение, висцеральное распределение жировой ткани и инсулинорезистентность [70]. Многочисленные исследования показывают, что инсулин может стимулировать процессы синтеза андрогенов яичниками и уменьшать синтез ГСПГ в печени, что также увеличивает концентра-

цию свободных андрогенов [75]. Андрогены, в свою очередь, обладают проапоптотическим потенциалом и могут воздействовать на различные клетки, в том числе и на гепатоциты. Апоптотический эффект андрогенов может объяснять, каким образом высокий уровень тестостерона приводит к прогрессированию НАЖБП и развитию НАСГ [76]. Ряд исследований свидетельствует о том, что андрогены могут провоцировать дисфункцию жировой ткани, что отражается на метаболизме липидов, резистентности к инсулину и распределении жировой ткани. При этом развивается андроген-зависимая липотоксичность, ведущая к повреждению печени [77].

Рекомендации по скрининговому обследованию на предмет наличия стеатогепатоза для женщин с диагностированным СПКЯ на данный момент не разработаны. Вышеприведенные данные свидетельствуют о необходимости рассмотрения СПКЯ как независимого фактора риска развития и прогрессирования НАЖБП у женщин [78].

Заключение. В настоящее время НАЖБП и метаболический синдром являются крайне актуальными проблемами в экономически развитых странах. Половые различия прослеживаются как в распределении заболеваемости НАЖБП среди населения, так и в преобладании тех или иных метаболичес-

ких нарушений у пациентов со стеатозом печени. В то же время большинство авторов рассматривают пол и возраст в качестве независимых переменных, не оценивая их взаимодействия и не принимая во внимание менопаузальный статус пациенток при разработке дизайна исследования.

В действительности, мужчины и женщины различаются не только по особенностям течения и прогрессирования НАЖБП, но и по преобладанию различных ассоциированных с ней метаболических нарушений. Так, например, для женщин характерен более высокий уровень лептина, а для мужчин – наличие гипергомоцистеинемии и гиперурикемии. Отдельным важным вопросом является ведение пациенток с СПКЯ, поскольку они чаще сталкиваются с развитием стеатоза печени, чем здоровые женщины.

Тем не менее, механизмы влияния половых гормонов на развитие метаболических нарушений у пациентов с НАЖБП не до конца понятны. Более глубокое изучение данной проблемы может быть полезно для разработки стратегий диагностики метаболических нарушений у пациентов с НАЖБП, а также для создания рекомендаций по персонализированной терапии с учетом пола и гормонального статуса пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Younossi ZM. *Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective*. J Hepatol. **2019**;70(3):531-544. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.10.033
2. Byrne CD, Targher G. *NAFLD: a multisystem disease*. J Hepatol. **2015**;62(1 Suppl):S47-S64. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.012
3. LaBrecque DR, Abbas Z, Anania F, et al. *World Gastroenterology Organisation global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis*. J Clin Gastroenterol. **2014**;48(6):467-473. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000116
4. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, et al. *Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008*. Clin Gastroenterol Hepatol. **2011**;9(6):524-e60. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.03.020
5. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. *Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes*. Hepatology. **2016**;64(1):73-84. DOI: 10.1002/hep.28431

6. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. *Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults*. Aliment Pharmacol Ther. **2011**;34(3):274-285. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x
7. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., и др. *Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2* // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. **2015**. Т. 25. № 6. С. 31-41. [Ivashkin VT, Drapkina OM, Mayev IV, et al. *Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results*. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. **2015**;25(6):31-41. (in Russ)]
8. Пальгова Л.К., Барановский А.Ю., Ушакова Т.И., и др. *Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в Северо-Западном регионе России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования DIREG 2)* // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. **2017**. Т. 12. № 2. С. 118-135. [Palgova LK, Baranovsky AY, Ushakova TI, et al. *Epidemiological features of non-alcoholic fatty liver disease in the North-West region of Russia (Results of an open multicenter prospective study DIREG 2)*. Vestnik of St Petersburg University. Medicine. **2017**;12(2):118-135. (in Russ)]. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2017.201.
9. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., и др. *Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации* // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. **2016**. Т. 26. № 2. С. 24-42. [Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov CS, et al. *Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association*. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. **2016**;26(2):24-42. (In Russ)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42
10. Li Z, Xue J, Chen P, et al. *Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in mainland of China: a meta-analysis of published studies*. J Gastroenterol Hepatol. **2014**;29(1):42-51. DOI: 10.1111/jgh.12428
11. van den Berg EH, Amini M, Schreuder TC, et al. *Prevalence and determinants of non-alcoholic fatty liver disease in lifelines: A large Dutch population cohort*. PLoS One. **2017**;12(2):e0171502. DOI: 10.1371/journal.pone.0171502
12. Lazo M, Hernaez R, Eberhardt MS, et al. *Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994*. Am J Epidemiol. **2013**;178(1):38-45. DOI: 10.1093/aje/kws448
13. Ong JP, Pitts A, Younossi ZM. *Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease*. J Hepatol. **2008**;49(4):608-612. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.06.018
14. Papatheodoridis GV, Goulis J, Christodoulou D, et al. *High prevalence of elevated liver enzymes in blood donors: associations with male gender and central adiposity*. Eur J Gastroenterol Hepatol. **2007**;19(4):281-287. DOI: 10.1097/MEG.0b013e328011438b
15. Kallwitz ER, Kumar M, Aggarwal R, et al. *Ethnicity and nonalcoholic fatty liver disease in an obesity clinic: the impact of triglycerides*. Dig Dis Sci. **2008**;53(5):1358-1363. DOI: 10.1007/s10620-008-0234-x
16. Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, Flegal KM. *The epidemiology of obesity*. Gastroenterology. **2007**;132(6):2087-2102. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.03.052
17. Wang Z, Xu M, Peng J, et al. *Prevalence and associated metabolic factors of fatty liver disease in the elderly*. Exp Gerontol. **2013**;48(8):705-709. DOI: 10.1016/j.exger.2013.05.059
18. Wang Z, Xu M, Hu Z, Shrestha UK. *Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its metabolic risk factors in women of different ages and body mass index*. Menopause. **2015**;22(6):667-673. DOI: 10.1097/GME.0000000000000352
19. Eguchi Y, Hyogo H, Ono M, et al. *Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver*

- disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: a multicenter large retrospective study. *J Gastroenterol.* **2012**;47(5):586-595. DOI: 10.1007/s00535-012-0533-z
20. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. *The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)*. *Metabolism.* **2016**;65(8):1038-1048. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.12.012
21. Маршалко Д.В., Пчелин И.Ю., Шишкин А.Н. *Неалкогольная жировая болезнь печени: коморбидность, клиническое значение и методы диагностики фиброза печени* // *Juvenis scientia.* **2018.** №. 2. С. 14-17. [Marshalko DV, Pchelin IY, Shishkin AN. *Nonalcoholic fatty liver disease: comorbidities, clinical significance and evaluation of liver fibrosis.* *Juvenis scientia.* **2018**;(2):14-17. (in Russ)]
22. Cusi K. *Role of insulin resistance and lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis.* *Clin Liver Dis.* **2009**;13(4):545-563. DOI: 10.1016/j.cld.2009.07.009
23. Loomba R, Schork N, Chen CH, et al. *Heritability of Hepatic Fibrosis and Steatosis Based on a Prospective Twin Study.* *Gastroenterology.* **2015**;149(7):1784-1793. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.08.011
24. Eslam M, Valenti L, Romeo S. *Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact.* *J Hepatol.* **2018**;68(2):268-279. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.09.003
25. Dongiovanni P, Romeo S, Valenti L. *Genetic Factors in the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver and Steatohepatitis.* *Biomed Res Int.* **2015**;2015:460190. DOI: 10.1155/2015/460190
26. Yang JD, Abdelmalek MF, Pang H, et al. *Gender and menopause impact severity of fibrosis among patients with nonalcoholic steatohepatitis.* *Hepatology.* **2014**;59(4):1406-1414. DOI: 10.1002/hep.26761
27. Palmisano BT, Zhu L, Stafford JM. *Role of Estrogens in the Regulation of Liver Lipid Metabolism.* *Adv Exp Med Biol.* **2017**;1043:227-256. DOI: 10.1007/978-3-319-70178-3_12
28. Lee C, Kim J, Jung Y. *Potential Therapeutic Application of Estrogen in Gender Disparity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis.* *Cells.* **2019**;8(10):1259. DOI: 10.3390/cells8101259
29. Hart-Unger S, Arai Y, Hamilton KJ, et al. *Hormone signaling and fatty liver in females: analysis of estrogen receptor α mutant mice.* *Int J Obes (Lond).* **2017**;41(6):945-954. DOI: 10.1038/ijo.2017.50
30. Ohlsson C, Hellberg N, Parini P, et al. *Obesity and disturbed lipoprotein profile in estrogen receptor- α -deficient male mice* (published correction appears in *Biochem Biophys Res Commun.* 2006 Sep 15;348(1):326. Bohlooly, M (corrected to Bohlooly-Y, M)). *Biochem Biophys Res Commun.* **2000**;278(3):640-645. DOI: 10.1006/bbrc.2000.3827
31. Smith EP, Boyd J, Frank GR, et al. *Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man* (published correction appears in *N Engl J Med* 1995 Jan 12;332(2):131). *N Engl J Med.* **1994**;331(16):1056-1061. DOI: 10.1056/NEJM199410203311604
32. Nemoto Y, Toda K, Ono M, et al. *Altered expression of fatty acid-metabolizing enzymes in aromatase-deficient mice.* *J Clin Invest.* **2000**;105(12):1819-1825. DOI: 10.1172/JCI9575
33. Pighon A, Gutkowska J, Jankowski M, et al. *Exercise training in ovariectomized rats stimulates estrogenic-like effects on expression of genes involved in lipid accumulation and subclinical inflammation in liver.* *Metabolism.* **2011**;60(5):629-639. DOI: 10.1016/j.metabol.2010.06.012
34. Magkos F, Patterson BW, Mohammed BS, et al. *Women produce fewer but triglyceride-rich very low-density lipoproteins than men.* *J Clin Endocrinol Metab.* **2007**;92(4):1311-1318. DOI: 10.1210/jc.2006-2215
35. Paquette A, Wang D, Jankowski M, et al. *Effects of ovariectomy on PPAR α , SREBP-1c, and SCD-1 gene expression in the rat liver.* *Menopause.* **2008**;15(6):1169-1175. DOI: 10.1097/gme.0b013e31817b8159
36. Lee B, Jung EA, Yoo JJ, et al. *Prevalence, incidence and risk factors of tamoxifen-related non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis.* *Liver Int.* **2020**;40(6):1344-1355. DOI: 10.1111/liv.14434
37. Florio AA, Graubard BI, Yang B, et al. *Oophorectomy and risk of non-alcoholic fatty liver disease and primary liver cancer in the Clinical Practice Research Datalink.* *Eur J Epidemiol.* **2019**;34(9):871-878. DOI: 10.1007/s10654-019-00526-1

38. McKenzie J, Fisher BM, Jaap AJ, et al. *Effects of HRT on liver enzyme levels in women with type 2 diabetes: a randomized placebo-controlled trial*. Clin Endocrinol (Oxf). **2006**;65(1):40-44. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02543.x
39. Cole LK, Jacobs RL, Vance DE. *Tamoxifen induces triacylglycerol accumulation in the mouse liver by activation of fatty acid synthesis*. Hepatology. **2010**;52(4):1258-1265. DOI: 10.1002/hep.23813
40. Hong N, Yoon HG, Seo DH, et al. *Different patterns in the risk of newly developed fatty liver and lipid changes with tamoxifen versus aromatase inhibitors in postmenopausal women with early breast cancer: A propensity score-matched cohort study*. Eur J Cancer. **2017**;82:103-114. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.05.002
41. Yoo JJ, Lim YS, Kim MS, et al. *Risk of fatty liver after long-term use of tamoxifen in patients with breast cancer*. PLoS One. **2020**;15(7):e0236506. DOI: 10.1371/journal.pone.0236506
42. Godsland IF. *Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974-2000*. Fertil Steril. **2001**;75(5):898-915. DOI: 10.1016/s0015-0282(01)01699-5
43. Wolfe BM, Plunkett ER. *Early effects of continuous low-dosage all-norgestrel administered alone or with estrogen*. Maturitas. **1994**;18(3):207-219. DOI: 10.1016/0378-5122(94)90127-9
44. Smith GI, Reeds DN, Okunade AL, et al. *Systemic delivery of estradiol, but not testosterone or progesterone, alters very low density lipoprotein-triglyceride kinetics in postmenopausal women*. J Clin Endocrinol Metab. **2014**;99(7):E1306-E1310. DOI: 10.1210/jc.2013-4470
45. Haukeland JW, Damås JK, Konopski Z, et al. *Systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease is characterized by elevated levels of CCL2*. J Hepatol. **2006**;44(6):1167-1174. DOI: 10.1016/j.jhep.2006.02.011
46. Naugler WE, Sakurai T, Kim S, et al. *Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production* (published correction appears in Science. 2009 Dec 4;326(5958):1346). Science. **2007**;317(5834):121-124. DOI: 10.1126/science.1140485
47. Benedusi V, Martini E, Kallikourdis M, et al. *Ovariectomy shortens the life span of female mice*. Oncotarget. **2015**;6(13):10801-10811. DOI: 10.18632/oncotarget.2984
48. Mody A, White D, Kanwal F, Garcia JM. *Relevance of low testosterone to non-alcoholic fatty liver disease*. Cardiovasc Endocrinol. **2015**;4(3):83-89. DOI: 10.1097/XCE.0000000000000057
49. Jaruvongvanich V, Sanguankeo A, Riengwiwat T, Upala S. *Testosterone, Sex Hormone-Binding Globulin and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis*. Ann Hepatol. **2017**;16(3):382-394. DOI: 10.5604/16652681.1235481
50. Janssen I, Powell LH, Kazlauskaitė R, Dugan SA. *Testosterone and visceral fat in midlife women: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) fat patterning study*. Obesity (Silver Spring). **2010**;18(3):604-610. DOI: 10.1038/oby.2009.251
51. Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J, et al. *Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations of leptin*. J Clin Endocrinol Metab. **1996**;81(9):3424-3427. DOI: 10.1210/jcem.81.9.8784109
52. Hossain IA, Akter S, Rahman MK, Ali L. *Gender Specific Association of Serum Leptin and Insulinemic Indices with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Prediabetic Subjects*. PLoS One. **2015**;10(11):e0142165. DOI: 10.1371/journal.pone.0142165
53. Tsochatzis E, Papatheodoridis GV, Archimandritis AJ. *The evolving role of leptin and adiponectin in chronic liver diseases* (published correction appears in Am J Gastroenterol. 2006 Dec;101(12):2915). Am J Gastroenterol. **2006**;101(11):2629-2640. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00848.x
54. Chitturi S, Farrell G, Frost L, et al. *Serum leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but not fibrosis: a manifestation of lipotoxicity?* (published correction appears in Hepatology 2002 Nov;36(5):1307) (published correction appears in Hepatology 2002 Oct;36(4 Pt 1):1034). Hepatology. **2002**;36(2):403-409. DOI: 10.1053/jhep.2002.34738
55. Bugianesi E, Gastaldelli A, Vanni E, et al. *Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty*

- liver disease: sites and mechanisms*. Diabetologia. **2005**;48(4):634-642. DOI: 10.1007/s00125-005-1682-x
56. Woods SC, Gotoh K, Clegg DJ. *Gender differences in the control of energy homeostasis*. Exp Biol Med (Maywood). **2003**;228(10):1175-1180. DOI: 10.1177/153537020322801012
 57. Couillard C, Mauriège P, Prud'homme D, et al. *Plasma leptin concentrations: gender differences and associations with metabolic risk factors for cardiovascular disease*. Diabetologia. **1997**;40(10):1178-1184. DOI: 10.1007/s001250050804
 58. Kang SS, Wong PW, Malinow MR. *Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease*. Annu Rev Nutr. **1992**;12:279-298. DOI: 10.1146/annurev.nu.12.070192.001431
 59. Luo X, Xiao L, Yang H, et al. *Homocysteine downregulates gene expression of heme oxygenase-1 in hepatocytes*. Nutr Metab (Lond). **2014**;11(1):55. DOI: 10.1186/1743-7075-11-55
 60. Gambacciani M, Mannella P. *Homocysteine, menopause and cardiovascular disease*. Menopause Int. **2007**;13(1):23-26. DOI: 10.1258/175404507780456728
 61. Озолина Л.А., Лапина И.А., Игнатченко О.Ю., и др. *Гипергомоцистеинемия и репродуктивная функция* // Вестник Российского государственного медицинского университета. **2010**. № 4. С. 46-49. [Ozoliny LA, Lapina IA, Ignatchenko OY, et al. *Hyperhomocysteinemia and reproductive function*. Bulletin of Russian State Medical University. **2010**;(4):46-49. (in Russ)]
 62. Huang RF, Hsu YC, Lin HL, Yang FL. *Folate depletion and elevated plasma homocysteine promote oxidative stress in rat livers*. J Nutr. **2001**;131(1):33-38. DOI: 10.1093/jn/131.1.33
 63. Takahashi T, Morita K, Akagi R, Sassa S. *Heme oxygenase-1: a novel therapeutic target in oxidative tissue injuries*. Curr Med Chem. **2004**;11(12):1545-1561. DOI: 10.2174/0929867043365080
 64. Xu K, Zhao X, Fu X, et al. *Gender effect of hyperuricemia on the development of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A clinical analysis and mechanistic study*. Biomed Pharmacother. **2019**;117:109158. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109158
 65. Hak AE, Curhan GC, Grodstein F, et al. *Menopause, postmenopausal hormone use and risk of incident gout*. Ann Rheum Dis. **2010**;69(7):1305-1309. DOI: 10.1136/ard.2009.109884
 66. Lonardo A, Mantovani A, Lugari S, et al. *NAFLD in Some Common Endocrine Diseases: Prevalence, Pathophysiology, and Principles of Diagnosis and Management*. Int J Mol Sci. **2019**;20(11):2841. DOI: 10.3390/ijms20112841
 67. Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, et al. *The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis*. Hum Reprod. **2016**;31(12):2841-2855. DOI: 10.1093/humrep/dew218
 68. Anagnostis P, Tarlatzis BC, Kauffman RP. *Polycystic ovarian syndrome (PCOS): Long-term metabolic consequences*. Metabolism. **2018**;86:33-43. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.09.016
 69. Broekmans FJ, Knauff EA, Valkenburg O, et al. *PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors*. BJOG. **2006**;113(10):1210-1217. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2006.01008.x
 70. Targher G, Rossini M, Lonardo A. *Evidence that non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome are associated by necessity rather than chance: a novel hepato-ovarian axis?* Endocrine. **2016**;51(2):211-221. DOI: 10.1007/s12020-015-0640-8
 71. Wu J, Yao XY, Shi RX, et al. *A potential link between polycystic ovary syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: an update meta-analysis*. Reprod Health. **2018**;15(1):77. DOI: 10.1186/s12978-018-0519-2
 72. Kumarendran B, O'Reilly MW, Manolopoulos KN, et al. *Polycystic ovary syndrome, androgen excess, and the risk of nonalcoholic fatty liver disease in women: A longitudinal study based on a United Kingdom primary care database*. PLoS Med. **2018**;15(3):e1002542. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002542
 73. Sarkar M, Terrault N, Chan W, et al. *Polycystic ovary syndrome (PCOS) is associated with NASH severity and advanced fibrosis*. Liver Int. **2020**;40(2):355-359. DOI: 10.1111/liv.14279

74. Sarkar M, Wellons M, Cedars MI, et al. *Testosterone Levels in Pre-Menopausal Women are Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Midlife*. Am J Gastroenterol. **2017**;112(5):755-762. DOI: 10.1038/ajg.2017.44
75. Baptiste CG, Battista MC, Trottier A, Baillargeon JP. *Insulin and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome*. J Steroid Biochem Mol Biol. **2010**;122(1-3):42-52. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2009.12.010
76. Baranova A, Tran TP, Afendy A, et al. *Molecular signature of adipose tissue in patients with both non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and polycystic ovarian syndrome (PCOS)*. J Transl Med. **2013**;11:133. DOI: 10.1186/1479-5876-11-133
77. Schiffer L, Kempegowda P, Arlt W, O'Reilly MW. *MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: The sexually dimorphic role of androgens in human metabolic disease*. Eur J Endocrinol. **2017**;177(3):R125-R143. DOI: 10.1530/EJE-17-0124
78. Yuan L, Kardashian A, Sarkar M. *NAFLD in women: Unique pathways, biomarkers and therapeutic opportunities*. Curr Hepatol Rep. **2019**;18(4):425-432. DOI: 10.1007/s11901-019-00495-9.

Поступила в редакцию: 09.11.2020

После доработки: 12.12.2020

Оригинальное исследование

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ МИКРОБИОМА КОЖИ БОЛЬНЫХ С АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗАМИ**Ж. Б. Муллаханов** 

Республиканский специализированный научно-практический
медицинский центр дерматовенерологии и косметологии
Республика Узбекистан, 100109 г. Ташкент, ул. Фараби, 3

✉ Муллаханов Жавлон Бахтиярович – docjavlon@gmail.com

Введение. В последнее время особое внимание уделяется условно-патогенным микроорганизмам, поселяющим биосубстраты – на коже и слизистых оболочках организма человека.

Пациенты и методы. Для оценки микробиома кожи у больных аллергодерматозами нами проводились микробиологические исследования кожи у 456 больных в возрасте от 3 до 67 лет. Микробиологические методы включали бактериоскопические и культуральные исследования чешуек кожи из очагов поражения у больных аллергодерматозами.

Результаты. Проведенные клиничко-микробиологические исследования 456 больных аллергодерматозами показали, что на коже в очагах поражения у 429 пациентов (94,08%) был высеян *Staphylococcus spp.* С учетом нозологии в группе больных аллергодерматитами он был высеян у 82 (19,11%), atopическим дерматитом – у 230 (53,61%), крапивницей – у 47 (10,96%), токсикодермией – у 48 (11,19%), многоформной экссудативной эритемой – у 22 (5,13%) пациентов, соответственно. По видовой принадлежности микроорганизмов у больных аллергодерматозами наиболее часто высевались *S. aureus* – в 46,6% (200) и *S. epidermidis* – в 29,1% (125) случаях. Другие микроорганизмы обнаруживались реже: *S. haemolyticus* – в 14,2% (61), *S. saprophyticus* – в 5,6% (24), *Enterobacter* – в 3,9% (17) и *S. pyogenes* – в 0,5% (2) случаев, соответственно. В 34,8% случаев наблюдали микробную контаминацию патогенными формами *Staphylococcus spp.*, что обуславливает развитие микст-бактериальной формы инвазивного процесса на коже в очагах поражения у больных аллергодерматозами.

Заключение. Полученные данные имеют важное значение в отношении клинического течения аллергодерматозов и будут способствовать разработке новых методов патогенетической терапии.

Ключевые слова: аллергодерматозы, аллергия, atopический дерматит, кожа, микробиом, микробиота, стафилококк.

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Муллаханов Ж.Б. Оценка состояния микробиома кожи больных с аллергодерматозами // Juvenis scientia. 2020. Том 6. № 6. С. 33-40.

Original article

ASSESSMENT OF THE STATE OF THE SKIN MICROBIOME OF PATIENTS WITH ALLERGODERMATOSES

J. B. Mullakhanov 

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology
3 Faraby St., 100109 Tashkent, Uzbekistan

✉ Mullakhanov Javlon – docjavlon@gmail.com

Introduction. Recently, special attention has been paid to opportunistic microorganisms that inhabit biosubstrates – the skin and mucous membranes of the human body.

Patients and Methods. To assess the microbiome of the skin in patients with allergic dermatoses, we carried out microbiological studies of the skin in 456 patients aged from 3 to 67 years. Microbiological studies included bacterioscopic and cultural examination of skin flakes from lesions in patients with allergic dermatoses.

Results. Our clinical and microbiological studies of 456 patients with allergic dermatoses showed that *Staphylococcus spp.* was detected on the skin lesions of 429 patients (94.08%), including those with atopic dermatitis – 230 (53.61%), urticaria – 47 (10.96%), toxicoderma – 48 (11.19%) and erythema multiforme – 22 (5.13%). The most common species of microorganisms observed in patients with allergic dermatoses included *S. aureus* in 46.6% (200) and *S. epidermidis* in 29.1% (125) cases, followed by *S. haemolyticus* in 14.2% (61), *S. saprophyticus* in 5.6% (24), *Enterobacter* in 3.9% (17) and *S. pyogenes* in 0.5% (2) patients. In 34.8% of cases, we found microbial contamination with pathogenic forms of *Staphylococcus spp.*, which determined the development of a mixed-bacterial form of an invasive process in the skin lesions of patients with allergic dermatoses.

Conclusion. The data obtained are of great importance with regard to the clinical course of allergic dermatoses and will contribute to the development of new methods of pathogenetic therapy.

Keywords: allergic dermatoses, allergy, atopic dermatitis, skin, microbiome, microbiota, *Staphylococcus*.

Conflict of interest: The author has declared no conflict of interest.

For citation: Mullakhanov JB. Assessment of the state of the skin microbiome of patients with allergodermatoses. *Juvenis scientia*. 2020;6(6):33-40.

Введение. В последнее время особое внимание уделяется условно-патогенным микроорганизмам, поселяющим биосубстраты, которые обнаруживаются на коже и слизистых оболочках организма человека. Количество микроорганизмов и их видовой состав на поверхности кожи здоровых людей характеризуются определенным постоянством [1, 2, 3]. Согласно данным литературы, взаимодействие организма больного и микроорганизмов может определяться как повышенной колонизацией флоры, так и сенсibilизацией макроорганизма к ней, в результате чего инфекционные агенты могут играть непосредственную роль в поддержании не только инфекционного, но и аллергического воспаления [4, 5, 6, 7].

Целью наших исследований явилось изучение состояния микробиома кожи у больных с аллергическими заболеваниями кожи.

Материал и методы исследования. Для оценки микробиома кожи у больных аллергодерматозами нами проводились микробиологические исследования у 456 больных в возрасте от 3 до 67 лет. Клинический материал был собран на базе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (2015-2020 гг.). Контрольную группу составили 70 здоровых лиц соответствующего возраста.

Микробиологические методы включали бактериоскопические и культуральные исследования чешуек кожи из очагов поражения у больных аллергодерматозами. Для культуральных исследований использовали 5% кровяной агар, среды Эндо, Клигlera, а также солевой агар с добавлением маннита с проведением инкубации в термостате при 36,8°C.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи критерия Стьюдента с использованием программ «Microsoft Office Excel» и «Биостатистика 4.03». Критерием статистической значимости являлось значение $p < 0,05$.

Результаты исследования. Среди 456 больных аллергодерматозами на коже в очагах поражения у 429 были высеяны *Staphylococcus spp.*, что составило 94,08% случаев. Высеваемость стафилококковой микрофлоры отмечалась при всех клинических формах аллергодерматозов: в группе больных аллергодерматитами они были высеяны у 82 (19,11%), atopическим дерматитом у 230 (53,61%), крапивницей у 47 (10,96%), токсидермией у 48 (11,19%) и у больных многоформной экссудативной эритемой у 22 (5,13%) человек, соответственно.

Определение видовой принадлежности микроорганизмов у больных аллергодерматозами показало следующие особенности (рисунок 1).

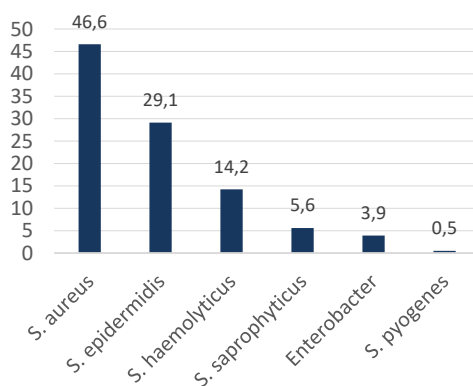


Рисунок 1. Характеристика видовой идентификации условно-патогенных микроорганизмов у больных аллергодерматозами (%)

Как следует из диаграммы, у больных аллергодерматозами наиболее часто высеивался *S. aureus* – в 46,6% (200) случаев и *S. epidermidis* – в 29,1% (125) случаев. Реже обнаруживались *S. haemolyticus* – в 14,2% (61), *S. saprophyticus* – в 5,6% (24), *Enterobacter* – в 3,9% (17) и *S. pyogenes* – в 0,5% (2) случаев, соответственно.

С учетом клинической нозологии в группе больных аллергодерматитами среди патогенных форм ведущее место занимают *S. aureus* –

39,02% и *S. haemolyticus* – 13,4%. Факультативная форма *S. epidermidis* высевалась в 29,3% случаев. В группе больных с atopическим дерматитом отмечалась такая же тенденция, т.е. наиболее часто высевался *S. aureus* – 54,8% и *S. epidermidis* – 26,5%.

В группе больных с токсикодермией среди патогенных форм стафилококков наиболее часто высевались *S. aureus* – 35,4% и *S. haemolyticus* – 25,0%, тогда как *S. epidermidis* определялся в 33,3% случаев.

Следует особо отметить, что в группе больных с многоформной экссудативной эритемой наиболее часто высевалась факультативная флора – *S. epidermidis* (36,4%), тогда как *S. aureus* обнаруживался реже – в 31,8% случаев (таблица 1).

Как видно из таблицы 1, на коже контрольной группы здоровых лиц отмечается рост условно-патогенных форм микроорганизмов – *S. epidermidis* в 15,3% случаев (у 11 из 70), а *S. aureus* был обнаружен только у двух лиц, что составило 2,8%.

Нами проанализирована высеваемость микроорганизмов с учетом возраста пациентов в каждой нозологической группе (таблицы 2, 3, 4, 5, 6).

Так, среди больных 83 больных аллергодерматитами у 82 был высеян *Staphylococcus spp.*, что составило 98,79% случаев.

Как следует из таблицы 2, в группе больных аллергодерматитами наиболее высокая высеваемость условно-патогенных микроорганизмов отмечалась в возрасте до 18 лет и от 19 до 30 лет.

Результаты микробиологических исследований кожи очагов поражения у больных atopическим дерматитом выявили наиболее высокий процент высеваемости условно-патогенных микроорганизмов, которые были обнаружены у 230 из 234 больных, что составило 98,3% случаев.

Как следует из таблицы 3, в возрастном аспекте наибольшее количество выявляемости условно-патогенных микроорганизмов отмечалось в молодом от 19 до 30 лет – 73 (31,7%)

Таблица 1

Характеристика высеваемости условно-патогенных микроорганизмов на коже у больных аллергодерматозами (%)

		<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. haemolyticus</i>	<i>S. saprophyticus</i>	<i>Enterobacter</i>	<i>S. pyogenes</i>
1	Контрольная группа (здоровые лица), n=70	2 (2,8%)	11 (15,3%)	-	-	-	-
2	Аллергодерматит, n=82	32 (39,1%)	24 (29,3%)	11 (13,4%)	8 (9,7%)	5 (6,1%)	2 (2,4%)
3	Атопический дерматит, n=230	126 (54,8%)	61 (26,5%)	32 (13,9%)	4 (1,7%)	7 (3,04%)	-
4	Крапивница, n=47	18 (38,3%)	16 (34,0%)	2 (4,2%)	8 (17,0%)	3 (6,4%)	-
5	Токсикодермия, n=48	17 (35,4%)	16 (33,3%)	12 (25,0%)	2 (4,2%)	1 (2,1%)	-
6	Многоформная экссудативная эритема, n=22	7 (31,8%)	8 (36,4%)	4 (18,2%)	2 (9,1%)	1 (4,5%)	-
7	Всего (больные), n=429	200 (46,6%)	125 (29,1%)	61 (14,2%)	24 (5,6%)	17 (3,9%)	2 (0,5%)

Таблица 2

**Показатель высеваемости условно-патогенных микроорганизмов
в группе больных с аллергодерматитами с учетом возраста (абс.)**

	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. haemolyticus</i>	<i>Enterobacter</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>S. saprophyticus</i>
До 18 лет, n=19	7	6	4	1	-	1
19-30 лет, n=28	11	7	3	2	2	3
31-40 лет, n=12	5	4	1	1	-	1
41-50 лет, n=13	6	3	1	1	-	2
Свыше 50 лет, n=10	3	4	2	-	-	1
Всего, n=82	32	24	11	5	2	8

Таблица 3

**Показатель высеваемости условно-патогенных микроорганизмов
в группе больных с atopическим дерматитом с учетом возраста (абс.)**

	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. haemolyticus</i>	<i>Enterobacter</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>S. saprophyticus</i>
До 18 лет, n=46	21	14	8	2	-	1
19-30 лет, n=73	46	15	9	2	-	1
31-40 лет, n=34	24	7	2	1	-	-
41-50 лет, n=33	18	9	4	1	-	1
Свыше 50 лет, n=44	17	16	9	1	-	1
Всего, n=230	126	61	32	7	-	4

и детском возрасте – 46 (20%), соответственно.

В группе больных с крапивницей среди 66 больных у 47 были высеяны условно-патогенные микроорганизмы *Staphylococcus spp.*, что составило 71,21% случаев. В возрастном аспекте отмечалась такая же тенденция, как и в группе больных с atopическим дерматитом.

В группе больных с токсикодермией среди 51 пациента у 48 была высеяна условно-патогенная флора рода *Staphylococcus spp.* и *Enterobacter*, что составило 94,12% случаев.

Среди 22 больных с многоформной экссудативной эритемой у всех пациентов были высеяны *Staphylococcus spp.*, что составило 100% случаев.

Известно, что кожа человека обширно колонизирована различными видами микроорганизмов. Обсемененность здоровой кожи стафилококками и стрептококками по данным разных авторов, составляет от 3,2% до 98%. У 5-10% здоровых людей наблюдается постоянное носительство *S. aureus*, особенно в подмышечных впадинах и складках промежности и у 30% в полости носа.

Постоянная травматизация кожи вследствие зуда и расчесывания, нарушение сальной и потовой секреции, сдвиг pH кожи в сторону алкалоза, нарушение микроциркуляции создают благоприятные условия для размножения патогенной микрофлоры.

Таблица 4

Показатель высеваемости условно-патогенных микроорганизмов
в группе больных с крапивницей с учетом возраста (абс.)

	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. haemolyticus</i>	<i>Enterobacter</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>S. saprophyticus</i>
До 18 лет, n=10	1	4	1	1	-	3
19-30 лет, n=14	5	5	1	1	-	2
31-40 лет, n=7	4	2	-	-	-	1
41-50 лет, n=7	5	2	-	-	-	-
Свыше 50 лет, n=9	3	3	-	1	-	2
Всего, n=47	18	16	2	3	-	8

Таблица 5

Показатель высеваемости условно-патогенных микроорганизмов
в группе больных с токсикодермией с учетом возраста (абс.)

	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. haemolyticus</i>	<i>Enterobacter</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>S. saprophyticus</i>
До 18 лет, n=12	5	3	4	-	-	-
19-30 лет, n=15	7	4	3	-	-	1
31-40 лет, n=6	2	2	1	-	-	1
41-50 лет, n=5	1	3	1	-	-	-
Свыше 50 лет, n=10	2	4	3	1	-	-
Всего, n=48	17	16	12	1	-	2

Таблица 6

Показатель высеваемости условно-патогенных микроорганизмов
в группе больных с многоформной экссудативной эритемой с учетом возраста (абс.)

	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. haemolyticus</i>	<i>Enterobacter</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>S. saprophyticus</i>
До 18 лет, n=7	2	2	1	1	-	1
19-30 лет, n=5	1	2	1	-	-	1
31-40 лет, n=3	1	1	1	-	-	-
41-50 лет, n=3	1	1	1	-	-	-
Свыше 50 лет, n=4	2	2	-	-	-	-
Всего, n=22	7	8	4	1	-	2

Нарушения симбиотических взаимодействий внутри микробной ассоциации, а также между макроорганизмом и его микробиотой способствует развитию оппортунистических заболеваний.

Нами проанализирована выявляемость условно-патогенных микроорганизмов с учетом степени тяжести заболевания (таблица 7).

Изучение видовой идентификации *Staphylococcus spp.* с учетом степени тяжести показало, что при легкой степени аллергодерматозов наиболее часто обнаруживался *S. epidermidis* – 44,8%, менее часто – *S. aureus* – 24,5%, *S. saprophyticus* – 16,6% и *S. haemolyticus* – 19,7%, соответственно. При средней степени тяжести наиболее часто выявлялся *S. haemolyticus* –

50,8%, при этом *S. aureus* был обнаружен у 32,0% и *S. epidermidis* – у 31,2% пациентов. При тяжелом течении заболевания частота выявления *S. aureus* составляла уже 43,5%; *S. saprophyticus* был обнаружен в 54,2% случаев, *S. haemolyticus* – в 29,5% и *S. epidermidis* – в 24% случаев.

Изучение интенсивности колонизации *Staphylococcus spp.* выявило высокие показатели колонизации данными микроорганизмами в очагах поражения у больных аллергодерматозами (таблица 8).

Как видно из таблицы 8, в результате исследований на коже в очагах поражения выявлено, что особенно высокие показатели колонизации отмечались в отношении патогенных форм *S. aureus* у больных аллергодерматитами и атопическим дерматитом – 1347,4

Таблица 7

Характеристика видового спектра *Staphylococcus spp.* у больных аллергодерматозами в зависимости от степени тяжести заболевания (%)

Степень тяжести аллергодерматоза	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. saprophyticus</i>	<i>S. haemolyticus</i>
Легкая степень, n=71	49 (24,5%)	56 (44,8%)	4 (16,6%)	12 (19,7%)
Средняя степень, n=205	64 (32,0%)	39 (31,2%)	7 (29,2%)	31 (50,8%)
Тяжелая степень, n=153	87 (43,5%)	30 (24,0%)	13 (54,2%)	18 (29,5%)
Всего, n=429	200	125	24	61

Таблица 8

Интенсивность колонизации очагов поражения кожи *Staphylococcus spp.* у больных аллергодерматозами (КОЕ/см²)

Группа	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. saprophyticus</i>	<i>S. haemolyticus</i>
Аллергодерматиты, n=47	1347,4±56,6*	98,4±21,2*	102,2±76,5*	95,63±36,2
Атопический дерматит, n= 67	1840,8±67,3*	283,5±43,7*	59,7±27,3*	378,66±171,5**
Токсикодермия, n=22	1220,3±86,4*	76,3±27,4	142,4±66,2*	271,6±92,2**
Крапивница, n= 20	358,7±57,2*	78,3±21,1	136,3±18,2*	375,9±94,5**
Контрольная группа, n=36	17,6±11,5	74,2±26,8	94,7±38,9	-

Примечание: * – значимые отличия по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$);

** – значимые отличия по сравнению с группой пациентов с аллергодерматитами ($p<0,05$)

и 1840,8 КОЕ/см² ($p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой).

Заключение. Результаты клинико-микробиологических исследований показали, что среди 456 больных аллергодерматозами на коже в очагах поражения у 429 (94,08%) были высеяны *Staphylococcus spp.* По видовой принадлежности микроорганизмов у больных аллергодерматозами наиболее часто высеивались *S. aureus* в 46,6% (200) и *S. epidermidis* в 29,1% (125) случаев, реже обнаруживались *S. haemolyticus* – в 14,2% (61) случаев, *S. saprophyticus* в 5,6% (24), *Enterobacter*

в 3,9% (17) и *S. pyogenes* в 0,5% (2) случаев, соответственно.

В 34,8% случаев наблюдали микробную контаминацию патогенными формами *Staphylococcus spp.*, что обуславливает развитие микст-бактериальной формы инвазивного процесса на коже в очагах поражения у больных аллергодерматозами. Полученные данные имеют важное значение в отношении клинического течения аллергодерматозов и будут способствовать разработке новых методов патогенетической терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бухарин О.В. Персистенция бактериальных патогенов как физиологический феномен // Вестник Моск. Ун-та. сер.16. Биология. **2008**. № 1. С. 6-13. [Bukharin OV. Persistence of bacterial pathogens as a physiological phenomenon. Bulletin of Moscow University. Biology. **2008**;(1):6-13 (In Russ)].
2. Короткий Н.Г., Тихомиров А.А., Белова А.В. Особенности развития инфекционных процессов и роль бактериальных суперантигенов в формировании различных клинико-патогенетических вариантов атопического дерматита у детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. **2003**. № 6. С. 26-32. [Korotkiy NG, Tikhomirov AA, Belova AV. Pediatric atopic dermatitis - different clinical and pathogenetic variants forming and role of infectious process development peculiarities and bacterial antigens. *Pediatrics*. **2003**;(6):26-32 (In Russ)].
3. Воронина В.Р., Пампура А.Н., Феденко Е.С. Особенности микробиоценоза кожи больных атопическим дерматитом и пиодермией // Российский аллергологический журнал. **2007**. № 3. С. 3-11. [Voronina VR, Pampura AN, Fedenko ES. Skin microflora in atopic dermatitis patients and treatment of it's complications. *Russian Journal of Allergy*. **2007**;(3):3-11 (In Russ)]. DOI: 10.36691/RJA61.
4. Довжанский С.И. Микробные суперантигены в патогенезе иммунозависимых дерматозов // Российский журнал кожных и венерических болезней. **2008**. № 4. С. 22-24. [Dovzhansky SI. Microbial superantigens in the pathogenesis of immune-dependent dermatoses. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. **2008**;(4):22-24 (In Russ)].
5. Шадиев Х.К., Ибрагимов У.К., Шахабиддинов Т.Т. Патогенез и лечение атопического дерматита. **1996**. [Shadiev KK, Ibragimov UK, Shahabiddinov TT. Pathogenesis and treatment of atopic dermatitis. **1996**. (In Russ)].
6. Sakoulas G, Wormser GP, Visintainer P, et al. Relationship between population density of attorneys and prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: is medical-legal pressure on physicians a driving force behind the development of antibiotic resistance?. *Am J Ther*. **2009**;16(5):e1-e6. DOI: 10.1097/MJT.0b013e3181727946
7. Белоусова Т.А., Горячкина М.А., Катранова А.Г. Особенности микробиоценоза кожи у больных аллергодерматозами: проблема выбора наружной терапии // Клиническая дерматология и венерология. **2013**. № 3. С. 13-19. [Belousova TA, Goryachkina MA, Katranova AG. Features of skin microbiocenosis in patients with allergic dermatoses: the problem of choosing external therapy. *Clinical Dermatology and Venereology*. **2013**;(3):13-19 (In Russ)].

Поступила в редакцию: 05.11.2020

После доработки: 12.12.2020

Переводная статья

РАЗРАБОТКА ВАКЦИН ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ: ОТ SARS И MERS ДО COVID-19**Й.-Д. Ли¹, В.-Ю. Чи², Ц.-Х. Су¹, Л. Ферралл², Ч.-Ф. Хун², Ц.-Ч. Ву^{2,3}**¹ Гарвардский университет, Кембридж, штат Массачусетс, США² Университет Джона Хопкинса, Балтимор, штат Мэриленд, США³ Школа медицины Джонса Хопкинса, Балтимор, штат Мэриленд, США

✉ Ву Цзы-Чу – wutc@jhmi.edu

Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) – это новый вид коронавируса, вызывающий коронавирусную инфекцию 2019 года (COVID-19), которая стала причиной самой серьезной пандемии в текущем столетии. Учитывая высокую летальность и быстрое распространение заболевания, для подавления пандемии необходимо создание эффективной вакцины. С этой целью при тесном сотрудничестве научного сообщества, фармацевтической промышленности и правительственных организаций беспрецедентными темпами осуществляется разработка и тестирование широкого спектра вакцин. В настоящем обзоре выделены наиболее существенные в контексте создания вакцин биологические характеристики коронавирусов, а также кратко изложены ключевые выводы исследований вакцин против коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) и коронавируса ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) с акцентом на плюсы и минусы каждой стратегии иммунизации. На основе данных о результатах изучения вакцин против этих инфекций обсуждается текущее состояние и потенциальные сложности разработки вакцин для профилактики от COVID-19.

Ключевые слова: коронавирусы, SARS-CoV-2, вакцина, разработка вакцин.

Конфликт интересов: Доктор Цзы-Чу Ву является соучредителем и имеет имущественный интерес в компании Parivax LLC. Также доктор Ву владеет фондовым опционом Parivax Biotech Inc. и является членом Научного консультационного совета Parivax Biotech Inc. Данный конфликт интересов был рассмотрен и согласован администрацией Университета Джонса Хопкинса в соответствии с его политикой в области конфликта интересов.

Оригинал статьи: Li YD, Chi WY, Su JH, et al. *Coronavirus vaccine development: from SARS and MERS to COVID-19*. J Biomed Sci. 2020;27(1):104. DOI: 10.1186/s12929-020-00695-2.

Статья переведена на русский язык и опубликована согласно условиям лицензии Creative Commons Attribution 4.0.

Переводчики: А. Черная , М. Д. Серова , Санкт-Петербургский государственный университет

Редактор перевода: И. И. Гревцева , ООО «ГенБит»

Для цитирования: Ли Й.-Д., Чи В.-Ю., Су Ц.-Х., и др. *Разработка вакцин для профилактики коронавирусной инфекции: от SARS и MERS до COVID-19* // Juvenis scientia. 2020. Том 6. № 6. С. 41-80.

Translated article

CORONAVIRUS VACCINE DEVELOPMENT: FROM SARS AND MERS TO COVID-19 (RUSSIAN TRANSLATION)**Y.-D. Li¹, W.-Y. Chi², J.-H. Su¹, L. Ferrall², C.-F. Hung², T.-C. Wu ^{2,3}**¹ Harvard University, Cambridge, MA, USA² Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA³ Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, MD, USA

✉ Wu T.C. – wutc@jhmi.edu

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is a new type of coronavirus that causes the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), which has been the most challenging pandemic in this century. Considering its high mortality and rapid spread, an effective vaccine is urgently needed to control this pandemic. As a result, the academia, industry, and government sectors are working tightly together to develop and test a variety of vaccines at an unprecedented pace. In this review, we outline the essential coronavirus biological characteristics that are important for vaccine design. In addition, we summarize key takeaways from previous vaccination studies of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) and Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV), highlighting the pros and cons of each immunization strategy. Finally, based on these prior vaccination experiences, we discuss recent progress and potential challenges of COVID-19 vaccine development.

Keywords: Coronaviruses, SARS-CoV-2, Vaccine, Vaccine development.

Conflict of interest: Dr T.C. Wu is a co-founder of and has an equity ownership interest in Papivax LLC. Additionally Dr. Wu owns Papivax Biotech Inc. stock options and is a member of Papivax Biotech Inc.'s Scientific Advisory Board. This arrangement has been reviewed and approved by the Johns Hopkins University in accordance with its conflict of interest policies.

Original article: Li YD, Chi WY, Su JH, et al. *Coronavirus vaccine development: from SARS and MERS to COVID-19*. J Biomed Sci. 2020;27(1):104. DOI: 10.1186/s12929-020-00695-2.

The article was translated into Russian and published under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 license.

Translators: A. Chiornaya , M. D. Serova , Saint Petersburg State University**Editor:** I. I. Grevtseva , "GenBit" LLC

For citation: Li YD, Chi WY, Su JH, et al. *Coronavirus vaccine development: from SARS and MERS to COVID-19 (Russian translation)*. Juvenis scientia. 2020;6(6):41-80.

Введение. Коронавирусы (CoV) – это группа родственных вирусов, которые могут вызывать у людей респираторные инфекции, протекающие как в легкой форме, так и с летальным исходом. К настоящему времени известно семь видов коронавирусов, поражающих человека [1]. Четыре из них, включая коронавирусы человека 229E (HCoV-229E), OC43 (HCoV-OC43), NL63 (HCoV-NL63) и HKU1 (HCoV-HKU1), вызывают относительно легкие, заканчивающиеся самопроизвольным выздоровлением респираторные инфекции [2]. В то же время три оставшихся коронавируса – коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV), коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) и коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) – являются высокопатогенными и могут привести к тяжелым респираторным заболеваниям и летальному исходу у инфицированных пациентов. Первый коронавирус, вызывающий смертельную инфекцию, SARS-CoV, был обнаружен в 2002 году в провинции Гуандун (Китай).

Во время вспышки 2002-2004 годов вирусом SARS-CoV было заражено 8098 человек, что привело к 774 смертельным исходам (летальность ~ 10%) в 29 странах, прежде чем вспышка заболевания была подавлена [3]. В 2012 году в Саудовской Аравии был обнаружен вирус MERS-CoV. Позднее он вызвал две вспышки заболевания: в Южной Корее в 2015 году и в Саудовской Аравии в 2018 году, а спорадические случаи инфекции регистрируются до сих пор. По состоянию на январь 2020 года в 27 странах мира насчитывается 2519 подтвержденных случаев развития ближневосточного респираторного синдрома и 866 связанных с ним смертельных исходов (летальность ~ 35%) [4]. В декабре 2019 года в г. Ухань (Китай) появился новый тип коронавируса, способный вызывать тяжелое респираторное заболевание. Всемирная организация здравоохранения дала новому вирусу официальное название SARS-CoV-2, а вызываемому им заболеванию – COVID-19 или коронавиру-

сная болезнь 2019 года. Клинические проявления COVID-19 варьируют от бессимптомного течения и легких гриппоподобных симптомов до острого респираторного дистресс-синдрома и летального исхода. Описаны также хронические осложнения COVID-19 со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой и нервной систем [5]. По сравнению с SARS-CoV и MERS-CoV, SARS-CoV-2 демонстрирует высокую контагиозность с приблизительным индексом репродукции 2,2 (т.е. на каждый текущий случай COVID-19 приходится в среднем 2,2 новых случаев заражения) [6]. Кроме того, его способность распространяться бессимптомными носителями значительно снижает эффективность карантинных мероприятий [7]. К октябрю 2020 года вирусом SARS-CoV-2 были инфицированы более 43 миллионов человек, что привело приблизительно к 1,15 миллиона летальных исходов (летальность ~ 3%) в 235 странах, регионах и территориях по всему миру [8]. Вне всякого сомнения, пандемия COVID-19 стала самым серьезным кризисом в сфере общественного здравоохранения, с которым столкнулось современное поколение, и она все еще оказывает ощутимое влияние на мировую экономику и геополитику. Хотя объем наших знаний о патогенных коронавирусах неуклонно увеличивался в течение последних двух десятилетий, до этого года ни одна вакцина для профилактики коронавирусной инфекции человека не была допущена к применению в клинической практике. Учитывая стремительное распространение и высокую смертность от COVID-19, необходимость в эффективной вакцине встала особенно остро. В данном обзоре мы кратко описали наиболее значимые особенности биологии коронавирусов, подытожили стратегии иммунизации против SARS и MERS, а также проанализировали актуальные данные о ходе разработки вакцин против COVID-19. Мы надеемся, что этот обзор будет полезен исследователям, заинтересованным в разработке вакцины против COVID-19.

Биология коронавирусов и ее значение для разработки вакцин. Коронавирусы, на-

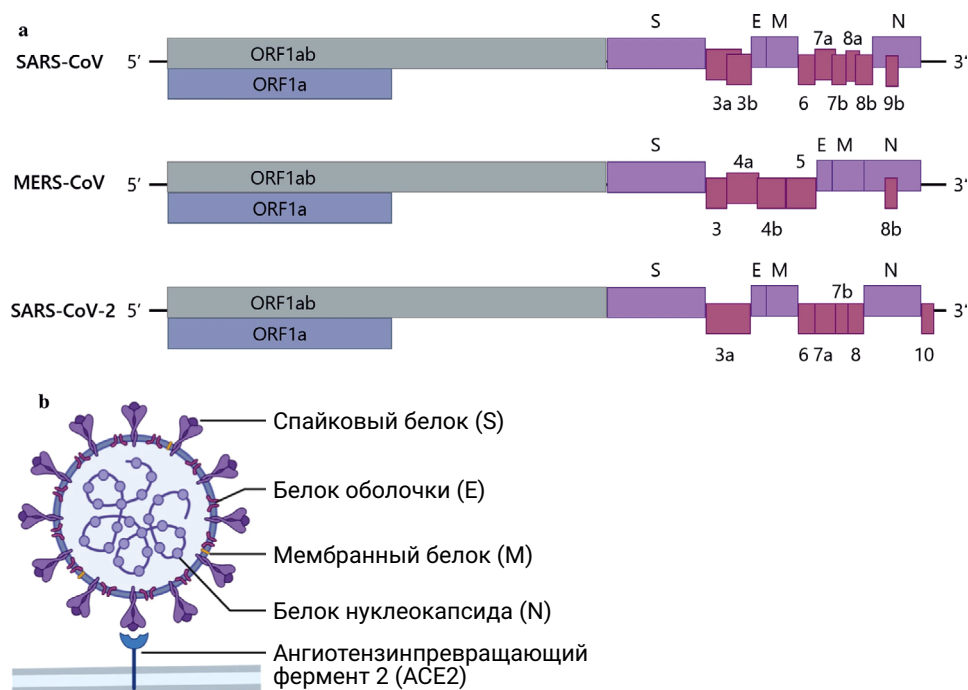


Рисунок 1. Геном и структура вириона коронавирусов (CoV). **а** Структура генома SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2 [12-14]. 5'-конец мРНК CoV содержит две перекрывающиеся открытые рамки считывания (ORF): ORF 1a и ORF 1b, охватывающие две трети длины генома. С ORF 1a и ORF 1ab могут быть синтезированы два полипротеина (pp), pp1a и pp1ab, которые далее расщепляются на 16 неструктурных белков (Nsps). 3'-конец мРНК CoV кодирует четыре основных структурных белка в следующем порядке: спайковый белок (S), белок оболочки (E), мембранный белок (M) и белок нуклеокапсида (N). Там же расположены гены родоспецифичных вспомогательных белков. **б** Структура вириона SARS-CoV-2 [16]. Спайковые белки (S), белки оболочки (E) и мембраны (M) образуют оболочку вириона CoV, а нуклеокапсидные (N) белки образуют капсид, в который упаковывается геномная РНК. Спайковый белок связывается с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (ACE2) на клеточной мембране, что позволяет вирусу проникнуть в клетку. (Рисунок создан с помощью BioRender.com.).

звание которых происходит от их характерной короноподобной формы, различимой посредством электронной микроскопии, — это оболочечные РНК-вирусы диаметром примерно 80-160 нм [9, 10]. Геном коронавирусов представляет собой одноцепочечную молекулу (+) РНК размером ~ 30 кб и является самым большим из всех известных геномов РНК-вирусов [9-11]. 5'-конец молекулы РНК CoV содержит две перекрывающиеся открытые рамки считывания (ORFs): ORF 1a и ORF 1b, охватывающие две трети длины генома (рисунок 1а) [9-11]. ORF 1a и ORF 1ab могут быть трансли-

рованы в два полипротеина (pp), pp1a и pp1ab, которые далее расщепляются на 16 неструктурных белков (Nsps), участвующих в репликации вирусного генома и синтезе субгеномной мРНК [9-11]. 3'-конец цепочки РНК коронавируса кодирует четыре основных структурных белка в следующем порядке: спайковый белок (S), белок оболочки (E), белок мембраны (M) и белок нуклеокапсида (N) (рисунок 1а) [9-11]. Белки S, E, M формируют оболочку коронавируса, в то время как белок N образует капсид для упаковки геномной РНК (рисунок 1б) [9-11]. 3'-конец нити РНК также кодирует

множество вспомогательных белков, которые, как правило, являются родоспецифичными и помогают вирусу избегать клеток иммунной системы организма-хозяина или повышают его вирулентность [9-11]. Например, геном SARS-CoV содержит гены вспомогательных белков ORF 3a, 3b, 6, 7a, 7b, 8a, 8b и 9b, MERS-CoV – ORF 3, 4a, 4b, 5, 8b, а SARS-CoV-2 – ORF 3a, 6, 7a, 7b, 8, 10 (рисунок 1a) [12-14].

Многие вирусные белки являются критически важными для успешного прохождения жизненного цикла коронавируса. Для проникновения в клетки-мишени сначала происходит связывание S-белка с клеточными рецепторами с помощью рецептор-связывающего домена (RBD), а затем комплекс рецептор-вирусная частица транспортируется в эндосомы (рисунок 2) [15]. S-белок как SARS-CoV, так и SARS-CoV-2 связывается с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (ACE2), в то время как S-белок MERS-CoV в качестве своего клеточного рецептора использует дипептидилпептидазу-4 (DPP4) (рисунок 1б) [16]. В эндосоме S-белок расщепляется на две субъединицы: S1 (с RBD-доменом) и S2 (без RBD), последняя опосредует слияние между вирусной оболочкой и мембраной клетки-хозяина [15]. После проникновения в клетку несколько белков (Nsps), в частности РНК-зависимая РНК-полимераза (Nsp12) и хеликаза (Nsp13), осуществляют репликацию генома и транскрипцию мРНК коронавируса [17]. С коронавирусной мРНК далее синтезируются различные неструктурные и структурные белки [17]. N-белки связываются с геномной РНК коронавируса, формируя нуклеокапсид, а S, E и М-белки участвуют в образовании оболочки вириона [15]. После сборки вирусные частицы проходят последовательно через эндоплазматический ретикулум (ER) и аппарат Гольджи и выходят из клеток путем экзоцитоза (рисунок 2) [15].

S-белок особенно важен для связывания вируса с клеточными рецепторами и слияния оболочки вируса с мембраной клетки, что позволяет рассматривать его как пер-

спективную целевую структуру для конструирования вакцины против коронавирусной инфекции [15]. По данным исследований, антитела, вырабатываемые иммунной системой против вирусного S-белка, длительное время сохраняются в организме и являются иммунодоминантными у пациентов, перенесших SARS [18, 19]. Кроме того, в ряде исследований было показано, что антитела к S-белку могут нейтрализовать SARS-CoV и MERS-CoV и оказывают защитное воздействие на животных и людей [20-22]. Результаты доклинических испытаний также продемонстрировали, что многие вакцины против SARS-CoV и MERS-CoV, сконструированные на основе S-белка, вызывают развитие сильного иммунного ответа и запуск защитных механизмов [23-27]. Это подтверждает предположение, что S-белок коронавируса является идеальной целевой структурой для создания вакцин, эффективно индуцирующих синтез нейтрализующих антител и формирование иммунитета. Помимо S-белка в качестве мишеней для вакцин были также проанализированы и другие структурные белки коронавируса. Так, вакцины на основе N-белка, как правило, не могут индуцировать выработку нейтрализующих антител, вероятно, по той причине, что N-белок не экспонирован на поверхности коронавирусной частицы [16]. Однако, использование N-белка имеет и определенное преимущество, связанное с его большей консервативностью среди всех видов коронавирусов по сравнению с S-белком, и это его свойство может быть полезно для создания универсальной коронавирусной вакцины, индуцирующей Т-клеточный иммунитет [16]. По данным недавнего исследования, вирусная векторная вакцина, экспрессирующая N-белок, обладает способностью индуцировать CD4+ Т-клеточный иммунный ответ против SARS-CoV и MERS-CoV, что свидетельствует о возможности создания на основе N-белка вакцины, позволяющий получить клеточный иммунитет против коронавирусов [28]. С другой стороны, присутствие высоких титров антител у имму-

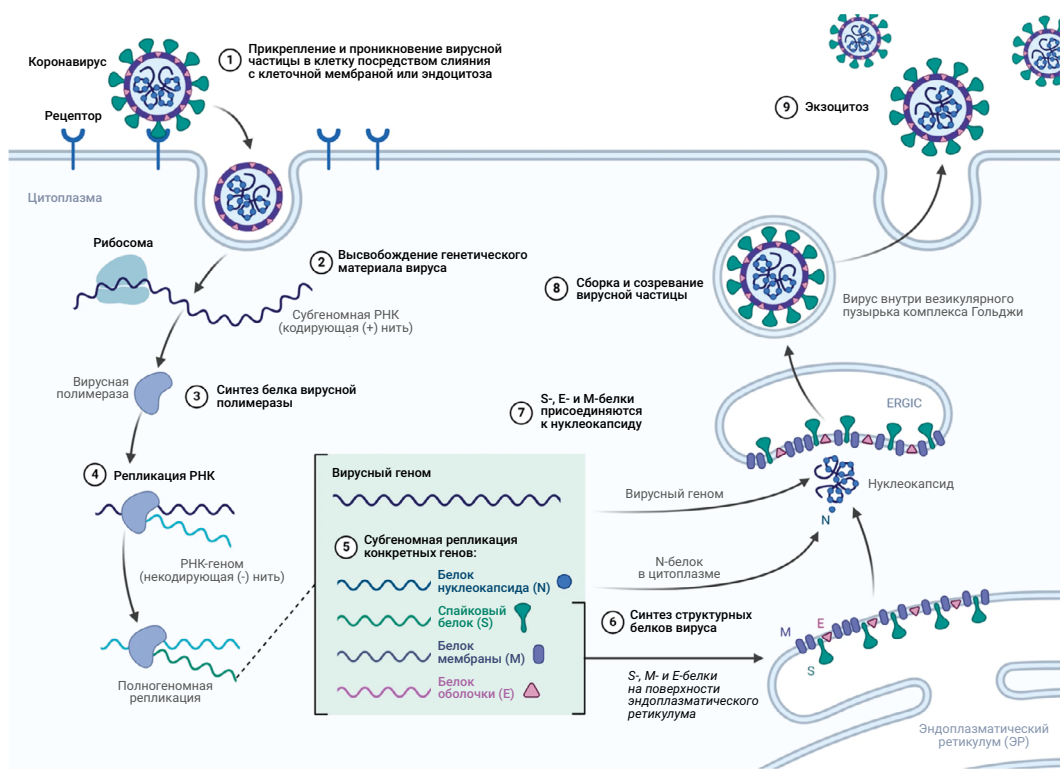


Рисунок 2. Жизненный цикл SARS-CoV-2 [9, 10, 15]. При связывании с мембранным рецептором ACE2 вирион SARS-CoV-2 проникает в клетку хозяина и высвобождает кодирующую (+) РНК. С (+) нити РНК синтезируются белки *rplA* и *rplab*, которые далее расщепляются на множество неструктурных белков (Nsp), включая РНК-зависимую РНК-полимеразу (Nsp12). РНК-зависимая РНК-полимераза транскрибирует (-) цепь геномной РНК, а потом использует эту (-) РНК как матрицу для синтеза большого количества геномной (+) РНК (полногеномная репликация) и других субгеномных РНК (субгеномная транскрипция). Субгеномные РНК впоследствии транслируются в основные структурные белки (N, S, M, E), которые затем вместе с молекулой геномной (+) РНК формируют зрелый вирион в просвете эндоплазматического ретикула. На заключительном этапе сформированная вирусная частица покидает клетку путем экзоцитоза. (Перинт схемы «Цикл репликации коронавируса» с сайта BioRender.com (2020). Доступ по ссылке: <https://app.biorender.com/biorender-templates>).

низированных животных было показано для вакцин на основе М-белка [29]. Но в то же время результаты доклинических испытаний не продемонстрировали ни образование нейтрализующих антител, ни развитие иммунитета. Что касается вирусного Е-белка, исследований, посвященных его использованию в качестве мишени для создания вакцины, к настоящему времени известно немного, и ни в одном из них не было показано появление нейтрализующих антител или защитного иммунитета [30].

С использованием вакцин против SARS-CoV и MERS-CoV также ассоциировано развитие некоторых иммунопатологических осложнений, что требует их анализа и работы, направленной на дальнейшую оптимизацию данных вакцин. Одним из их неблагоприятных эффектов является антителозависимое усиление инфекции (antibody-dependent enhancement, ADE), которое обычно вызывается вакцино-индуцированными субоптимальными антителами, облегчающими проникновение

вируса в клетку хозяина [11, 31]. В одном из исследований было показано, что вакцина против SARS-CoV на основе полноразмерного S-белка облегчает инфицирование вирусом клеток человека *in vitro* [32]. Кроме того, два других исследования показали, что введение анти-S-белковой сыворотки также приводит к повышению вирулентности SARS-CoV [33, 34]. Вышеупомянутые результаты порождают сомнения в безопасности вакцин против SARS-CoV и MERS-CoV, сконструированных на основе S-белка. Одной из возможных стратегий предотвращения антителозависимого усиления инфекции является разработка вакцин, содержащих только основные нейтрализующие эпитопы, такие как субъединица S1 или RBD-домен S-белка. Такая стратегия позволяет уменьшить выработку не-нейтрализующих антител, вызываемую вакцинами против коронавирусных инфекций, и, следовательно, ослабить эффект антителозависимого усиления инфекции. Другим возможным неблагоприятным эффектом является развитие вакцинно-индуцированных эозинофильных иммунопатологических реакций, представляющих собой нежелательный Th2-поляризованный иммунный ответ, вызванный вакцинацией [11, 35]. По крайней мере в двух исследованиях сообщалось, что вакцина, содержащая инаktivированные вирионы SARS-CoV, индуцирует эозинофильный провоспалительный ответ в легких мышей после заражения SARS-CoV [36, 37]. Кроме того, в одном из исследований также отмечалось, что иммунизация вакциной, содержащей SARS-CoV вирусоподобные частицы (virus-like particles, VLP), приводила к эозинофильным иммунопатологическим реакциям в легких после заражения вирусом [37]. Чтобы предотвратить развитие Th2-поляризованного иммунного ответа, в нескольких исследованиях изучался вопрос оптимизации адъюванта. В них было обнаружено, что правильно подобранные адъюванты, такие как агонист Toll-подобных рецепторов и полисахарид дельта-инулин, могут повышать титр

нейтрализующих антител в сыворотке крови и уменьшать выраженность эозинофильных иммунопатологических реакций в легких [38, 39]. Эти результаты позволяют наметить перспективную стратегию предотвращения развития Th2-поляризованного иммунного ответа, индуцируемого некоторыми вакцинами против коронавирусов.

Результаты изучения стратегий иммунизации против SARS-CoV и MERS-CoV. Для вакцинации от инфекций, вызываемых вирусами SARS-CoV и MERS-CoV, в свое время были разработаны и испытаны на доклинических моделях различные виды вакцин. Однако лишь немногие из них дошли до клинических испытаний, и ни одна не была одобрена Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA). В анализ были включены: вакцины на основе отдельных субъединиц вирусных белков, вакцины на основе вирусоподобных частиц, ДНК-содержащие вакцины, вакцины на основе вирусных векторов, а также цельновирионные инаktivированные и живые аттенуированные вакцины. Следующие разделы посвящены описанию принципов разработки различных видов вакцин против SARS-CoV и MERS-CoV (таблица 1), а также содержат актуальные результаты доклинических исследований и клинических испытаний (таблица 2).

Субъединичные (пептидные) вакцины. Субъединичные вакцины состоят из вирусных антигенных пептидных фрагментов, сконструированных на основе рекомбинантных белков. Синтез рекомбинантных белков или их фрагментов не представляет технологической сложности, а продукты этого синтеза относительно безопасны и хорошо переносятся по сравнению с цельновирионными и векторными вакцинами. В свою очередь, недостатком субъединичных вакцин является их низкая иммуногенность. Поэтому для преодоления этого недостатка в состав субъединичных вакцин включают адъюванты и иммуностимулирующие молекулы.

Таблица 1

Преимущества и недостатки различных платформ для разработки вакцин

Платформа для разработки вакцины	Преимущества	Недостатки	Примеры вакцин, разрешенных к применению в клинической практике
Цельновирионные инактивированные вакцины	Более выраженный иммунный ответ; Более высокая безопасность по сравнению с живым аттенуированным вирусом	Потенциальное изменение эпитопа в процессе инактивации	Вакцины против брюшного тифа, холеры, вирусного гепатита А, чумы, бешенства, гриппа, полиомиелита (вакцина Солка)
Живые аттенуированные вакцины	Более выраженный иммунный ответ; Сохранение нативного антигена; Имитация естественной инфекции	Риск остаточной вирулентности, особенно у людей с ослабленным иммунитетом	Вакцины против кори, эпидемического паротита, полиомиелита (вакцина Сабина), ротавирусной инфекции, желтой лихорадки, бацилла Кальметта-Герена (БЦЖ), вакцины против краснухи, ветряной оспы
Вакцины на основе вирусных векторов	Более выраженный иммунный ответ; Сохранение нативного антигена; Имитация естественной инфекции	Более сложный процесс производства; Риск интеграции в геном; Ослабление иммунного ответа при наличии иммунитета против вируса-вектора	Вакцина против вируса Эбола
Субъединичные вакцины	Безопасность и хорошая переносимость	Более низкая иммуногенность; Необходимость адъюванта или конъюгата для повышения иммуногенности	Вакцины против коклюша, гриппа, инфекций, вызванных <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> типа b
Вакцины, содержащие вирусоподобные частицы	Безопасность и хорошая переносимость; Имитация нативной конформации вируса	Более низкая иммуногенность; Более сложный процесс производства	Вакцины против вирусного гепатита В, папилломавирусной инфекции
ДНК-вакцины	Безопасность и хорошая переносимость; Стабильность при комнатной температуре; Возможность адаптации к новому патогену; Экспрессия нативного антигена	Более низкая иммуногенность; Сложный путь введения; Риск интеграции в геном	Нет данных
РНК-вакцины	Безопасность и хорошая переносимость; Возможность адаптации к новому патогену; Экспрессия нативного антигена	Более низкая иммуногенность; Необходимость хранения и транспортировки при низких температурах; Потенциальный риск РНК-индуцированного интерферонового ответа	Нет данных

В ходе разработки субъединичных вакцин против SARS-CoV исследователи изначально взяли за основу полноразмерный S-белок, а затем сосредоточились на его рецептор-связывающем домене, RBD. Ни одна из субъеди-

ничных вакцин против SARS-CoV не дошла до клинических испытаний, хотя на доклинических моделях они демонстрировали выраженную способность индуцировать продукцию антител и оказывать защитные эффекты

Таблица 2

Клинические исследования вакцин против SARS, MERS и COVID-19

Основа	Вакцина	Исследовательская группа	Статус	Ссылка
Клинические исследования вакцин против SARS				
Инактивированный вирус	Инактивированная вакцина против SARS-CoV (ISCV)	Sinovac	Фаза I, завершена	Lin et al. (2007) [110] Нет регистрационного номера NCT
ДНК-вакцина	VRC-SRSDNA015-00-VP	NIAID	Фаза I, завершена	Martin et al. (2008) [65] NCT00099463
Клинические исследования вакцин против MERS				
ДНК-вакцина	GLS-5300 (INO-4700)	GeneOne Life Science / Inovio Pharmaceuticals / International Vaccine Institute	Фаза I, завершена	Modjarrad et al. (2019) [69] NCT02670187
ДНК-вакцина	GLS-5300 (INO-4700)	GeneOne Life Science / Inovio Pharmaceuticals / International Vaccine Institute	Фаза I/IIa, завершена	NCT03721718
Вирусная векторная вакцина	MVA-MERS-S	CTC North GmbH & Co. KG	Фаза I, завершена	Koch et al. (2020) [102] NCT03615911
Вирусная векторная вакцина	MVA-MERS-S_DF1	CTC North GmbH & Co. KG	Фаза Ib, набор еще не начат	NCT04119440
Вирусная векторная вакцина	ChAdOx1 MERS	University of Oxford	Фаза I, идет набор	Folegatti et al. (2020) [98] NCT03399578
Вирусная векторная вакцина	ChAdOx1 MERS	King Abdullah International Medical Research Center / University of Oxford	Фаза I, идет набор	NCT04170829
Вирусная векторная вакцина	BVRS-GamVac-Combi	Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology / Acellena Contract Drug Research and Development	Фаза I/II, идет набор	NCT04128059
Вирусная векторная вакцина	BVRS-GamVac	Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology	Фаза I/II, идет набор	NCT04130594

Основа	Вакцина	Тип вакцины	Исследовательская группа	Статус	Ссылка
Клинические исследования вакцин против COVID-19					
Белковая субъединица	NVX-CoV2373	SARS-CoV-2 rS / Matrix-M1 Адьювант	Novavax	Фаза III	Keech et al. (2020) [132] 2020-004123-16 NCT04533399

Таблица 2 (продолжение)

Основа	Вакцина	Тип вакцины	Исследовательская группа	Статус	Ссылка
РНК	mRNA-1273	мРНК, инкапсулированная в липидные наночастицы	Moderna / NIAID	Фаза III	Jackson et al. (2020) [140] Anderson et al. (2020) [141] NCT04470427
РНК	BNT162b1 BNT162b2	мРНК в липидных наночастицах	BioNTech / Fosun Pharma / Pfizer	Фаза III	Mulligan et al. (2020) [144] Sahin et al. (2020) [145] Walsh et al. (2020) [146] NCT04368728
Вирусный вектор	AZD1222	ChAdOx1-S	University of Oxford / AstraZeneca	Фаза III	Folegatti et al. (2020) [99] NCT04516746 NCT04540393 ISRCTN89951424 CTRI/2020/08/027170
Вирусный вектор	Ad5-nCoV	Аденовирус 5-го типа	CanSino Biological Inc. / Beijing Institute of Biotechnology	Фаза III	Zhu et al. (2020) [92], Zhu et al. (2020) [93] NCT04526990 NCT04540419
Вирусный вектор	Gam-COVID-Vac	Аденовирусная основа (rAd26-S + rAd5-S)	Gamaleya Research Institute	Фаза III	Logunov et al. (2020) [151] NCT04530396 NCT04564716
Вирусный вектор	Ad26.COV2.S	Аденовирусная основа	Janssen Pharmaceutical Companies	Фаза III	NCT04505722
Инактивированный вирус	Адсорбированная (инактивированная) вакцина против COVID-19	Инактивированная	Sinovac	Фаза III	NCT04456595 NCT04582344 669/UN6. KEP/EC/2020
Инактивированный вирус	Инактивированная вакцина против SARS-CoV-2 (Vero cell)	Инактивированная	Wuhan Institute of Biological Products / Sinopharm	Фаза III	Xia et al. (2020) [154] ChiCTR2000034780 ChiCTR2000039000
Инактивированный вирус	BBIBP-CorV	Инактивированная	Beijing Institute of Biological Products / Sinopharm	Фаза III	Xia et al. (2020) [156] ChiCTR2000034780 NCT04560881
Белковая субъединица	Рекомбинантная вакцина против новой коронавирусной инфекции (CHO cell)	Рекомбинантный RBD-димер с адьювантом	Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical / Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences	Фаза II	NCT04466085
РНК	CVnCoV	мРНК	Curevac	Фаза II	NCT04515147
Белковая субъединица	KBP-COVID-19	На основе домена RBD S-белка	Kentucky Bioprocessing, Inc	Фаза I/II	NCT04473690
Белковая субъединица	Вакцина против SARS-CoV-2	S-белок с адьювантом	Sanofi Pasteur / GSK	Фаза I/II	NCT04537208
РНК	ARCT-021	мРНК	Arcturus / Duke-NUS	Фаза I/II	NCT04480957

Таблица 2 (продолжение)

Основа	Вакцина	Тип вакцины	Исследовательская группа	Статус	Ссылка
ДНК	INO-4800	ДНК-плазмида с электропорацией	Inovio Pharmaceuticals / International Vaccine Institute	Фаза I/II	NCT04447781 NCT04336410
ДНК	AG0301-COVID19	ДНК-плазмида с адьювантом	Osaka University / AnGes / Takara Bio	Фаза I/II	NCT04463472 NCT04527081
ДНК	nCov Vaccine	ДНК-плазмида	Cadila Healthcare Limited	Фаза I/II	CTRI/2020/07/026352
ДНК	GX-19	ДНК-вакцина	Genexine Consortium	Фаза I/II	NCT04445389
Инактивированный вирус	BBV152A BBV152B BBV152C	Инактивированная	Bharat Biotech	Фаза I/II	NCT04471519 CTRI/2020/09/027674
Инактивированный вирус	Инактивированная вакцина против SARS-CoV-2	Инактивированная	Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences	Фаза I/II	NCT04470609
Инактивированный вирус	QazCovid-in	Инактивированная	Research Institute for Biological Safety Problems, Rep of Kazakhstan	Фаза I/II	NCT04530357
Вирусоподобные частицы	RBD SARS-CoV-2 HBsAg VLP	RBD-HBsAg вирусоподобные частицы	SpyBiotech / Serum Institute of India	Фаза I/II	ACTRN12620000817943
Белковая субъединица	SCB-2019	S-белок с адьювантом	Clover Biopharmaceuticals Inc. / GSK / Dynavax	Фаза I	NCT04405908
Белковая субъединица	COVAX-19	S-белок с адьювантом Advax-SM	Vaxine Pty Ltd / Medytox	Фаза I	NCT04453852
Белковая субъединица	SARS-CoV-2 Sclamp vaccine	S-белок, стабилизированный молекулярным зажимом, с адьювантом MF59	University of Queensland / CSL / Seqirus	Фаза I	ACTRN12620000674932p ISRCTN51232965
Белковая субъединица	MVC-COV1901	S-2P белок + CpG 1018	Medigen Vaccine Biologics Corporation / NIAID / Dynavax	Фаза I	NCT04487210
Белковая субъединица	Soberana 01	RBD-домен S-белка с адьювантом	Instituto Finlay de Vacunas, Cuba	Фаза I	IFV/COR/04
Белковая субъединица	EpiVacCorona	Адьювантный белковый антиген	FBRI SRC VB VECTOR, Rospotrebnadzor, Koltsovo	Фаза I	NCT04527575
Белковая субъединица	Рекомбинантная вакцина против SARS-CoV-2	RBD S-белка (клетки Sf9)	West China Hospital, Sichuan University	Фаза I	ChiCTR2000037518

Таблица 2 (продолжение)

Основа	Вакцина	Тип вакцины	Исследовательская группа	Статус	Ссылка
Белковая субъ-единица	IMP (CoVac-1)	Мультипептидная смесь из HLA-DR пептидов SARS-CoV-2	University Hospital Tuebingen	Фаза I	NCT04546841
Белковая субъ-единица	UB-612	S1-RBD-белок	COVAXX	Фаза I	NCT04545749
РНК	LNP-nCoVsaRNA	Самоамплифицирующаяся рибонуклеиновая кислота (saRNA), кодирующая S-белок	Imperial College London	Фаза I	ISRCTN17072692
РНК	SARS-CoV-2 mRNA vaccine	мРНК, кодирующая RBD-домен S-белка	People's Liberation Army (PLA) Academy of Military Sciences / Walvax Biotech	Фаза I	ChiCTR2000034112
Вирусный вектор	hAd5-S-Fusion + N-ETSD vaccine	hAd5 Спайк (S) + Нуклеокапсид (N)	ImmunityBio, Inc. & NantKwest Inc	Фаза I	NCT04591717
Вирусный вектор	GRAd-COV2	Аденовирус обезьян с нарушенной репликацией (GRAd)	ReiThera / LEUKOCARE / Univercells	Фаза I	NCT04528641
Вирусный вектор	Ad5-nCoV	На основе Ad5	CanSino Biological Inc. / Institute of Biotechnology, Academy of Military Medical Sciences, PLA of China	Фаза I	NCT04552366
Вирусный вектор	VXA-CoV2-1	дсРНК-адъювантная, на основе Ad5	Vaxart	Фаза I	NCT04563702
Вирусный вектор	MVA-SARS-2-S	Модифицированный вирус осповакцины штамма Анкара + спайковый белок (S)	Ludwig-Maximilians University of Munich	Фаза I	NCT04569383
Вирусный вектор	V590	VSV + S белок	Merck Sharp & Dohme / IAVI	Фаза I	NCT04569786
Вирусный вектор	TMV-083	Векторная, на основе вируса кори	Institute Pasteur / Themis / Univ. of Pittsburg CVR / Merck Sharp & Dohme	Фаза I	NCT04497298
Вирусный вектор	DeINS1-2019-nCoV-RBD-OPT1	Интраназальная, RBD-содержащая, на основе вируса гриппа	Beijing Wantai Biological Pharmacy / Xiamen University	Фаза I	ChiCTR2000037782

Таблица 2 (окончание)

Основа	Вакцина	Тип вакцины	Исследователь- ская группа	Статус	Ссылка
Инактивирован- ный вирус	Инактивирован- ная вакцина про- тив SARS-CoV-2	Инактивирован- ная	Beijing Minhai Biotechnology	Фаза I	ChiCTR2000038804
Вирусоподобные частицы	Рекомбинантная вакцина против SARS-CoV-2 на основе вирусо- подобных частиц	Адъювантная, на основе CpG 1018- или AS03-содер- жащих вирусопо- добных частиц растительного происхождения	Medicago Inc	Фаза I	NCT04450004

[23, 24, 32, 40-44]. Исследования показали, что полноразмерный S-белок, внеклеточный домен S-белка и тримеры S-белка (triSpike) обладают иммуногенными свойствами и могут вызывать формирование защитных реакций против инфекции SARS-CoV [23, 24, 32]. Однако работы Kam et al. и Jamue et al. продемонстрировали, что вакцина на основе triSpike в то же время вызывает антителозависимое усиление инфекции SARS-CoV путем связывания с рецептором FcγRII В-лимфоцитов человека *in vitro* [32, 33]. С другой стороны, вакцины, сконструированные на основе RBD-домена S-белка, способны индуцировать синтез высоких титров нейтрализующих антител, не вызывая явных патогенных эффектов [40-44]. Это, вероятно, связано с тем фактом, что вакцины на основе отдельного RBD-домена вирусного белка не содержат дополнительных не-нейтрализующих эпитопов, как в случае вакцин с полноразмерным S-белком. Согласно одному из исследований, после введения мышам вакцины на основе RBD-домена, у них не только появлялся иммунитет к SARS-CoV и не обнаруживалась вирусная РНК в легких, но также синтезировались S-белок-специфические антитела, которые затем сохранялись в течение 12 месяцев [42]. Кроме того, было показано, что вакцины на основе RBD-домена белка SARS-CoV также индуцируют RBD-специфичный синтез интерферона гамма, вызывая клеточный иммунный ответ у мышей [44]. Таким образом, RBD-домен S-белка SARS-CoV

является основной целевой структурой для разработки вакцин против SARS. Наконец, также были испытаны субъединичные вакцины против SARS-CoV, сконструированные на основе S2-субъединицы, структурных белков N и M [29, 45, 46], но никаких доказательств того, что они могут индуцировать синтез нейтрализующих антител или вызывать защитные реакции против вирусной инфекции, получено не было.

С учетом предшествующего опыта с SARS-CoV разработка большинства субъединичных вакцин против MERS-CoV также была ориентирована на использование RBD-домена в качестве структурной основы. Вакцины против MERS-CoV на основе RBD, как правило, проявляли высокую иммуногенность и вызывали продукцию эффективных нейтрализующих антител, клеточно-опосредованный иммунный ответ, а также обеспечивали защиту от инфекции MERS-CoV [25, 26]. Исследование, проведенное Tai et al., выявило, что вакцины на основе тримеров RBD могут индуцировать синтез нейтрализующих антител, сохраняющихся в организме в течение 6 месяцев [26]. Другое исследование, также проведенное Tai et al., показало, что рекомбинантные белки с RBD-доменами различных разновидностей MERS-CoV могут индуцировать синтез антител, которые способны перекрестно нейтрализовать MERS-CoV человека и верблюда [25]. Эти результаты свидетельствуют о том, что RBD-домен вируса MERS-CoV является многообещающей целевой структурой для соз-

дания вакцины, обладающей способностью вызывать формирование широкого спектра длительно циркулирующих в организме нейтрализующих антител. Было также показано, что, помимо вакцин на основе RBD-домена, индуцировать синтез нейтрализующих антител и обеспечивать защиту от MERS-CoV могут вакцины, которые содержат субъединицу S1, включающую RBD [47, 48]. Примечательно, что N-терминальный домен (NTD) S-белка связывается с сиаловыми кислотами и имеет важное значение для инфицирования MERS-CoV определенных типов клеток. Jiaming et al. показали, что иммунизация вакциной CM 647 на основе N-концевого домена (NTD) также обеспечивает защиту от MERS-CoV и индуцирует мощный гуморальный и клеточно-опосредованный иммунитет [49]. Однако, поскольку NTD-домен белка SARS-CoV-2 не обладает способностью связываться с сиаловыми кислотами, как белок MERS-CoV, стратегия использования NTD не может быть применена для разработки вакцины против SARS-CoV-2.

Помимо структуры антигена, на эффективность субъединичных вакцин влияет ряд других факторов [16]. В частности, качество и количество синтезируемых белковых субъединиц зависит от конкретной экспрессирующей системы. В своем исследовании Du et al. продемонстрировали, что RBD-содержащий белок SARS-CoV, синтезированный клетками клеточной линии HEK 293 млекопитающих, индуцирует более выраженную выработку нейтрализующих антител, чем RBD-содержащие белки, синтезированные клетками насекомых и *E. coli*. Это, вероятно, связано с приобретением белками более естественной конформации в ходе посттрансляционной модификации, происходящей в клетках млекопитающих [43]. Кроме того, важную роль в повышении иммуногенности субъединичных вакцин играют адъюванты. Zhang et al. изучили широкий спектр соединений (адъювант Фрейнда, алюминий, монофосфорил липид А, монтанид ISA51 и MF59) как вероятных адъювантов для RBD-доменов содержащей вакцины

против MERS-CoV и обнаружили, что наибольшей способностью потенцировать образование нейтрализующих антител обладает монтанид MF59 [50]. Полученные этими авторами данные могут стать хорошей отправной точкой для подбора наиболее оптимальных адъювантов субъединичных вакцин против SARS-CoV-2. Более того, на эффективность субъединичной вакцины также влияет ее введения, выбор которого зависит от сочетания конкретных антигена и адъюванта. Например, Li et al. показали, что в случае S- и S1-содержащих субъединичных вакцин против SARS-CoV наиболее сильная выработка антител происходит при внутримышечном (в/м), а не подкожном (п/к) введении, в то время как Lan et al. показали, что п/к путь предпочтительнее в/м инъекций в случае RBD-вакцин против MERS-CoV, содержащих адъюванты Фрейнда и CpG [23, 51]. Таким образом, подбор оптимального пути введения должен осуществляться для каждой отдельной вакцины против SARS-CoV-2.

Вакцины на основе вирусоподобных частиц. Вирусоподобные частицы (VLP) – это ансамбли вирусных структурных белков, способных к самосборке, имитирующие конформацию нативных вирионов, но не несущие в себе вирусного генома. В отличие от субъединичных вакцин VLP-вакцины презентуют эпитоп в конформации, более похожей на ту, которую имеет нативный вирус, и это значительно усиливает иммунный ответ. Кроме того, по сравнению с производством цельновиральных вакцин процесс изготовления VLP-вакцин не включает в себя стадии живого вируса и его инактивации, что делает их более безопасными. Большое количество антигенных эпитопов на поверхности вирусоподобных частиц также способствует более мощному гуморальному ответу за счет эффективного перекрестного связывания с рецепторами В-клеток. К настоящему времени в коммерческое производство были выпущены VLP-вакцины против вируса папилломы человека (Cervarix™ и Gardasil®) и вируса гепатита В (Engerix® и Recombivax HB®) [52].

Вплоть до текущего момента имелись сведения лишь о нескольких VLP-вакцинах против SARS-CoV и MERS-CoV. Разрабатывая вакцину против SARS-CoV, Lokugamage et al. показали, что химерные VLP, состоящие из S-белка SARS-CoV и E-, M- и N-белков вируса гепатита мышей, могут индуцировать выработку нейтрализующих антител и снижать титр вируса SARS-CoV в легких мышей после заражения [53]. Согласно результатам, полученным Liu et al., химерные VLP, синтезированные на основе S-белка SARS-CoV и M1-белка вируса гриппа, также вызывают синтез нейтрализующих антител в организме мышей и обеспечивают защиту при их заражении летальной дозой вируса [54]. Однако в другом исследовании анализ тех же, что в работе Lokugamage et al., химерных вирусоподобных частиц показал, что введение данной VLP-вакцины может приводить к развитию иммунопатологических процессов в легких при инфицировании SARS-CoV [37, 54]. Таким образом, при разработке VLP-вакцин против коронавирусной инфекции следует особенно тщательно оценивать возможные нежелательные явления. В отношении VLP-вакцин против MERS-CoV Wang et al. показали, что вирусоподобные частицы, содержащие S-, E- и M-белки MERS-CoV могут вызывать специфический иммунный ответ и запускать формирование Th1-опосредованного клеточного иммунитета у макак-резусов [55]. Та же исследовательская группа разработала еще одну химерную VLP-вакцину, состоящую из рецептор-связывающего домена S-белка MERS-CoV и структурного белка VP2 парвовируса собак (CPV) [56]. Они показали, что эта VLP-вакцина индуцирует у мышей образование специфических антител к MERS-CoV и запускает развитие Т-клеточного иммунитета [56]. Результаты этих исследований свидетельствуют, что VLP-вакцины обладают потенциальной клинической эффективностью против коронавирусной инфекции.

ДНК-вакцины. ДНК-вакцины содержат гены, кодирующие вирусные антигенные элементы, которые экспрессируются с помощью

векторных плазмид и доставляются в клетки посредством электропорации. По сравнению с другими технологическими платформами, используемыми для создания вакцин, технология создания ДНК-вакцин обладает такими преимуществами, как быстрота и гибкость на стадиях разработки и производства, что повышает ее привлекательность в борьбе с эпидемиями, подобными настоящей эпидемии, вызванной SARS-CoV-2. Кроме того, синтез антигенов при введении ДНК-вакцины происходит внутри клеток-мишеней, что позволяет воспроизвести нативную конформацию и осуществить правильную посттрансляционную модификацию вирусных антигенов. Однако существенным недостатком ДНК-вакцин является их ограниченная иммуногенность, обусловленная невозможностью распространения и амплификации *in vivo*. Поэтому для повышения эффективности ДНК-вакцины необходима ее оптимизация, в частности, добавление адъюванта или вакцинация в режиме прайм-буст. Другой проблемой, касающейся биологической безопасности, является потенциальная интеграция ДНК-вакцин в геном хозяина, что может привести к инициации мутаций и онкогенных процессов [57]. Несмотря на то, что предыдущие исследования охарактеризовали риск внедрения вакцинной плазмиды в хромосому хозяина как весьма низкий, FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов) и ВОЗ по-прежнему рекомендуют в рамках оценки безопасности ДНК-вакцин проводить изучение возможности интеграции ДНК в геном [58, 59].

Имеется информация о нескольких кандидных ДНК-вакцинах против SARS-CoV, включая вакцины на основе S-, M- и N-белков [60-64]. Хотя все они могут вызывать выработку определенного уровня антител и формирование клеточного иммунитета, было показано, что только ДНК-вакцина на основе S-белка обеспечивает появление защитного эффекта против инфекции SARS-CoV, вероятно, за счет критически важной роли S-белка на этапе связывания вирусной частицы с рецептором [60].

Yang et al. показали, что все варианты вакцин с ДНК, кодирующей S-белок (полноразмерный, лишенный части цитоплазматического домена, а также лишенный как цитоплазматического, так и трансмембранного доменов), могут индуцировать синтез нейтрализующих антител и развитие Т-клеточных иммунных реакций, а также оказывать защитный эффект против инфекции у мышей [60]. Эти обнадеживающие результаты позволили перейти к следующему этапу, фазе I клинических исследований вакцины, сконструированной на основе гена полноразмерного S-белка SARS-CoV. Исследования подтвердили, что вакцина хорошо переносится пациентами и может индуцировать выработку нейтрализующих антител и развитие Т-клеточного иммунитета у здоровых взрослых [65]. В ходе двух дальнейших исследований с целью повышения эффективности ДНК-вакцины вакцинацию против SARS-CoV проводили в режиме прайм-буст. В работе Zakhartchouk et al. сообщалось, что комбинация ДНК-вакцины и цельновирионной инактивированной вакцины против SARS-CoV может усилить гуморальный иммунный ответ, а также индуцировать развитие более предпочтительного Th1-поляризованного иммунного ответа [66]. Woo et al. продемонстрировали, что использование ДНК-вакцины в качестве праймера и рекомбинантного S-белка, синтезированного *E. coli*, в качестве бустера позволяет добиться более высоких титров нейтрализующих антител, нежели иммунизация ДНК-вакциной или субъединичной вакциной по отдельности [67].

Оптимистические результаты, подобные полученным в исследованиях, посвященных SARS-CoV, были также показаны по итогам нескольких работ по разработке вакцины против MERS-CoV. По данным Muthumani et al., ДНК-вакцина, основанная на полноразмерном S-белке MERS-CoV способна индуцировать мощный клеточный иммунитет и выработку антигенспецифических нейтрализующих антител у мышей, макак и верблюдов. При этом у вакцинированных макак при

последующем инфицировании MERS-CoV не было отмечено каких-либо клинических или рентгенологических признаков пневмонии [68]. На основе этих обнадеживающих данных ДНК-вакцина против MERS-CoV (GLS-5300 или INO-4700) прошла фазу I клинических исследований [69]. Согласно полученным результатам, GLS-5300 хорошо переносится и не вызывает серьезных побочных эффектов, а также индуцирует развитие стойкого иммунитета у 85% участников, прошедших два этапа иммунизации [69]. Эти данные свидетельствуют о целесообразности дальнейшего исследования GLS-5300. Примечательно, что ДНК-вакцина против SARS-CoV-2, INO-4800, основанная на той же конструкции, что и GLS-5300, в настоящее время находится в фазе I/II клинических исследований (NCT04447781 и NCT04336410) [70]. Помимо этого, в процессе разработки находится еще одна вакцина против MERS-CoV, которая содержит ДНК полноразмерного S-белка в качестве праймера и S1-субъединицу S-белка в качестве бустера. Результаты исследований уже показали высокую нейтрализующую активность вырабатываемых после ее введения антител против нескольких разновидностей MERS-CoV у мышей и макак-резусов [47]. Иммунизация макак-резусов этой вакциной с первичным праймированием ДНК и дальнейшим бустированием белком снижает вероятность развития ассоциированной с MERS-CoV пневмонии по данным рентгенологического исследования, что в очередной раз подтверждает эффективность режима прайм-буст, в том числе в контексте вакцины против MERS-CoV [47]. Целевой структурой для разработки ДНК-вакцины против MERS-CoV может являться не только полноразмерный S-белок, но и его субъединица S1. В исследовании, проведенном Al-Amri et al., сравнивалась иммуногенность вакцин против MERS-CoV на основе гена полноразмерного S-белка (pS) и участка ДНК, кодирующего только субъединицу S1 (pS1), экспрессионный вектор при этом использовался один и тот же [71]. Было обнаружено, что иммунизация вакциной pS1

приводит к развитию иммунного ответа, сбалансированного по соотношению Th1/Th2, и в целом к более высоким уровням выработки всех подклассов IgG по сравнению с иммунизацией рS вакциной. Причиной этого может быть тот факт, что субъединицы S1, лишенные трансмембранного домена, по большей части секретируются во внеклеточное пространство, где более эффективно захватываются антигенпрезентирующими клетками [71]. Авторы данного исследования предполагают, что S1 субъединица может быть более подходящей структурой для конструирования ДНК-вакцины против MERS-CoV, чем полноразмерный S-белок [71].

В целом, результаты изучения ДНК-вакцин против SARS-CoV и MERS-CoV, кодирующих как полноразмерный S-белок, так и субъединицу S1, были обнадеживающими. Данная стратегия разработки ДНК-вакцин, вероятно, может быть использована и в случае с SARS-CoV-2, учитывая его биологическое сходство с SARS-CoV и MERS-CoV.

Вакцины на основе вирусных векторов.

Вакцины на основе вирусных векторов — это вакцины, имеющие в составе рекомбинантные вирусные частицы на основе неродственного целевому, модифицированного вируса и ДНК, кодирующую белки-антигены целевого вируса. Они доставляют антиген в клетки, имитируя естественную инфекцию, что способствует *per se* развитию сильных антигенспецифических клеточных и гуморальных иммунных реакций, тем самым устраняя потребность в использовании адъювантов. Кроме того, вирусные векторы способны включать в свой геном большие вставки, что обеспечивает гибкость данной платформы с точки зрения выбора антигенов. Однако, помимо преимуществ, данный подход к разработке вакцин имеет несколько недостатков. По сравнению с другими видами вакцин производство вирусных векторных вакцин подразумевает дополнительные трудности, связанные с этапами оптимизации клеточных систем, а также избавления от контаминации, значительно влияющей на эффективность вирусных векторов

[57]. Другая проблема состоит в том, что геном рекомбинантного вируса с некоторой долей вероятности может интегрироваться в человеческий геном, поэтому перед началом клинических исследований необходимо проводить дополнительную оценку биологической безопасности данного вектора. Наконец, при изучении вирусного вектора, обладающего способностью инфицировать людей в общей популяции, наличие предсуществующего иммунитета к данному вектору может ослаблять вакцинно-индуцированный иммунный ответ. Подобные эффекты были продемонстрированы в работах, посвященных исследованию вакцин, сконструированных на основе аденовирусов и вируса кори [72,73].

Подобно ДНК-вакцинам и субъединичным вакцинам, большинство вирусных векторных вакцин против коронавирусной инфекции нацелены на S-антиген. Для создания вакцин против SARS-CoV и MERS-CoV были протестированы многочисленные вирусные векторы, подробно описанные в ранее опубликованных обзорных статьях [74, 75]. В нижеследующих разделах мы разберем вакцины на основе аденовирусов, модифицированного вируса осповакцины Анкара (MVA) и вируса венесуэльского энцефалита лошадей, которые являются наиболее хорошо изученными вирусными векторными платформами для создания вакцин против коронавирусной инфекции. Мы также кратко опишем другие рекомбинантные вирусные векторы, которые активно тестируются в качестве основы вакцин для профилактики коронавирусной инфекции.

Вирусные векторные вакцины против SARS-CoV. Векторные вакцины на основе аденовирусов широко распространены и успешно протестированы в клинических исследованиях как средство профилактики большого количества заболеваний. Эффективность вакцин на основе аденовирусов изучалась несколькими группами исследователей также и в контексте профилактики инфекции, вызванной SARS-CoV. Возможность создания

аденовирусной векторной вакцины против SARS была впервые продемонстрирована в двух исследованиях Gao et al. и Liu et al. [76, 77]. Они показали, что аденовирусный вектор, экспрессирующий субъединицу S1, может индуцировать синтез нейтрализующих антител у обезьян и крыс, но ни в одном из исследований не был продемонстрирован защитный эффект *in vivo* после инфицирования SARS-CoV [76, 77]. Позже See et al. сравнили эффективность аденовирусной вакцины, экспрессирующей S-белок, и цельновирионной инактивированной вакцины против SARS-CoV [78]. Они обнаружили, что обе вакцины индуцируют развитие защитных реакций у мышей в ответ на инфицирование SARS-CoV, но гуморальный иммунный ответ при использовании векторной вакцины был выражен слабее по сравнению с эффектом инактивированной вакцины [78]. Кроме того, Kobinger et al. также протестировали прайм-буст иммунизацию на хорьках, которым вводили экспрессирующие S-белок векторы на основе аденовируса человека 5-го типа и аденовирусов шимпанзе [79]. Полученные ими данные показали, что такая иммунизация приводит к существенному снижению вирусной нагрузки и риска развития пневмонии у хорьков после инфицирования SARS-CoV [79]. Итоговые результаты стали надежным подспорьем для дальнейшей разработки вакцин против MERS и COVID-19 на основе аденовирусов.

Еще одной хорошо зарекомендовавшей себя платформой для создания вакцин в условиях возникающих инфекций является модифицированный вирус осповакцины Анкара (MVA) [80]. Bisht et al. было показано, что интраназальная или внутримышечная иммунизация высокоаттенуированным MVA, содержащим ген полноразмерного S-белка, индуцирует как образование нейтрализующих антител, так и развитие защитного иммунитета у мышей, что подтверждается снижением количества вирусных частиц в легких мышей после инфицирования SARS-CoV [81]. Другое исследование, проведенное Chen et al., пока-

зало, что рекомбинантный MVA, экспрессирующий S-белок SARS-CoV, инициирует продукцию нейтрализующих антител у мышей, хорьков и обезьян, но в ходе этой работы не проводились эксперименты для проверки защитного эффекта вакцины на основе MVA [82]. Однако, еще два исследования, проведенные Weingartl et al. и Czub et al. показали, что вакцина на основе MVA, экспрессирующая S-белок SARS-CoV, не оказывает защитного действия после иммунизации хорьков и даже индуцирует воспалительные реакции и очаговые некрозы в печени [83, 84]. Это демонстрирует важность учета потенциальных побочных эффектов при разработке S-белковой вакцины против SARS-CoV на основе MVA.

При анализе вакцины против SARS-CoV, сконструированной на основе вируса венецианского энцефалита лошадей (VEE), исследовательской группой Deming et al. было выявлено, что репликон-несущие вирусоподобные частицы VEE (VRP), экспрессирующие S-белок, обеспечивают кратковременную и долгосрочную защиту от гомологичных вариантов вируса у молодых и стареющих мышей [85]. Чтобы еще больше повысить эффективность VEE вакцины при инфицировании гетерологичным вариантом SARS-CoV, Sheahan et al. повысили иммуногенность S-белковой VRP вакцины путем замены гликопротеина аттенуированного VEE его аналогом дикого типа. Результаты подтвердили, что улучшенная S-белковая VRP вакцина дает защитный эффект при инфицировании старых мышей гетерологичными вариантами SARS-CoV [86].

Помимо MVA и VEE, еще несколько вирусных векторов рассматриваются в качестве основы для вакцин против SARS-CoV. В своих работах Buchholz et al. и Bukreyev et al. использовали аттенуированный вирус парагриппа в качестве вектора для экспрессии S-белка SARS-CoV, показав, что вакцина на основе вируса парагриппа может индуцировать синтез нейтрализующих антител и возникновение защитного эффекта у хомяков и обезьян при инфицировании SARS-CoV [30, 87].

Кроме того, Kapadia et al. в качестве вектора для вакцины против SARS-CoV протестировали аттенуированный вирус везикулярного стоматита (VSV) [88]. Их данные демонстрируют, что иммунизация рекомбинантным, экспрессирующим S-белок VSV может вызывать продукцию SARS-нейтрализующих антител у мышей и оказывает защитный эффект против инфекции, вызванной SARS-CoV [88].

Вирусные векторные вакцины против MERS-CoV. Несколько вакцин против MERS-CoV в своей основе имеют аденовирусный вектор. Было показано, что аденовирусы человека типов 5 (Ad5) и 41 (Ad41), экспрессирующие S- или S1-белок MERS-CoV, индуцируют выработку нейтрализующих антител у мышей [89, 90]. Однако в этих работах отсутствует оценка степени развития защитного эффекта после вакцинации [89, 90]. В другом исследовании вакцина Ad5-MERS-S тестировалась в комплексе с S-белковыми наночастицами [91]. Гетерологичная иммунизация в режиме прайм-буст посредством введения Ad5/MERS и последующего введения наночастиц спайкового белка привела не только к возникновению защитного эффекта против MERS-CoV у hDPP4-трансдуцированных мышей, но и вызвала более сбалансированный с точки зрения соотношения Th1/Th2 иммунный ответ, нежели прайм-буст иммунизация только Ad5 или наночастицами [91]. Кроме того, вектор Ad5 уже используется при разработке вакцины против SARS-CoV-2, и результаты I и II фаз клинических исследований выглядят обнадеживающе [92, 93].

Для решения проблемы снижения эффективности иммунизации из-за наличия у пациентов иммунитета к человеческим аденовирусам в качестве вирусного вектора был использован аденовирус шимпанзе. Так, было показано, что S-белковая вакцина против MERS-CoV на основе вектора аденовируса шимпанзе (ChAdOx1) индуцирует выработку высоких концентраций нейтрализующих антител и развитие клеточно-опосредованного иммунитета у мышей, а также защищает

hDPP4-трансдуцированных мышей при заражении летальной дозой MERS-CoV [94, 95]. Помимо прочего, было показано, что вакцина ChAdOx1-MERS также снижает вирусную нагрузку у одnogорбых верблюдов и обеспечивает развитие защитного иммунитета у макак-резусов [96, 97]. Ввиду перспективности результатов доклинических исследований вакцина ChAdOx1-MERS вступила в фазу I клинических исследований, показавших, что ChAdOx1-MERS безопасна и хорошо переносится во всех протестированных дозах, и ее однократное введение способно индуцировать как гуморальные, так и клеточные иммунные реакции против MERS-CoV [98]. Та же исследовательская группа использовала платформу ChAdOx1 для разработки вакцины против SARS-CoV-2, и их продукт AZD1222 (или ChAdOx1-nCoV-19) в настоящее время является наиболее перспективным среди вакцин против COVID-19 [99].

Сообщалось, что вакцина на основе модифицированного вируса осповакцины Анкара (MVA), экспрессирующего полноразмерный S-белок MERS-CoV, индуцирует не только выработку вируснейтрализующих антител и специфичный для MERS-CoV CD8⁺ Т-клеточный ответ, но и обеспечивает защитный эффект против MERS-CoV у DPP4-трансдуцированных мышей [100]. Кроме того, у одnogорбых верблюдов, иммунизированных MVA вакциной на основе S-белка MERS-CoV, происходит синтез нейтрализующих антител, и при этом наблюдается сниженное выделение вирусных частиц после заражения MERS-CoV [101]. Поскольку верблюд является основным природным резервуаром MERS-CoV, эта вакцина позволяет эффективно контролировать передачу вируса от верблюда человеку [101]. Наконец, I фаза клинических исследований показала, что S-белковая вакцина MVA-MERS имеет благоприятный профиль безопасности, а гомологичная прайм-буст иммунизация вакциной MVA-MERS-S индуцирует гуморальный и клеточно-опосредованный иммунный ответ против MERS-CoV, что позволяет перейти к

тестированию вакцины MVA-MERS-S на большей группе людей [102].

Еще одним объектом исследований стали вакцины против MERS-CoV, сконструированные на основе вируса венесуэльского энцефалита лошадей (VEE). Agnihothram et al. продемонстрировали, что репликон-несущие вирусоподобные векторные частицы VEE, синтезирующие S-белок MERS-CoV, могут индуцировать синтез нейтрализующих антител у молодых и старых мышей [103]. Еще одно исследование, проведенное Zhao et al. установило, что вакцина на основе VPR, синтезирующих N-белок MERS, может индуцировать опосредованный клетками CD4+ иммунный ответ и обеспечивать формирование защитного иммунитета против MERS-CoV у hDPP4-трансдуцированных мышей [28]. Поскольку N-белок коронавирусов более консервативен, чем S-белок, такой подход обладает потенциалом для разработки универсальной вакцины для профилактики коронавирусной инфекции [28].

Для разработки вакцины против MERS-CoV были задействованы и другие платформы. В частности, было показано, что S-белковые вакцины против MERS-CoV на основе вирусов кори и бешенства индуцируют образование нейтрализующих антител и оказывают защитный эффект против MERS-CoV у hDPP4-трансдуцированных мышей [104, 105]. Векторы на основе вирусов псевдочумы птиц и везикулярного стоматита также использовались в качестве основы для вакцин, экспрессирующих S-белок MERS [106, 107]. Однако в статьях были описаны только данные о нейтрализации вируса *in vitro*, но не о формировании защитного иммунитета *in vivo* после введения этих вакцин [106, 107].

Таким образом, было показано, что вакцины против SARS-CoV и MERS-CoV, основанные на вирусных векторах, включая аденовирусы, модифицированный вирус осповакцины Анкара, вирус венесуэльского энцефалита лошадей, вирус парагриппа, вирус везикулярного стоматита, вирус кори и вирус бешенства, вызывают формирование защитного иммуните-

та против вирусной инфекции. Некоторые из этих вирусных векторов уже рассматриваются как перспективные платформы для разработки вакцины против SARS-CoV-2.

Цельновирионные инактивированные вакцины. Цельновирионные инактивированные вакцины состоят из химически или радиационно инактивированных вирусных частиц. Они содержат полный состав иммуногенных компонентов исходного вируса, но по сравнению с аттенуированными вирусами при условии правильной инактивации для них не свойственен риск реактивации. Хотя они безопаснее вакцин, содержащих живые аттенуированные вирионы, структура иммуногенных эпитопов инактивированных вирусов может быть деформирована в процессе инактивации, что, в свою очередь, ослабляет обеспечиваемый ими защитный эффект. Более того, есть данные, что введение цельновирионных инактивированных вакцин как против SARS-CoV, так и против MERS-CoV приводит к развитию эозинофильных патологических процессов в легких [36, 37]. Данный недостаток цельновирионных инактивированных вакцин снижает их привлекательность для исследователей, занимающихся разработкой вакцины для профилактики коронавирусной инфекции.

На ранних этапах разработки вакцин против SARS-CoV ведущим подходом оставалась иммунизация посредством введения инактивированного вируса. Исследования показали, что инактивированный двойным воздействием ультрафиолетового излучения и формальдегида SARS-CoV обладает способностью вызывать образование нейтрализующих антител. К тому же в ходе фазы I клинических исследований вакцины, содержащей частицы SARS-CoV, инактивированные β -пропиолактоном, были показаны ее безопасность, хорошая переносимость и способность вызывать продукцию SARS-CoV-специфических нейтрализующих антител [108-110]. Тем не менее, более поздние исследования показали, что введение мышам дважды инактивированной

вакцины против SARS-CoV, как содержащей алюминий в качестве адъюванта, так и без него, не обеспечивает формирование необходимого иммунитета и индуцирует эозинофильную воспалительную реакцию в легких после инфицирования [36]. Тот же побочный эффект был обнаружен и у инактивированной гамма-излучением вакцины против MERS-CoV, включающей в состав такие адъюванты, как алюминий или MF59, несмотря на ее способность индуцировать выработку нейтрализующих антител [111]. Данные результаты значительно ослабили энтузиазм ученых в отношении инактивированных вакцин против коронавирусной инфекции. Тем не менее, два недавних исследования выявили, что введение инактивированного ультрафиолетом вируса SARS-CoV в сочетании с агонистами Toll-подобных рецепторов в качестве адъюванта и формальдегид-инактивированного вируса MERS-CoV с адъювантом из смеси алюминия и неметилованных CpG позволяет уменьшить вероятность или полностью предотвратить развитие патологии легких с Th2-поляризованным иммунным ответом после заражения вирусом [38, 112]. Эти результаты продемонстрировали, что при условии подбора удачной комбинации адъювант/способ инактивации использование такой платформы как инактивированный вирус дает возможность создания конкурентоспособной вакцины против коронавирусной инфекции.

Живые аттенуированные вакцины. Живые аттенуированные вакцины содержат живые вирусы, ослабленные путем удаления или мутационной модификации патогенной части вирусного генома. Подобно инактивированным вакцинам они обладают почти всеми иммуногенными свойствами нативного вируса. Кроме того, они сохраняют нативную конформацию вирусных антигенов и презентуют антигены иммунной системе таким же образом, как это происходит при естественном течении инфекции. Поэтому живые аттенуированные вакцины являются наиболее иммуногенным типом вакцин и долгое время

успешно используются в борьбе с различными инфекционными заболеваниями [113]. Однако иммунизация живыми аттенуированными вакцинами по сравнению с другими типами вакцин сопряжена с более высоким риском, который заключается в возможной реверсии вируса в вирулентное состояние, а также в опасности развития персистирующей инфекции у пациентов с ослабленным иммунитетом. Таким образом, биологическая безопасность живых аттенуированных вакцин должна быть тщательно исследована и оценена перед переходом к применению в медицинской практике.

Несмотря на то, что в отношении нескольких живых аттенуированных вакцин против SARS-CoV и MERS-CoV была показана эффективность на животных моделях, ни одна из них еще не прошла клинических исследований [114-117]. Оболочечный белок E, помимо своей структурной функции, играет важную роль в активации инфламмосом, и считается, что он участвует в развитии усиленной воспалительной реакции в легких [118]. Соответственно, делеция в гене оболочечного белка может привести к снижению вирулентности коронавируса [119]. По данным Lamirande et al., мутантные варианты SARS-CoV, лишенные гена оболочечного белка, могут обеспечивать защиту хомяков от инфекции, вызванной SARS-CoV [114]. Кроме того, еще одной возможной мишенью для создания вакцины против коронавирусной инфекции является неструктурный белок 16 (nsp16). Nsp16 кодирует ген 2'-О-рибоза метилтрансферазы, фермента, необходимого для 5'-кэпирования вирусной РНК [120]. Это метилирование помогает коронавирусу избежать узнавания клетками иммунной системы, что обычно приводит к синтезу интерферона I типа и последующей активации механизмов врожденного иммунитета. Следовательно, делеция по гену nsp16 приводит к снижению вирулентности вируса [120]. По данным исследований, вакцины, содержащие мутантные по гену nsp16 разновидности как SARS-CoV, так и

MERS-CoV, способны обеспечивать защиту от коронавирусной инфекции [115, 116]. Другой подходящей целевой структурой для создания живой аттенуированной вакцины против коронавирусной инфекции является неструктурный белок 14 (nsp14), который кодирует экзорибонуклеазу (ExoN), участвующую в редактировании цепочки РНК во время репликации [121]. Потеря гена ExoN приводит к значительному снижению точности репликации и, соответственно, к ослаблению патогенных свойств коронавируса [121]. Graham et al. показали, что делеция в гене ExoN снижает вирулентность SARS-CoV при заражении молодых, старых и иммунодефицитных мышей, а вакцина на основе ExoN(-) SARS-CoV помогает сформировать иммунитет против коронавирусной инфекции у этих животных [117]. Таким образом, все вышеперечисленные целевые структуры являются потенциальными мишенями для разработки живой аттенуированной вакцины против SARS-CoV-2.

Актуальная информация о разработке вакцин против SARS-CoV-2. По сравнению с SARS и MERS, региональные вспышки которых, как правило, спонтанно угасали сами собой, общемировой масштаб пандемии COVID-19 определил беспрецедентные темпы разработки вакцин. Эта острая потребность в вакцине привела к появлению множества различных подходов к разработке вакцин. Во-первых, в погоне за созданием вакцины против COVID-19 на первое место выходят такие нестандартные подходы как разработка вакцин на основе нуклеиновых кислот или вирусных векторов. Такие вакцины обладают большей предпочтительностью в силу того, что для их разработки необходима только генетическая последовательность вируса, но не сам вирус [122]. Таким образом, для этих подходов характерна высокая адаптивность методик к особенностям нового возбудителя, в то время как их профили безопасности уже были хорошо изучены в ходе недавних вспышек гриппа, геморрагической лихорадки Эбола и лихорадки Зика [57]. Во-вторых, процесс

клинических исследований при разработке вакцины против COVID-19 был ускорен за счет проведения параллельных исследований, а не последовательного проведения отдельных этапов. Например, многие вакцины-кандидаты против COVID-19 вошли в фазу клинических исследований еще до получения доклинических данных на животных моделях, а в ходе клинических исследований некоторых вакцин фазы I/II или II/III были совмещены для экономии времени [123]. Что немаловажно, чтобы удовлетворить мировую потребность в большом количестве доз вакцин против COVID-19, компании-разработчики вакцин, в частности ведущие, нарастили свои производственные мощности до объема в примерно 1 миллиард доз в год [124-126]. Правительства Соединенных Штатов Америки и ряда других стран также вносят важный вклад в обеспечение населения вакцинами путем финансирования расширения производств потенциально эффективных вакцин [127-129].

В данном разделе мы обсудим актуальные результаты доклинических и клинических исследований вакцин против COVID-19 (по состоянию на 26 октября 2020 года). Мы опишем репрезентативную выборку вакцин против COVID-19, составленную из представителей каждой крупной технологической платформы, по которым имеются опубликованные клинические данные (таблица 2).

Субъединичные (пептидные) вакцины.

К настоящему времени в клинические исследования вошли 13 субъединичных вакцин против SARS-CoV-2 [130]. Среди них ведущей является вакцина NVX-CoV2373 компании Novavax, которая вступила в IIb фазу клинических исследований в Южной Африке (NCT04533399) и III фазу клинических исследований в Великобритании (2020-004123-16). NVX-CoV2373 содержит префузионно стабилизированный полноразмерный спайковый белок вируса в комплексе с запатентованным компанией адъювантом на основе сапони-на [131, 132]. По результатам доклинических исследований вакцина успешно индуциро-

вала продукцию нейтрализующих антител и предотвращала репликацию вируса в дыхательных путях у макак, зараженных вирусом [131]. Вакцина также индуцировала синтез связывающих и нейтрализующих антител у всех участников I фазы исследования [132]. В ходе фазы I исследователи также наблюдали снижение эффективной дозы вакцины при добавлении адъюванта. Ими было обнаружено, что обе схемы вакцинации с дозами в 5 и 25 мкг в присутствии адъюванта индуцировали значительно более высокие титры нейтрализующих антител по сравнению с группой плацебо и группой, вакцинированной дозой в 25 мкг без адъюванта. Другая вакцина, вошедшая в фазу II исследований, – это рекомбинантная вакцина против коронавирусной инфекции компании Anhui Zhifei Longcom (NCT04466085). Вместо полноразмерного S-белка вакцина Anhui Zhifei Longcom содержит только RBD-домен S-белка SARS-CoV-2. Однако никаких дополнительных данных по этой вакцине до сих пор представлено не было. Большинство других субъединичных вакцин-кандидатов против SARS-CoV-2 также содержат либо полноразмерный S-белок, либо RBD-домен S-белка в качестве своего вакцинного антигена. В недавнем исследовании также была описана обобщенная стратегия повышения иммуногенности субъединичных вакцин против COVID-19 [133]. Исследователи изучили дисульфид-связанную димерную форму RBD-домена MERS, которая обладает значительно большей иммуногенностью и способностью вызывать более выраженный иммунный ответ, чем его обычный мономерный аналог. Применив ту же стратегию к SARS-CoV-2, они продемонстрировали десятистократное увеличение титров нейтрализующих антител [133]. Существует вероятность, что подобные иммуногенные структуры могут быть универсально использованы во всех субъединичных вакцинах против коронавирусной инфекции в будущем.

ДНК-вакцины. В настоящее время в стадии клинических исследований находятся четыре

ДНК-вакцины против SARS-CoV-2 [130]. Среди их разработчиков ведущей является компания Inovio, опубликовавшая результаты по ДНК-вакцинам против MERS-CoV и SARS-CoV-2. ДНК-вакцина Inovio против SARS-CoV-2 (INO-4800) содержит ген полноразмерного S-белка и вводится внутрикожно с помощью ручного устройства CELLECTRA для электропорации клеток кожи [70, 134]. Имея предшествующий опыт проведения I/IIa фаз клинических исследований вакцины против MERS (INO-4700), компания использует ту же технологическую платформу для разработки вакцины против SARS-CoV-2 (INO-4800) [69, 70]. Было продемонстрировано, что вакцина индуцирует продукцию нейтрализующих антител и вызывает Th1-поляризованные иммунные реакции на животных моделях, в том числе у мышей, морских свинок и макак-резусов [70, 135]. Вакцина в настоящее время находится в двух исследованиях I/II фазы (NCT04447781 и NCT04336410). Согласно данным промежуточного анализа двух исследований фазы I, вакцина вызывала развитие гуморальных и Т-клеточных иммунных реакций у 94% участников после введения двух доз, при этом степень тяжести нежелательных явлений не превышала легкую [136].

РНК-вакцины. Несмотря на то, что за последние два десятилетия не было проведено ни одного исследования РНК-вакцин против SARS-CoV или MERS-CoV, с момента начала эпидемии COVID-19 в фазу клинических исследований вошли шесть новых РНК-вакцин против SARS-CoV-2 [130]. РНК-вакцины состоят из вирусных антиген-кодирующих мРНК, которые могут быть транслированы клетками человека в антигенные белки для стимуляции иммунной системы. Для повышения эффективности РНК-вакцины обычно доставляются в клетку в комплексе с дополнительными агентами, такими как протамин или наночастицы на основе липидов и полимеров [137]. Подобно ДНК-вакцинам, РНК-вакцины могут быть легко адаптированы к новым патогенам и позволяют воспроизводить нативные

конформацию и модификации вирусных белков. Однако по сравнению с ДНК-вакцинами РНК-вакцины имеют некоторые дополнительные преимущества. В отличие от ДНК, РНК вируса не взаимодействует с геномом клетки-хозяина, что, следовательно, устраняет риск геномной интеграции. Кроме того, РНК-вакцины могут быть введены несколькими путями, включая традиционную внутривенную инъекцию, в то время как для введения ДНК-вакцин необходимы специальные техники и устройства, такие как электропорация или генная пушка. Тем не менее, РНК-вакцины имеют и некоторые недостатки. Экзогенная РНК может активировать интерферон-опосредованный противовирусный иммунный ответ и, соответственно, привести к остановке трансляции и деградации мРНК, что значительно снижает эффективность РНК-вакцин [138]. Кроме того, действие интерферона связано с процессами воспаления и развития аутоиммунных реакций [139]. Несмотря на то, что до текущего момента не было зарегистрировано случаев серьезных аутоиммунных заболеваний, спровоцированных РНК-вакцинами, исследователям необходимо внимательно оценивать риски появления побочных эффектов.

Moderna и BioNTech/Pfizer являются двумя ведущими разработчиками РНК-вакцин против SARS-CoV-2. Вакцина мРНК-1273 Moderna кодирует тример спайкового белка вируса, в котором аминокислоты в позициях 986 и 987 заменены пролином для стабилизации префузионной конформации белка [140]. Нуклеотиды в мРНК также модифицированы таким образом, чтобы одновременно усилить трансляцию и увеличить период полужизни, а также чтобы избежать активации интерферон-ассоциированных генов при проникновении мРНК в клетку [140]. Предварительные данные по фазе I клинических исследований показали, что: (1) у всех 45 пациентов пациентов после двухэтапной иммунизации были обнаружены нейтрализующие антитела; (2) титры антител в сыворотке иммунизированных пациентов после вакцинации двумя доза-

ми были выше, чем в сыворотке реконвалесцентов; (3) у иммунизированных пациентов наблюдался Th1-поляризованный иммунный ответ [140]. Было зарегистрировано несколько случаев развития нежелательных явлений системного характера после введения второй дозы, однако ни одного случая нежелательных явлений 4-й степени тяжести зафиксировано не было [140]. Исследователи пришли к выводу, что доза 100 мкг обеспечивает удовлетворительный иммунный ответ, и поэтому эта доза будет тестироваться в клинических исследованиях III фазы (NCT04470427) [140]. Кроме того, они расширили исследования фазы I, включив в них 40 участников в возрасте старше 55 лет [141]. Результаты показали, что доза мРНК-1273 100 мкг индуцировала более высокие титры агглютинирующих и нейтрализующих антител, чем доза 25 мкг, а связанные с мРНК-1273 нежелательные явления у этих участников старшего возраста были легкими или умеренными [141]. 16 ноября 2020 года Moderna опубликовала первые результаты промежуточного анализа III фазы клинических исследований (NCT04470427) [142]. По итогам анализа данных 95 человек, у которых проявились симптомы COVID-19 после добровольного участия в исследовании, только 5 входили в группу вакцинированных мРНК-1273, а остальные 90 получили плацебо. Эффективность вакцины, таким образом, составила 94,5% [142]. Кроме того, все 11 добровольцев, у которых развились тяжелые симптомы COVID-19, относились к группе плацебо, то есть ни один из них не был вакцинирован мРНК-1273 [142]. Проведенная параллельно оценка профиля безопасности вакцины также не выявила каких-либо серьезных проблем с биологической безопасностью [142]. Суммируя все вышесказанное, результаты клинических исследований показали, что вакцина мРНК-1273 безопасна и эффективна для предотвращения клинически выраженного заболевания, вызванного SARS-CoV-2.

Вакцина BioNTech и Pfizer имеет 4 варианта: BNT162b1, BNT162b2, BNT162a1 и

BNT162c2. Варианты BNT162b1 и BNT162b2 являются нуклеозид-модифицированными мРНК (modRNA) вакцинами [143]. BNT162b1 кодирует тример RBD-домена спайкового белка, в то время как BNT162b2 кодирует полноразмерный спайковый белок [143]. В отличие от них BNT162a1 – это вакцина на основе мРНК, содержащей уридин (uRNA), а BNT162c2 – вакцина на основе самоамплифицирующейся мРНК (saRNA) [143]. К текущему моменту BioNTech и Pfizer опубликовали два отчета по I/II фазе клинических исследований BNT162b1, которые были проведены в Германии (NCT04380701) и США (NCT04368728), соответственно [144, 145]. Оба исследования показали, что двухэтапная схема введения BNT162b1 обеспечивала синтез RBD-домен-связывающих и нейтрализующих антител в более высоких, чем в реконвалесцентной сыворотке, титрах [144, 145]. В отношении клеточно-опосредованного иммунитета было показано, что у большинства участников развивался Th1-поляризованный ответ, о чем свидетельствовало выявление в сыворотке иммунизированных повышенных концентраций интерферона гамма, интерлейкина-2 и интерлейкина-12, но не интерлейкина-4 [144, 145]. Хотя немецкое и американское исследования тестировали разные дозы вакцины, их результаты хорошо согласуются друг с другом, демонстрируя, что вакцинирование дозой 30–50 мкг на 1-й и 22-й день индуцирует развитие благоприятного иммунного ответа без серьезных побочных эффектов [144, 145]. Вслед за этими двумя работами было опубликовано еще одно исследование, сравнивающее ответ на вакцинацию BNT162b1 и BNT162b2 [146]. В нем описывалось, что BNT162b1 и BNT162b2 индуцируют продукцию сопоставимых уровней нейтрализующих антител у молодых людей и людей старшего возраста [146]. Однако для BNT162b2 характерна меньшая частота системных реакций у лиц старшего возраста [146]. Поэтому разработчики выбрали именно BNT162b2, а не BNT162b1 для проведения III фазы клинических исследований

(NCT04368728). 18 ноября 2020 года Pfizer и BioNTech предоставили результаты анализа эффективности по итогам III фазы клинических исследований (NCT04368728) после достижения первичных конечных точек, отражающих эффективность вакцины [147]. Их оценка показала, что эффективность BNT162b2 против COVID-19 составляет 95% [147]. Этот коэффициент основан на анализе 170 подтвержденных случаев COVID-19, из которых 162 случая наблюдались в группе плацебо, и только 8 – в группе иммунизированных BNT162b2 [147]. Кроме того, из 10 случаев COVID-19 тяжелого течения, наблюдавшихся в этом исследовании, 9 развились у участников группы плацебо и только 1 был зарегистрирован в группе BNT162b2 [147]. Следует отметить, что у пожилых людей наблюдаемая эффективность составила более 94%, что означает способность вакцины защитить от COVID-19 наиболее уязвимую часть населения [147]. В ходе исследований, включивших 43000 участников, серьезных проблем, связанных с безопасностью вакцины, выявлено не было [147]. Эти данные указывают на то, что BNT162b2 является еще одной хорошо переносимой и эффективной вакциной против COVID-19.

Вирусные векторные вакцины. В настоящее время на этапе клинических исследований находятся 12 вирусных векторных вакцин, а в стадии доклинических исследований – еще 36 [130]. Многие вирусные векторные платформы, которые применялись для разработки вакцин против SARS-CoV и MERS-CoV, в настоящее время изучаются с точки зрения возможности их использования для профилактики COVID-19. В частности, исследуются такие технологические платформы, как аденовирусы (человека и приматов), вирус кори, модифицированный вирус осповакцины Анкара (MVA), вирус парагриппа, вирус бешенства и вирус везикулярного стоматита (VSV) [130]. Как ни странно, вирус везикулярного энцефалита лошадей (VEE), который был тщательно изучен в качестве основы в вакцинах против SARS и MERS, до сих пор

не протестирован ни в одном исследовании по разработке вакцины против COVID-19. В то же самое время вектор вируса гриппа, который не исследовался как основа для векторных вакцин против SARS и MERS, в настоящее время становится перспективной платформой для разработки вирусной векторной вакцины против COVID-19 [130]. В списке 12 вирусных векторных вакцин против COVID-19, дошедших до клинических исследований, 8 основаны на аденовирусах. 4 основных кандидатных вакцины на этой платформе – это AZD1222 (или ChAdOx1 nCoV-19, разработанная Оксфордским университетом и компанией AstraZeneca), Gam-COVID-Vac (Sputnik V или rAd26-S+rAd5-S, разработанная ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России), Ad5 (разработанная CanSino Biological Inc. и Пекинским институтом биотехнологий) и Ad26 (разработанная Johnson & Johnson и Медицинским центром Бет-Изрэйел) [130].

AZD1222 – это вирусная векторная вакцина (ChAdOx1) на основе аденовируса шимпанзе, экспрессирующая спайковый белок SARS-CoV-2 [99]. Платформа ChAdOx1 была использована для разработки вакцины против MERS-CoV, и результаты ее доклинических и клинических исследований I фазы выглядят многообещающе [94–98]. Команда исследователей, занимающихся разработкой вакцины AZD1222, в июле 2020 года опубликовала свой промежуточный отчет по результатам фазы I/II клинических исследований и продемонстрировала, что AZD1222 может вызывать продукцию антител к S-белку и Т-клеточный иммунный ответ, а также индуцировать синтез нейтрализующих антител у всех участников после вакцинации в режиме прайм-буст [99]. Серьезных побочных эффектов при этом не наблюдалось [99]. Основываясь на этих обнадеживающих данных, разработчики инициировали II/III фазу исследований AZD1222 в Великобритании (2020-001228-32) и III фазу в Бразилии (ISRCTN89951424), США (NCT04516746), России (NCT04540393) и Индии (CTRI/2020/08/027170). В сентябре

2020 года исследования AZD1222 в Великобритании были приостановлены для дополнительной проверки безопасности, поскольку у одного из испытуемых развилось заболевание неустановленной этиологии. Однако по результатам независимого расследования в Великобритании было сделано заключение, что вакцина не представляет опасности, и поэтому клинические исследования AZD1222 были продолжены [148, 149]. 23 ноября 2020 года AstraZeneca опубликовала результаты промежуточного анализа клинических исследований своей вакцины в Великобритании (2020-001228-32) и Бразилии (ISRCTN89951424) [150]. По результатам обобщенного анализа данных этих исследований было сделано заключение, что вакцина AZD1222 в среднем имеет коэффициент эффективности 70%. Выводы были основаны на анализе в общей сложности 131 случая COVID-19 среди 11636 добровольцев [150]. Примечательно, что режим дозирования AZD1222, при котором участникам вводили сначала половину дозы, а затем полную дозу ($n = 2741$), был ассоциирован с увеличением эффективности до 90% [150], в то время как последовательное введение двух полных доз обеспечивало эффективность на уровне лишь 62% ($n = 8895$) [150]. С учетом различного ответа в отдельных подгруппах пациентов могут потребоваться дополнительные исследования для более точного определения эффективности AZD1222 и подбора наиболее адекватного режима дозирования для этих подгрупп. Другая группа исследователей, разрабатывающая вакцину Gam-COVID-Vac, также опубликовала результаты I/II фазы клинических исследований [151]. Они провели два отдельных исследования, в одном из которых использовался замороженный (NCT04436471), а в другом – лиофилизированный препарат (NCT04437875) вакцины [151]. В обоих исследованиях II фазы была использована гетерологичная прайм-буст иммунизация пациентов рекомбинантным аденовирусом 26-го типа, содержащим ген спайкового гликопротеина SARS-CoV-2 (rAd26-S),

и затем рекомбинантным аденовирусом 5-го типа, также содержащим ген спайкового гликопротеина SARS-CoV-2 (rAd5-S) [151]. Результаты исследований показали, что как замороженный, так и лиофилизированный препарат вакцины индуцировали мощный ответ в виде выработки нейтрализующих антител, а также CD4+ и CD8+ Т-клеточных иммунных реакций, причем иммунный ответ в случае использования замороженного препарата был несколько сильнее, чем при применении лиофилизированного [151]. Оба варианта вакцины были описаны как безопасные и хорошо переносимые всеми участниками клинических исследований [151]. В данный момент эта вакцина входит в III фазу исследований в России (NCT04530396) и Беларуси (NCT04564716). 24 ноября 2020 года группа исследователей из ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» опубликовала второй промежуточный анализ III фазы клинических исследований Gam-COVID-Vac (Sputnik V) (NCT04530396) [152]. Опубликованные данные продемонстрировали, что Gam-COVID-Vac имеет эффективность 91,4% на 28-й день после введения первой дозы, что было основано на анализе 39 подтвержденных случаев развития заболевания среди 18794 добровольцев [152]. Они также показали, что на 42-й день после введения первой дозы (21-й день после введения второй дозы) эффективность вакцины превышала 95% [152]. В ходе исследования не было зафиксировано никаких непредвиденных нежелательных реакций [152]. С учетом этих обнадеживающих данных было сделано заключение, что вакцина Gam-COVID-Vac безопасна и эффективна для профилактики COVID-19. Результаты своих клинических исследований опубликовала также команда исследователей, работающих над созданием вакцины на основе человеческого аденовируса типа Ad5 [92, 93]. Согласно результатам II фазы исследований, вакцина против COVID-19 на основе Ad5-вектора индуцирует значительную продукцию нейтрализующих антител и Т-клеточный иммунный

ответ уже после однократной иммунизации [93]. Исследователями были протестированы две дозы, в 1×10^{11} и 5×10^{10} вирусных частиц, и продемонстрировано, что доза 5×10^{10} вызывает менее тяжелые побочные реакции без ущерба для иммуногенности вакцины [93]. На настоящий момент эффекты этой вакцины изучаются в двух международных клинических исследованиях III фазы (NCT04526990 и NCT04540419). Наконец, вакцина на основе Ad26 компании Johnson & Johnson также вступила в III фазу клинических исследований (NCT04505722), но результаты более ранних исследований пока не были опубликованы.

Цельновирионные инактивированные вакцины. В настоящее время в процессе клинических исследований находится 7 цельновирионных инактивированных вакцин против COVID-19 [130]. По данным предшествующего опыта разработки вакцин против SARS-CoV и MERS-CoV, после введения инактивированного вируса в числе побочных эффектов могут быть эозинофильные иммунопатологические процессы в легких, что было показано в доклинических исследованиях [36, 37]. Несмотря на то, что пока не было зарегистрировано никаких серьезных побочных эффектов применения инактивированных вакцин против COVID-19, важно, чтобы исследовательское сообщество помнило об уже имеющихся прецедентах и тщательно оценивало наличие возможных нежелательных явлений. Что касается изучения инактивированных вакцин против COVID-19, на данный момент три команды исследователей опубликовали данные своих клинических исследований. Компания SinoVac Inc. разработала вакцину CoronaVac (также известную как PiCoVacc), которая представляет собой цельновирионную вакцину на основе полученной от пациента разновидности SARS-CoV-2. Вакцина синтезирована клетками клеточной линии Vero и инактивирована β -пропиолактоном [153]. По данным доклинических исследований, PiCoVacc индуцирует широкий спектр нейтрализующих антител против 10 репрезентативных вариантов

SARS-CoV-2 у мышей, крыс и обезьян [153]. Иммунизация макак тремя дозами PiCoVacc обеспечивает развитие у них защитного иммунитета от SARS CoV-2, не вызывая эффекта антителозависимого усиления инфекции [153]. Вслед за доклиническими исследованиями вакцины CoronaVac были проведены два исследования I/II фазы (NCT04383574 и NCT04352608, результаты еще не опубликованы). В настоящее время начинается III фаза клинических исследований в Бразилии (NCT04456595), Индонезии (669/UN6.KEP/EC/2020) и Турции (NCT04582344). Кроме того, Sinopharm Inc. и Институт биологических продуктов г. Ухань разработали другую инактивированную вакцину против COVID-19 (без зарегистрированного названия). Для создания этой вакцины вариант WIV04 был выделен у пациента с COVID-19 из г. Ухань, а затем разработчики осуществили размножение вируса в клетках линии Vero и его двукратную инактивацию β -пропиолактоном [154]. Исследователи протестировали три различные дозы и три различных схемы иммунизации в ходе фаз I и II клинических исследований. Промежуточный отчет по результатам фазы I/II показал, что у всех пациентов, вакцинированных различными дозами препарата, наблюдался синтез нейтрализующих антител при низкой частоте побочных реакций [154]. В настоящее время стартовали клинические исследования III фазы в Объединенных Арабских Эмиратах (ChiCTR2000034780) и Кувейте (ChiCTR2000039000). Помимо прочего, Sinopharm Inc. в сотрудничестве с Институтом биологических продуктов г. Пекин разработали еще одну инактивированную вакцину против COVID-19 – BBIBP-CorV [155, 156]. Процесс производства BBIBP-CorV очень схож с описанным выше в отношении другой вакцины Sinopharm Inc., за исключением того, что в случае BBIBP-CorV использован вариант коронавируса HB02, а не WIV04 [155]. Разработчики протестировали BBIBP-CorV на доклинических моделях и показали, что двухэтапная иммунизация BBIBP-CorV оказы-

вает защитный эффект при инфицировании макак-резусов SARS-CoV-2 [155]. После этого было проведено исследование I/II фазы, в ходе которого было продемонстрировано, что данная вакцина безопасна и хорошо переносится участниками двух возрастных групп во всех тестируемых дозах [156]. Полученные данные также свидетельствуют о том, что вакцина демонстрирует хорошую иммуногенность и обеспечивает развитие гуморального иммунного ответа против SARS-CoV-2 у всех участников исследования через 42 дня после иммунизации [156]. В настоящее время эта вакцина проходит III фазу клинических исследований в Объединенных Арабских Эмиратах (ChiCTR2000034780) и Аргентине (NCT04560881).

Другие платформы для создания вакцин.

Существует также несколько вакцин-кандидатов против COVID-19, для создания которых были использованы технологии, отличные от упомянутых выше. Вакцины на основе вирусоподобных частиц, показавшие свою эффективность против SARS-CoV и MERS-CoV в доклинических моделях, также тестируются как вакцины-кандидаты против COVID-19. В настоящее время одна из них находится в I фазе клинических исследований (NCT04450004), а еще 14 вакцин-кандидатов находятся в доклинической разработке [130]. Однако ни одна из команд исследователей, разрабатывающих вакцины на основе вирусоподобных частиц, пока не опубликовала результаты исследований. В данный момент известно о трех доклинических исследованиях живых аттенуированных вакцин, которые, как это было показано для SARS-CoV и MERS-CoV, обеспечивают формирование защитных реакций у инфицированных мышей [130]. Повышенный риск развития побочных эффектов делает живую аттенуированную вакцину менее привлекательной платформой, учитывая значимость временного фактора в случае разработки вакцины против COVID-19. Тем не менее, при условии успешной разработки, вакцинация живой аттенуированной вакциной может

обеспечить формирование наиболее сильного иммунитета благодаря высокой степени сходства вакцинного вируса с возбудителем заболевания.

Помимо обращения к перечисленным общепринятым технологическим платформам, ученые также занимаются разработкой вакцины против COVID-19 с использованием нестандартных подходов. Компания Aivita Biomedical Inc. разработала вакцину AV-COVID-19, которая содержит аутологичные дендритные клетки, несущие антигены SARS-CoV-2 [157]. Для получения AV-COVID-19 собственные моноциты периферической крови пациента подвергаются *in vitro* дифференцировке в дендритные клетки и инкубируются с антигенами SARS-CoV-2, после чего возвращаются в кровотоки этого же пациента [157]. Компания запустила клиническое исследование фазы I/II для оценки профиля безопасности и эффективности вакцины при иммунизации взрослых (NCT04386252). Другой разработкой является вакцина bacTRL-Spike от Symvivo Corporation, которая представляет собой живую бифидобактериальную вакцину, сконструированную для доставки в организм человека синтетической ДНК-плазмиды, кодирующей S-белок SARS-CoV-2. Вакцина вошла в I фазу клинических исследований для оценки ее безопасности (NCT04334980). Кроме того, группа ученых из Нанкинского университета обнаружила, что растительная микроРНК MIR2911 может взаимодействовать с SARS-CoV-2, избирательно связываясь с мРНК и блокируя процесс трансляции [158]. Их данные показали, что MIR2911 ингибирует репликацию SARS-CoV-2 и сокращает период до получения отрицательных тестов у инфицированных пациентов [158]. После получения таких результатов была начата фаза I клинических исследований (ChiCTR2000031432) в Китае для оценки безопасности и переносимости MIR2911.

Наконец, некоторые группы исследователей тестируют уже существующие лицензированные вакцины и пытаются переориенти-

ровать их для борьбы с COVID-19. Так, было показано, что противотуберкулезная вакцина БЦЖ может активировать врожденный иммунитет и индуцировать неспецифический иммунный ответ против вирусных патогенов, включая респираторно-синциальный вирус (RSV), вирус гриппа А и вирус простого герпеса 2-го типа (HSV2) [159-162]. Интерес вызывает исследование, в котором был проведен сравнительный анализ последствий пандемии COVID-19 в отдельных странах, по результатам которого авторы выявили их взаимосвязь с особенностями подходов к противотуберкулезной вакцинации [163]. Они обнаружили, что страны, не проводящие всеобщей вакцинации от туберкулеза, пострадали от коронавирусной инфекции сильнее по сравнению со странами, которые в течение многих лет придерживались политики всеобщей противотуберкулезной вакцинации [163]. На основе выводов, сделанных в данном исследовании, было инициировано по меньшей мере 13 клинических исследований III фазы, направленных на изучение возможности снижения заболеваемости и смертности среди медицинских работников после вакцинации БЦЖ (NCT04328441, NCT04327206, NCT04350931, NCT04348370, NCT04362124, NCT04369794, NCT04373291, NCT04379336, NCT04384549, NCT04439045, NCT04387409, NCT04417335, NCT04414267).

Другие аспекты разработки вакцины против SARS-CoV-2. Учитывая быструю передачу и бессимптомное распространение вируса, очевидно, что для возвращения людей к нормальной жизни необходима эффективная вакцина и всемирный охват иммунизацией. Однако даже при условии появления эффективной вакцины против SARS-CoV-2 срок сохранения иммунитета после вакцинации по большому счету остается неизвестным. Предыдущие исследования SARS показали, что SARS-специфичные IgG и нейтрализующие антитела у пациентов, которые перенесли инфекцию, вызванную SARS-CoV, сохранялись только в течение приблизительно двух лет

[164, 165]. Таким образом, формирование постоянного иммунитета в случае вакцин против COVID-19 маловероятно, и в будущем может потребоваться практика регулярной вакцинации. К тому же на настоящий момент не определен минимальный титр нейтрализующих антител, способный обеспечить защитный эффект против SARS-CoV-2. Считается, что чем больше нейтрализующих антител индуцирует вакцинация, тем сильнее будет ее защитный эффект. Это согласуется с наблюдениями, что в большинстве случаев повторного заражения SARS-CoV-2 во время первого заболевания наблюдались только умеренные симптомы, либо заболевание вовсе протекало бессимптомно, и этого было недостаточно для индукции выработки большого количества нейтрализующих антител [166, 167]. Поэтому очень важно, чтобы дальнейшие исследования вакцин против COVID-19 велись с учетом оценки корреляции между количеством нейтрализующих антител и степенью выраженности защитного эффекта после вакцинации. Наконец, что не менее важно, в геноме SARS-CoV-2 были обнаружены различные мутации, наиболее распространенной из которых является мутация D614G [168]. D614G – это миссенс-мутация в гене S-белка, которая увеличивает инфекционные свойства SARS-CoV-2 за счет уменьшения шеддинга (отщепления) S1 субъединицы и повышенного включения S-белка в вирион [169, 170]. При этом в качестве благоприятного обстоятельства следует отметить, что мутация D614G не препятствует связыванию нейтрализующих антител с вирионами SARS-CoV-2 и, таким образом, не снижает эффективность вакцинации [170]. Однако не исключено, что такие «ускользающие» от иммунной системы мутации появятся в будущем и значительно затруднят разработку вакцин для профилактики COVID-19.

Заключительные комментарии. С момента открытия коронавируса человека в 1960-х годах появилось несколько новых видов коронавирусов, которые со временем стали серьезной угрозой для мирового здравоохра-

нения. Несмотря на то, что с момента первой вспышки коронавирусной инфекции прошло уже почти два десятилетия, научное и медицинское сообщество оказалось недостаточно подготовленным к эффективной борьбе с этими патогенами. Один из уроков, который мы вынесли, заключается в том, что механизмы финансирования и регулирования фармацевтического рынка на текущий момент не способны стимулировать предварительную разработку вакцин, до того, как произойдет вспышка смертельного заболевания. Чтобы восполнить эти пробелы, в настоящее время научные институты и фармацевтические компании по всему миру разрабатывают огромное количество вакцин-кандидатов и проводят клинические исследования в сжатые сроки. Благоприятным обстоятельством можно считать то, что результаты исследований биологических особенностей и клинической значимости SARS-CoV и MERS-CoV, а также накопленный опыт в разработке вакцин против других инфекций дали прочную опору для создания множества перспективных вакцин-кандидатов. Кроме того, в кратчайшие сроки были исследованы эффекты большого количества лекарственных препаратов, действие которых нацелено на молекулы SARS-CoV-2, необходимые для жизненного цикла вируса, а также на регулирование иммунного ответа против SARS-CoV-2. Ведущими препаратами из этого списка являются ремдесивир и дексаметазон, клинические исследования которых продемонстрировали ускорение выздоровления и снижение летальности при COVID-19 [171, 172]. Эти терапевтические средства, наряду с вакцинацией против SARS-CoV-2, могут быть использованы в составе комплексных мер для смягчения последствий пандемии COVID-19. В заключение мы выражаем надежду, что страны всего мира, независимо от политических идеологий, смогут объединиться и сотрудничать с целью быстрой и успешной разработки вакцин против COVID-19 в ближайшем будущем.

Аббревиатуры: COVID-19: коронавирусная инфекция 2019 года; CoV: коронавирус; SARS-CoV: коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома; MERS-CoV: коронавирус ближневосточного респираторного синдрома; SARS-CoV-2: коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2; pp: полипротеин; Nsp: неструктурные белки; S: шип (спайк); E: оболочка; M: мембрана; N: нуклеокапсид; RBD: рецептор-связывающий домен; ACE2: ангиотензинпревращающий фермент 2; DPP4: дипептидилпептидаза-4; ЭР: эндоплазматический ретикулум; ADE: антите-

лозависимое усиление инфекции; NTD: N-концевой домен; в/м: внутримышечная инъекция; п/к: подкожная инъекция; VLP: вирусоподобные частицы; CPV: парвовирус собак; VEE: вирус везикулярного энцефалита лошадей; VRP: репликон-несущие вирусоподобные частицы; Ad#: аденовирус человека типа #; ChAdOx1: вектор аденовируса шимпанзе; EhoN: экзорибуонуклеаза; modRNA: модифицированная РНК; uRNA: РНК, содержащая уридин; saRNA: самоамплифицирующаяся РНК; RSV: респираторно-синцитиальный вирус человека; HSV: вирус простого герпеса.

ЛИТЕРАТУРА

- Centers-for-Disease-Control-and-Prevention. *Human Coronavirus Types*. **2020**. <https://www.cdc.gov/coronavirus/types.html>.
- van der Hoek L. *Human coronaviruses: what do they cause?*. *Antivir Ther*. **2007**;12(4 Pt B):651-658.
- World-Health-Organization. *Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003*. Geneva: World-Health-Organization; **2003**.
- World-Health-Organization. *MERS situation update, January 2020*. Geneva: World-Health-Organization; **2020a**.
- Saag MS, Gandhi RT, Hoy JF, et al. *Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2020 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel*. *JAMA*. **2020**;324(16):1651-1669. DOI: 10.1001/jama.2020.17025
- Li Q, Guan X, Wu P, et al. *Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia*. *N Engl J Med*. **2020**;382(13):1199-1207. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316
- Gandhi M, Yokoe DS, Havlir DV. *Asymptomatic Transmission, the Achilles' Heel of Current Strategies to Control Covid-19*. *N Engl J Med*. **2020**;382(22):2158-2160. DOI: 10.1056/NEJMe2009758
- World-Health-Organization. *Coronavirus-disease (COVID-19) pandemic*. Geneva: World-Health-Organization; **2020b**.
- Masters PS. *The molecular biology of coronaviruses*. *Adv Virus Res*. **2006**;66:193-292. DOI: 10.1016/S0065-3527(06)66005-3
- Stadler K, Massignani V, Eickmann M, et al. *SARS-beginning to understand a new virus*. *Nat Rev Microbiol*. **2003**;1(3):209-218. DOI: 10.1038/nrmicro775
- Enjuanes L, Zúñiga S, Castaño-Rodríguez C, et al. *Molecular Basis of Coronavirus Virulence and Vaccine Development*. *Adv Virus Res*. **2016**;96:245-286. DOI: 10.1016/bs.aivir.2016.08.003
- NCBI-Reference-Sequence. *SARS coronavirus Tor2, complete genome*. **2020**.
- NCBI-Reference-Sequence. *Middle East respiratory syndrome-related coronavirus isolate HCoV-EMC/2012, complete genome*. **2020**.
- NCBI-Reference-Sequence. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 isolate Wuhan-Hu-1, complete genome*. **2020**.
- 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**;7(3):226-236. DOI: 10.1038/nrmicro2090
- Wang N, Shang J, Jiang S, Du L. *Subunit Vaccines Against Emerging Pathogenic Human Coronaviruses*. *Front Microbiol*. **2020**;11:298. DOI: 10.3389/fmicb.2020.00298

17. Snijder EJ, Decroly E, Ziebuhr J. *The Nonstructural Proteins Directing Coronavirus RNA Synthesis and Processing*. Adv Virus Res. **2016**;96:59-126. DOI: 10.1016/bs.aivir.2016.08.008
18. Cao Z, Liu L, Du L, et al. *Potent and persistent antibody responses against the receptor-binding domain of SARS-CoV spike protein in recovered patients*. Virol J. **2010**;7:299. DOI: 10.1186/1743-422X-7-299
19. Zhong X, Yang H, Guo ZF, et al. *B-cell responses in patients who have recovered from severe acute respiratory syndrome target a dominant site in the S2 domain of the surface spike glycoprotein*. J Virol. **2005**;79(6):3401-3408. DOI: 10.1128/JVI.79.6.3401-3408.2005
20. Qiu M, Shi Y, Guo Z, et al. *Antibody responses to individual proteins of SARS coronavirus and their neutralization activities*. Microbes Infect. **2005**;7(5-6):882-889. DOI: 10.1016/j.micinf.2005.02.006
21. Tang XC, Agnihothram SS, Jiao Y, et al. *Identification of human neutralizing antibodies against MERS-CoV and their role in virus adaptive evolution*. Proc Natl Acad Sci U S A. **2014**;111(19):E2018-E2026. DOI: 10.1073/pnas.1402074111
22. Li Y, Wan Y, Liu P, et al. *A humanized neutralizing antibody against MERS-CoV targeting the receptor-binding domain of the spike protein*. Cell Res. **2015**;25(11):1237-1249. DOI: 10.1038/cr.2015.113
23. Li J, Ulitzky L, Silberstein E, et al. *Immunogenicity and protection efficacy of monomeric and trimeric recombinant SARS coronavirus spike protein subunit vaccine candidates*. Viral Immunol. **2013**;26(2):126-132. DOI: 10.1089/vim.2012.0076
24. He Y, Li J, Heck S, et al. *Antigenic and immunogenic characterization of recombinant baculovirus-expressed severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein: implication for vaccine design*. J Virol. **2006**;80(12):5757-5767. DOI: 10.1128/JVI.00083-06
25. Tai W, Wang Y, Fett CA, et al. *Recombinant Receptor-Binding Domains of Multiple Middle East Respiratory Syndrome Coronaviruses (MERS-CoVs) Induce Cross-Neutralizing Antibodies against Divergent Human and Camel MERS-CoVs and Antibody Escape Mutants*. J Virol. **2016**;91(1):e01651-16. DOI: 10.1128/JVI.01651-16
26. Tai W, Zhao G, Sun S, et al. *A recombinant receptor-binding domain of MERS-CoV in trimeric form protects human dipeptidyl peptidase 4 (hDPP4) transgenic mice from MERS-CoV infection*. Virology. **2016**;499:375-382. DOI: 10.1016/j.virol.2016.10.005
27. Wang Y, Tai W, Yang J, et al. *Receptor-binding domain of MERS-CoV with optimal immunogen dosage and immunization interval protects human transgenic mice from MERS-CoV infection*. Hum Vaccin Immunother. **2017**;13(7):1615-1624. DOI: 10.1080/21645515.2017.1296994
28. Zhao J, Zhao J, Mangalam AK, et al. *Airway Memory CD4(+) T Cells Mediate Protective Immunity against Emerging Respiratory Coronaviruses*. Immunity. **2016**;44(6):1379-1391. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.05.006
29. He Y, Zhou Y, Siddiqui P, Niu J, Jiang S. *Identification of immunodominant epitopes on the membrane protein of the severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus*. J Clin Microbiol. **2005**;43(8):3718-3726. DOI: 10.1128/JCM.43.8.3718-3726.2005
30. Buchholz UJ, Bukreyev A, Yang L, et al. *Contributions of the structural proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus to protective immunity*. Proc Natl Acad Sci USA. **2004**;101(26):9804-9809. DOI: 10.1073/pnas.0403492101
31. Huisman W, Martina BE, Rimmelzwaan GF, et al. *Vaccine-induced enhancement of viral infections*. Vaccine. **2009**;27(4):505-512. DOI: 10.1016/j.vaccine.2008.10.087
32. Kam YW, Kien F, Roberts A, et al. *Antibodies against trimeric S glycoprotein protect hamsters against SARS-CoV challenge despite their capacity to mediate FcγRIII-dependent entry into B cells in vitro*. Vaccine. **2007**;25(4):729-740. DOI: 10.1016/j.vaccine.2006.08.011
33. Jaume M, Yip MS, Cheung CY, et al. *Anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus spike antibodies trigger infection of human immune cells via a pH- and cysteine protease-independent FcγR pathway*. J Virol. **2011**;85(20):10582-10597. DOI: 10.1128/JVI.00671-11

34. Wang SF, Tseng SP, Yen CH, et al. *Antibody-dependent SARS coronavirus infection is mediated by antibodies against spike proteins*. Biochem Biophys Res Commun. **2014**;451(2):208-214. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.07.090
35. Rosenthal KS, Zimmerman DH. *Vaccines: all things considered*. Clin Vaccine Immunol. **2006**;13(8):821-829. DOI: 10.1128/CVI.00152-06
36. Bolles M, Deming D, Long K, et al. *A double-inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine provides incomplete protection in mice and induces increased eosinophilic proinflammatory pulmonary response upon challenge*. J Virol. **2011**;85(23):12201-12215. DOI: 10.1128/JVI.06048-11
37. Tseng CT, Sbrana E, Iwata-Yoshikawa N, et al. *Immunization with SARS coronavirus vaccines leads to pulmonary immunopathology on challenge with the SARS virus*. PLoS One. **2012**;7(4):e35421. DOI: 10.1371/journal.pone.0035421
38. Iwata-Yoshikawa N, Uda A, Suzuki T, et al. *Effects of Toll-like receptor stimulation on eosinophilic infiltration in lungs of BALB/c mice immunized with UV-inactivated severe acute respiratory syndrome-related coronavirus vaccine*. J Virol. **2014**;88(15):8597-8614. DOI: 10.1128/JVI.00983-14
39. Honda-Okubo Y, Barnard D, Ong CH, et al. *Severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus vaccines formulated with delta inulin adjuvants provide enhanced protection while ameliorating lung eosinophilic immunopathology*. J Virol. **2015**;89(6):2995-3007. DOI: 10.1128/JVI.02980-14
40. He Y, Zhou Y, Liu S, et al. *Receptor-binding domain of SARS-CoV spike protein induces highly potent neutralizing antibodies: implication for developing subunit vaccine*. Biochem Biophys Res Commun. **2004**;324(2):773-781. DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.09.106
41. Du L, Zhao G, Li L, et al. *Antigenicity and immunogenicity of SARS-CoV S protein receptor-binding domain stably expressed in CHO cells*. Biochem Biophys Res Commun. **2009**;384(4):486-490. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.05.003
42. Du L, Zhao G, He Y, et al. *Receptor-binding domain of SARS-CoV spike protein induces long-term protective immunity in an animal model*. Vaccine. **2007**;25(15):2832-2838. DOI: 10.1016/j.vaccine.2006.10.031
43. Du L, Zhao G, Chan CC, et al. *Recombinant receptor-binding domain of SARS-CoV spike protein expressed in mammalian, insect and E. coli cells elicits potent neutralizing antibody and protective immunity*. Virology. **2009**;393(1):144-150. DOI: 10.1016/j.virol.2009.07.018
44. Du L, Zhao G, Chan CC, et al. *A 219-mer CHO-expressing receptor-binding domain of SARS-CoV S protein induces potent immune responses and protective immunity*. Viral Immunol. **2010**;23(2):211-219. DOI: 10.1089/vim.2009.0090
45. Guo Y, Sun S, Wang K, et al. *Elicitation of immunity in mice after immunization with the S2 subunit of the severe acute respiratory syndrome coronavirus*. DNA Cell Biol. **2005**;24(8):510-515. DOI: 10.1089/dna.2005.24.510
46. Liu SJ, Leng CH, Lien SP, et al. *Immunological characterizations of the nucleocapsid protein based SARS vaccine candidates*. Vaccine. **2006**;24(16):3100-3108. DOI: 10.1016/j.vaccine.2006.01.058
47. Wang L, Shi W, Joyce MG, et al. *Evaluation of candidate vaccine approaches for MERS-CoV*. Nat Commun. **2015**;6:7712. DOI: 10.1038/ncomms8712
48. Eyer P, Lierheimer E, Schneller M. *Reactions of nitroschloramphenicol in blood*. Biochem Pharmacol. **1984**;33(14):2299-2308. DOI: 10.1016/0006-2952(84)90670-1
49. Jiaming L, Yanfeng Y, Yao D, et al. *The recombinant N-terminal domain of spike proteins is a potential vaccine against Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection*. Vaccine. **2017**;35(1):10-18. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.11.064
50. Zhang N, Channappanavar R, Ma C, et al. *Identification of an ideal adjuvant for receptor-binding domain-based subunit vaccines against Middle East respiratory syndrome coronavirus*. Cell Mol Immunol. **2016**;13(2):180-190. DOI: 10.1038/cmi.2015.03

51. Lan J, Deng Y, Chen H, et al. *Tailoring subunit vaccine immunity with adjuvant combinations and delivery routes using the Middle East respiratory coronavirus (MERS-CoV) receptor-binding domain as an antigen.* PLoS One. **2014**;9(11):e112602. DOI: 10.1371/journal.pone.0112602
52. Qian C, Liu X, Xu Q, et al. *Recent Progress on the Versatility of Virus-Like Particles.* Vaccines. **2020**; 8(1):139. DOI: 10.3390/vaccines8010139
53. Lokugamage KG, Yoshikawa-Iwata N, Ito N, et al. *Chimeric coronavirus-like particles carrying severe acute respiratory syndrome coronavirus (SCoV) S protein protect mice against challenge with SCoV.* Vaccine. **2008**;26(6):797-808. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.11.092
54. Liu YV, Massare MJ, Barnard DL, et al. *Chimeric severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) S glycoprotein and influenza matrix 1 efficiently form virus-like particles (VLPs) that protect mice against challenge with SARS-CoV.* Vaccine. **2011**;29(38):6606-6613. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.06.111
55. Wang C, Zheng X, Gai W, et al. *MERS-CoV virus-like particles produced in insect cells induce specific humoral and cellular immunity in rhesus macaques.* Oncotarget. **2017**;8(8):12686-12694. DOI: 10.18632/oncotarget.8475
56. Wang C, Zheng X, Gai W, et al. *Novel chimeric virus-like particles vaccine displaying MERS-CoV receptor-binding domain induce specific humoral and cellular immune response in mice.* Antiviral Res. **2017**;140:55-61. DOI: 10.1016/j.antiviral.2016.12.019
57. Rauch S, Jasny E, Schmidt KE, Petsch B. *New Vaccine Technologies to Combat Outbreak Situations.* Front Immunol. **2018**;9:1963. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01963
58. Wang Z, Troilo PJ, Wang X, et al. *Detection of integration of plasmid DNA into host genomic DNA following intramuscular injection and electroporation.* Gene Ther. **2004**;11(8):711-721. DOI: 10.1038/sj.gt.3302213
59. Schalk JA, Mooi FR, Berbers GA, et al. *Preclinical and clinical safety studies on DNA vaccines.* Hum Vaccin. **2006**;2(2):45-53. DOI: 10.4161/hv.2.2.2620
60. Yang ZY, Kong WP, Huang Y, et al. *A DNA vaccine induces SARS coronavirus neutralization and protective immunity in mice.* Nature. **2004**;428(6982):561-564. DOI: 10.1038/nature02463
61. Kim TW, Lee JH, Hung CF, et al. *Generation and characterization of DNA vaccines targeting the nucleocapsid protein of severe acute respiratory syndrome coronavirus.* J Virol. **2004**;78(9):4638-4645. DOI: 10.1128/jvi.78.9.4638-4645.2004
62. Zhao P, Cao J, Zhao LJ, et al. *Immune responses against SARS-coronavirus nucleocapsid protein induced by DNA vaccine.* Virology. **2005**;331(1):128-135. DOI: 10.1016/j.virol.2004.10.016
63. Okada M, Okuno Y, Hashimoto S, et al. *Development of vaccines and passive immunotherapy against SARS corona virus using SCID-PBL/hu mouse models.* Vaccine. **2007**;25(16):3038-3040. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.01.032
64. Wang Z, Yuan Z, Matsumoto M, et al. *Immune responses with DNA vaccines encoded different gene fragments of severe acute respiratory syndrome coronavirus in BALB/c mice.* Biochem Biophys Res Commun. **2005**;327(1):130-135. DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.11.147
65. Martin JE, Louder MK, Holman LA, et al. *A SARS DNA vaccine induces neutralizing antibody and cellular immune responses in healthy adults in a Phase I clinical trial.* Vaccine. **2008**;26(50):6338-6343. DOI: 10.1016/j.vaccine.2008.09.026
66. Zakhartchouk AN, Liu Q, Petric M, Babiuk LA. *Augmentation of immune responses to SARS coronavirus by a combination of DNA and whole killed virus vaccines.* Vaccine. **2005**;23(35):4385-4391. DOI: 10.1016/j.vaccine.2005.04.011
67. Woo PC, Lau SK, Tsoi HW, et al. *SARS coronavirus spike polypeptide DNA vaccine priming with recombinant spike polypeptide from Escherichia coli as booster induces high titer of neutralizing antibody against SARS coronavirus.* Vaccine. **2005**;23(42):4959-4968. DOI: 10.1016/j.vaccine.2005.05.023
68. Muthumani K, Falzarano D, Reuschel EL, et al. *A synthetic consensus anti-spike protein DNA vaccine induces protective immunity against Middle East respiratory syndrome coronavirus in nonhuman primates.* Sci Transl Med. **2015**;7(301):301ra132. DOI: 10.1126/scitranslmed.aac7462

69. Modjarrad K, Roberts CC, Mills KT, et al. *Safety and immunogenicity of an anti-Middle East respiratory syndrome coronavirus DNA vaccine: a phase 1, open-label, single-arm, dose-escalation trial*. Lancet Infect Dis. **2019**;19(9):1013-1022. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30266-X
70. Smith TRF, Patel A, Ramos S, et al. *Immunogenicity of a DNA vaccine candidate for COVID-19*. Nat Commun. **2020**;11(1):2601. DOI: 10.1038/s41467-020-16505-0
71. Al-Amri SS, Abbas AT, Siddiq LA, et al. *Immunogenicity of Candidate MERS-CoV DNA Vaccines Based on the Spike Protein*. Sci Rep. **2017**;7:44875. DOI: 10.1038/srep44875
72. Fausther-Bovendo H, Kobinger GP. *Pre-existing immunity against Ad vectors: humoral, cellular, and innate response, what's important?*. Hum Vaccin Immunother. **2014**;10(10):2875-2884. DOI: 10.4161/hv.29594
73. Knuchel MC, Marty RR, Morin TN, et al. *Relevance of a pre-existing measles immunity prior immunization with a recombinant measles virus vector*. Hum Vacc Immunother. **2013**;9(3):599-606. DOI: 10.4161/hv.23241
74. Enjuanes L, Dediego ML, Alvarez E, et al. *Vaccines to prevent severe acute respiratory syndrome coronavirus-induced disease*. Virus Res. **2008**;133(1):45-62. DOI: 10.1016/j.virusres.2007.01.021
75. Schindewolf C, Menachery VD. *Middle East Respiratory Syndrome Vaccine Candidates: Cautious Optimism*. Viruses. **2019**;11(1):74. DOI: 10.3390/v11010074
76. Gao W, Tamin A, Soloff A, et al. *Effects of a SARS-associated coronavirus vaccine in monkeys*. Lancet. **2003**;362(9399):1895-1896. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14962-8
77. Liu RY, Wu LZ, Huang BJ, et al. *Adenoviral expression of a truncated S1 subunit of SARS-CoV spike protein results in specific humoral immune responses against SARS-CoV in rats*. Virus Res. **2005**;112(1-2):24-31. DOI: 10.1016/j.virusres.2005.02.009
78. See RH, Petric M, Lawrence DJ, et al. *Severe acute respiratory syndrome vaccine efficacy in ferrets: whole killed virus and adenovirus-vectored vaccines*. J Gen Virol. **2008**;89(Pt 9):2136-2146. DOI: 10.1099/vir.0.2008/001891-0
79. Kobinger GP, Figueredo JM, Rowe T, et al. *Adenovirus-based vaccine prevents pneumonia in ferrets challenged with the SARS coronavirus and stimulates robust immune responses in macaques*. Vaccine. **2007**;25(28):5220-5231. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.04.065
80. Volz A, Sutter G. *Modified Vaccinia Virus Ankara: History, Value in Basic Research, and Current Perspectives for Vaccine Development*. Adv Virus Res. **2017**;97:187-243. DOI: 10.1016/bs.aivir.2016.07.001
81. Bisht H, Roberts A, Vogel L, et al. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein expressed by attenuated vaccinia virus protectively immunizes mice*. Proc Natl Acad Sci U S A. **2004**;101(17):6641-6646. DOI: 10.1073/pnas.0401939101
82. Chen Z, Zhang L, Qin C, et al. *Recombinant modified vaccinia virus Ankara expressing the spike glycoprotein of severe acute respiratory syndrome coronavirus induces protective neutralizing antibodies primarily targeting the receptor binding region*. J Virol. **2005**;79(5):2678-2688. DOI: 10.1128/JVI.79.5.2678-2688.2005
83. Czub M, Weingartl H, Czub S, et al. *Evaluation of modified vaccinia virus Ankara based recombinant SARS vaccine in ferrets*. Vaccine. **2005**;23(17-18):2273-2279. DOI: 10.1016/j.vaccine.2005.01.033
84. Weingartl H, Czub M, Czub S, et al. *Immunization with modified vaccinia virus Ankara-based recombinant vaccine against severe acute respiratory syndrome is associated with enhanced hepatitis in ferrets*. J Virol. **2004**;78(22):12672-12676. DOI: 10.1128/JVI.78.22.12672-12676.2004
85. Deming D, Sheahan T, Heise M, et al. *Vaccine efficacy in senescent mice challenged with recombinant SARS-CoV bearing epidemic and zoonotic spike variants*. PLoS Med. **2006**;3(12):e525. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030525
86. Sheahan T, Whitmore A, Long K, et al. *Successful vaccination strategies that protect aged mice from lethal challenge from influenza virus and heterologous severe acute respiratory syndrome coronavirus*. J Virol. **2011**;85(1):217-230. DOI: 10.1128/JVI.01805-10

87. Bukreyev A, Lamirande EW, Buchholz UJ, et al. *Mucosal immunisation of African green monkeys (Cercopithecus aethiops) with an attenuated parainfluenza virus expressing the SARS coronavirus spike protein for the prevention of SARS*. *Lancet*. **2004**;363(9427):2122-2127. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16501-X
88. Kapadia SU, Rose JK, Lamirande E, et al. *Long-term protection from SARS coronavirus infection conferred by a single immunization with an attenuated VSV-based vaccine*. *Virology*. **2005**;340(2):174-182. DOI: 10.1016/j.virol.2005.06.016
89. Kim E, Okada K, Kenniston T, et al. *Immunogenicity of an adenoviral-based Middle East Respiratory Syndrome coronavirus vaccine in BALB/c mice*. *Vaccine*. **2014**;32(45):5975-5982. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.08.058
90. Guo X, Deng Y, Chen H, et al. *Systemic and mucosal immunity in mice elicited by a single immunization with human adenovirus type 5 or 41 vector-based vaccines carrying the spike protein of Middle East respiratory syndrome coronavirus*. *Immunology*. **2015**;145(4):476-484. DOI: 10.1111/imm.12462
91. Jung SY, Kang KW, Lee EY, et al. *Heterologous prime-boost vaccination with adenoviral vector and protein nanoparticles induces both Th1 and Th2 responses against Middle East respiratory syndrome coronavirus*. *Vaccine*. **2018**;36(24):3468-3476. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.04.082
92. Zhu FC, Li YH, Guan XH, et al. *Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial*. *Lancet*. **2020**;395(10240):1845-1854. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31208-3
93. Zhu FC, Guan XH, Li YH, 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**;396(10249):479-488. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31605-6
94. Alharbi NK, Padron-Regalado E, Thompson CP, et al. *ChAdOx1 and MVA based vaccine candidates against MERS-CoV elicit neutralising antibodies and cellular immune responses in mice*. *Vaccine*. **2017**;35(30):3780-3788. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.05.032
95. Munster VJ, Wells D, Lambe T, et al. *Protective efficacy of a novel simian adenovirus vaccine against lethal MERS-CoV challenge in a transgenic human DPP4 mouse model*. *NPI Vaccines*. **2017**;2:28. DOI: 10.1038/s41541-017-0029-1
96. Alharbi NK, Qasim I, Almasoud A, et al. *Humoral Immunogenicity and Efficacy of a Single Dose of ChAdOx1 MERS Vaccine Candidate in Dromedary Camels*. *Sci Rep*. **2019**;9(1):16292. DOI: 10.1038/s41598-019-52730-4
97. van Doremalen N, Haddock E, Feldmann F, et al. *A single dose of ChAdOx1 MERS provides protective immunity in rhesus macaques*. *Sci Adv*. **2020**;6(24):eaba8399. DOI: 10.1126/sciadv.aba8399
98. Folegatti PM, Bittaye M, Flaxman A, et al. *Safety and immunogenicity of a candidate Middle East respiratory syndrome coronavirus viral-vectored vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, uncontrolled, phase 1 trial*. *Lancet Infect Dis*. **2020**;20(7):816-826. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30160-2
99. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, et al. *Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial*. *Lancet*. **2020**;396(10249):467-478. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31604-4
100. Volz A, Kupke A, Song F, et al. *Protective Efficacy of Recombinant Modified Vaccinia Virus Ankara Delivering Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Glycoprotein*. *J Virol*. **2015**;89(16):8651-8656. DOI: 10.1128/JVI.00614-15
101. Haagmans BL, van den Brand JM, Raj VS, et al. *An orthopoxvirus-based vaccine reduces virus excretion after MERS-CoV infection in dromedary camels*. *Science*. **2016**;351(6268):77-81. DOI: 10.1126/science.aad1283
102. Koch T, Dahlke C, Fathi A, et al. *Safety and immunogenicity of a modified vaccinia virus Ankara vector vaccine candidate for Middle East respiratory syndrome: an open-label, phase 1 trial*. *Lancet Infect Dis*. **2020**;20(7):827-838. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30248-6

103. Agnihothram S, Gopal R, Yount BL Jr, et al. *Evaluation of serologic and antigenic relationships between middle eastern respiratory syndrome coronavirus and other coronaviruses to develop vaccine platforms for the rapid response to emerging coronaviruses.* J Infect Dis. **2014**;209(7):995-1006. DOI: 10.1093/infdis/jit609
104. Malczyk AH, Kupke A, Prüfer S, et al. *A Highly Immunogenic and Protective Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Vaccine Based on a Recombinant Measles Virus Vaccine Platform.* J Virol. **2015**;89(22):11654-11667. DOI: 10.1128/JVI.01815-15
105. Wirblich C, Coleman CM, Kurup D, et al. *One-Health: a Safe, Efficient, Dual-Use Vaccine for Humans and Animals against Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus and Rabies Virus.* J Virol. **2017**;91(2):e02040-16. DOI: 10.1128/JVI.02040-16
106. Liu RQ, Ge JY, Wang JL, et al. *Newcastle disease virus-based MERS-CoV candidate vaccine elicits high-level and lasting neutralizing antibodies in Bactrian camels.* J Integr Agric. **2017**;16(10):2264-2273. DOI: 10.1016/S2095-3119(17)61660-5
107. Liu R, Wang J, Shao Y, et al. *A recombinant VSV-vectored MERS-CoV vaccine induces neutralizing antibody and T cell responses in rhesus monkeys after single dose immunization.* Antiviral Res. **2018**;150:30-38. DOI: 10.1016/j.antiviral.2017.12.007
108. Takasuka N, Fujii H, Takahashi Y, et al. *A subcutaneously injected UV-inactivated SARS coronavirus vaccine elicits systemic humoral immunity in mice.* Int Immunol. **2004**;16(10):1423-1430. DOI: 10.1093/intimm/dxh143
109. Qu D, Zheng B, Yao X, et al. *Intranasal immunization with inactivated SARS-CoV (SARS-associated coronavirus) induced local and serum antibodies in mice.* Vaccine. **2005**;23(7):924-931. DOI: 10.1016/j.vaccine.2004.07.031
110. Lin JT, Zhang JS, Su N, et al. *Safety and immunogenicity from a phase I trial of inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine.* Antivir Ther. **2007**;12(7):1107-1113.
111. Agrawal AS, Tao X, Algaissi A, et al. *Immunization with inactivated Middle East Respiratory Syndrome coronavirus vaccine leads to lung immunopathology on challenge with live virus.* Hum Vaccin Immunother. **2016**;12(9):2351-2356. DOI: 10.1080/21645515.2016.1177688
112. Deng Y, Lan J, Bao L, et al. *Enhanced protection in mice induced by immunization with inactivated whole viruses compare to spike protein of middle east respiratory syndrome coronavirus.* Emerg Microbes Infect. **2018**;7(1):60. DOI: 10.1038/s41426-018-0056-7
113. Minor PD. *Live attenuated vaccines: Historical successes and current challenges.* Virology. **2015**;479-480:379-392. DOI: 10.1016/j.virol.2015.03.032
114. Lamirande EW, DeDiego ML, Roberts A, et al. *A live attenuated severe acute respiratory syndrome coronavirus is immunogenic and efficacious in golden Syrian hamsters.* J Virol. **2008**;82(15):7721-7724. DOI: 10.1128/JVI.00304-08
115. Menachery VD, Gralinski LE, Mitchell HD, et al. *Combination Attenuation Offers Strategy for Live Attenuated Coronavirus Vaccines.* J Virol. **2018**;92(17):e00710-18. DOI: 10.1128/JVI.00710-18
116. Menachery VD, Gralinski LE, Mitchell HD, et al. *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Nonstructural Protein 16 Is Necessary for Interferon Resistance and Viral Pathogenesis.* mSphere. **2017**;2(6):e00346-17. DOI: 10.1128/mSphere.00346-17
117. Graham RL, Becker MM, Eckerle LD, et al. *A live, impaired-fidelity coronavirus vaccine protects in an aged, immunocompromised mouse model of lethal disease.* Nat Med. **2012**;18(12):1820-1826. DOI: 10.1038/nm.2972
118. Schoeman D, Fielding BC. *Coronavirus envelope protein: current knowledge.* Virol J. **2019**;16(1):69. DOI: 10.1186/s12985-019-1182-0
119. DeDiego ML, Nieto-Torres JL, Jimenez-Guardeño JM, et al. *Coronavirus virulence genes with main focus on SARS-CoV envelope gene.* Virus Res. **2014**;194:124-137. DOI: 10.1016/j.virusres.2014.07.024

120. Menachery VD, Debbink K, Baric RS. *Coronavirus non-structural protein 16: evasion, attenuation, and possible treatments*. *Virus Res.* **2014**;194:191-199. DOI: 10.1016/j.virusres.2014.09.009
121. Robson F, Khan KS, Le TK, et al. *Coronavirus RNA Proofreading: Molecular Basis and Therapeutic Targeting*. *Mol Cell.* **2020**;79(5):710-727. DOI: 10.1016/j.molcel.2020.07.027
122. van Riel D, de Wit E. *Next-generation vaccine platforms for COVID-19*. *Nat Mater.* **2020**;19(8):810-812. DOI: 10.1038/s41563-020-0746-0
123. Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. *Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed*. *N Engl J Med.* **2020**;382(21):1969-1973. DOI: 10.1056/NEJMp2005630
124. Johnson-&-Johnson. *Johnson & Johnson announces a lead vaccine candidate for COVID-19; landmark new partnership with U.S. Department of Health & Human Services; and commitment to supply one billion vaccines worldwide for emergency pandemic use.* **2020**.
125. GSK. *GSK announces intention to produce 1 billion doses of pandemic vaccine adjuvant in 2021 to support multiple COVID-19 vaccine collaborations.* **2020**.
126. Chemical-&-Engineering-News. *Moderna picks Lonza to make 1 billion doses of its coronavirus vaccine.* **2020**.
127. CNN-Health. *US taxpayers are funding six Covid vaccines. Here's how they work.* **2020**.
128. REUTERS. *EU to use \$2.7 billion fund to buy promising COVID-19 vaccines.* **2020**.
129. AP-News. *China aims to make 1 billion COVID-19 vaccine doses a year.* **2020**.
130. World-Health-Organization. *Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. Geneva: World-Health-Organization; 2020c.*
131. Novavax. *NVX-CoV2373 COVID-19 Vaccine candidate phase 1/2, part 1, clinical trial results.* **2020**.
132. 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**;383(24):2320-2332. DOI: 10.1056/NEJMoa2026920
133. Dai L, Zheng T, Xu K, et al. *A Universal Design of Betacoronavirus Vaccines against COVID-19, MERS, and SARS*. *Cell.* **2020**;182(3):722-733.e11. DOI: 10.1016/j.cell.2020.06.035
134. Diehl MC, Lee JC, Daniels SE, et al. *Tolerability of intramuscular and intradermal delivery by CELLECTRA(®) adaptive constant current electroporation device in healthy volunteers*. *Hum Vaccin Immunother.* **2013**;9(10):2246-2252. DOI: 10.4161/hv.24702
135. Kared H, Redd AD, Bloch EM, et al. *CD8+ T cell responses in convalescent COVID-19 individuals target epitopes from the entire SARS-CoV-2 proteome and show kinetics of early differentiation*. Preprint. *bioRxiv.* **2020**;2020.10.08.330688. DOI: 10.1101/2020.10.08.330688
136. INOVIO-Pharmaceuticals. *INOVIO announces positive interim phase 1 data for INO-4800 vaccine for COVID-19.* **2020**. URL: <http://ir.inovio.com/news-releases/news-releases-details/2020/INOVIO-Announces-Positive-Interim-Phase-1-Data-For-INO-4800-Vaccine-for-COVID-19/default.aspx>
137. Kauffman KJ, Webber MJ, Anderson DG. *Materials for non-viral intracellular delivery of messenger RNA therapeutics*. *J Control Release.* **2016**;240:227-234. DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.12.032
138. Sahin U, Karikó K, Türeci Ö. *mRNA-based therapeutics-developing a new class of drugs*. *Nat Rev Drug Discov.* **2014**;13(10):759-780. DOI: 10.1038/nrd4278
139. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. *mRNA vaccines – a new era in vaccinology*. *Nat Rev Drug Discov.* **2018**;17(4):261-279. DOI: 10.1038/nrd.2017.243
140. Jackson LA, Anderson EJ, Roupheal NG, et al. *An mRNA vaccine against SARS-CoV-2—preliminary report*. *N Engl J Med.* **2020**. DOI: 10.1056/NEJMoa2022483
141. Anderson EJ, Roupheal NG, Widge AT, et al. *Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccine in older adults*. *N Engl J Med.* **2020**. DOI: 10.1056/NEJMoa2028436
142. *Moderna's COVID-19 Vaccine Candidate Meets its Primary Efficacy Endpoint in the First Interim Analysis of the Phase 3 COVE Study*. Moderna, **2020**. URL: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/modernas-covid-19-vaccine-candidate-meets-its-primary-efficacy>.

143. Genetic-Engineering-&-Biotechnology-News. *BioNTech, Pfizer, and Fosun Pharma—BNT162*. Genetic Engineering & Biotechnology News. **2020**.
144. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, et al. *Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults*. Nature. **2020**;586(7830):589-593. DOI: 10.1038/s41586-020-2639-4
145. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, et al. *COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T cell responses*. Nature. **2020**;586(7830):594-599. DOI: 10.1038/s41586-020-2814-7
146. Walsh EE, Frenck RW Jr, Falsey AR, et al. *Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates*. N Engl J Med. **2020**;383(25):2439-2450. DOI: 10.1056/NEJMoa2027906
147. *Pfizer and BioNTech Conclude Phase 3 Study of COVID-19 Vaccine Candidate, Meeting All Primary Efficacy Endpoints*. Pfizer, **2020**. URL: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-conclude-phase-3-study-covid-19-vaccine>.
148. The-New-York-Times. *AstraZeneca Pauses Vaccine Trial for Safety Review*. **2020**.
149. AstraZeneca. *COVID-19 vaccine AZD1222 clinical trials resumed in the UK*. **2020**.
150. *AZD1222 vaccine met primary efficacy endpoint in preventing COVID-19*. AstraZeneca, **2020**. URL: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/azd1222hlr.html>.
151. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, et al. *Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia*. Lancet. **2020**;396(10255):887-897. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31866-3
152. *Second Interim Analysis of Clinical Trial Data Showed a 91.4% Efficacy for the Sputnik V Vaccine on Day 28 After the First Dose; Vaccine Efficacy is Over 95% 42 Days After the First Dose*. Sputnik V, **2020**. URL: <https://sputnikvaccine.com/newsroom/pressreleases/second-interim-analysis-of-clinical-trial-data-showed-a-91-4-efficacy-for-the-sputnik-v-vaccine-on-d/>.
153. Gao Q, Bao L, Mao H, et al. *Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2*. Science. **2020**;369(6499):77-81. DOI: 10.1126/science.abc1932
154. Xia S, Duan K, Zhang Y, et al. *Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes: Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials*. JAMA. **2020**;324(10):951-960. DOI: 10.1001/jama.2020.15543
155. Wang H, Zhang Y, Huang B, et al. *Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BBIBP-CorV, with Potent Protection against SARS-CoV-2*. Cell. **2020**;182(3):713-721.e9. DOI: 10.1016/j.cell.2020.06.008
156. Xia S, Zhang Y, Wang Y, et al. *Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial*. Lancet Infect Dis. **2020**. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30831-8
157. AIVITA-Biomedical. *SARS-COV-2 VACCINE*. **2020**.
158. Zhou LK, Zhou Z, Jiang XM, et al. *Absorbed plant MIR2911 in honeysuckle decoction inhibits SARS-CoV-2 replication and accelerates the negative conversion of infected patients*. Cell Discov. **2020**;6:54. DOI: 10.1038/s41421-020-00197-3
159. Stensballe LG, Nante E, Jensen IP, et al. *Acute lower respiratory tract infections and respiratory syncytial virus in infants in Guinea-Bissau: a beneficial effect of BCG vaccination for girls community based case-control study*. Vaccine. **2005**;23(10):1251-1257. DOI: 10.1016/j.vaccine.2004.09.006
160. Spencer JC, Ganguly R, Waldman RH. *Nonspecific protection of mice against influenza virus infection by local or systemic immunization with Bacille Calmette-Guérin*. J Infect Dis. **1977**;136(2):171-175. DOI: 10.1093/infdis/136.2.171
161. Starr SE, Visintine AM, Tomeh MO, Nahmias AJ. *Effects of immunostimulants on resistance of newborn mice to herpes simplex type 2 infection*. Proc Soc Exp Biol Med. **1976**;152(1):57-60. DOI: 10.3181/00379727-152-39327
162. O'Neill LAJ, Netea MG. *BCG-induced trained immunity: can it offer protection against COVID-19?*. Nat Rev Immunol. **2020**;20(6):335-337. DOI: 10.1038/s41577-020-0337-y

163. Pilarowski G, Lebel P, Sunshine S, et al. *Performance characteristics of a rapid SARS-CoV-2 antigen detection assay at a public plaza testing site in San Francisco*. Preprint. medRxiv. **2020**;2020.11.02.20223891. DOI: 10.1101/2020.11.02.20223891
164. Cao WC, Liu W, Zhang PH, et al. *Disappearance of antibodies to SARS-associated coronavirus after recovery*. N Engl J Med. **2007**;357(11):1162-1163. DOI: 10.1056/NEJMc070348
165. Wu LP, Wang NC, Chang YH, et al. *Duration of antibody responses after severe acute respiratory syndrome*. Emerg Infect Dis. **2007**;13(10):1562-1564. DOI: 10.3201/eid1310.070576
166. Iwasaki A. *What reinfections mean for COVID-19*. Lancet Infect Dis. **2020**. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30783-0
167. Craviso GL, Musacchio JM. *High-affinity binding of the antitussive dextromethorphan to guinea-pig brain*. Eur J Pharmacol. **1980**;65(4):451-453. DOI: 10.1016/0014-2999(80)90354-4
168. Callaway E. *The coronavirus is mutating – does it matter?*. Nature. **2020**;585(7824):174-177. DOI: 10.1038/d41586-020-02544-6
169. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, et al. *Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus*. Cell. **2020**;182(4):812-827.e19. DOI: 10.1016/j.cell.2020.06.043
170. Zhang L, Richards A, Khalil A, et al. *SARS-CoV-2 RNA reverse-transcribed and integrated into the human genome*. Preprint. bioRxiv. **2020**;2020.12.12.422516. DOI: 10.1101/2020.12.12.422516
171. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. *Remdesivir for the treatment of covid-19—final report*. N Engl J Med. **2020**. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764
172. Group RC, Horby P, Lim WS, et al. *Dexamethasone in hospitalized patients with covid-19—preliminary report*. N Engl J Med. **2020**. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.

Перевод поступил в редакцию: 29.12.2020

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Общие положения:

К рассмотрению принимаются: не опубликованные ранее и не находящиеся на рассмотрении в других журналах статьи на русском и английском языках.

Разделы журнала:

Краткие сообщения, Оригинальные исследования, Обзорные статьи, Клинические случаи, Рецензии.

Все статьи проходят обязательное рецензирование и проверку системой «Антиплагиат». Результаты рецензирования и решение редколлегии о принятии к публикации или отклонении представленной статьи сообщаются авторам по электронной почте.

Порядок представления и комплектность материалов

Для подачи рукописи на рассмотрение перейдите к форме на сайте журнала.

1. Авторский материал может быть представлен как оригинальная статья (8-16 страниц), обзор (16-32 страницы), описание клинического случая (8-16 страниц), краткое сообщение (до 2 страниц) или рецензия. К статье должно быть приложено сопроводительное письмо, содержащее подписи всех авторов.

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи, не изменяя их смысла.

2. Число авторов, как правило, не должно превышать десяти человек.

3. Текст оригинальной статьи должен быть структурирован следующим образом: Введение, Пациенты и методы (Материалы и методы – для экспериментальных исследований), Результаты, Обсуждение, Заключение. Рубрикация статей другого типа может быть произвольной.

4. Каждая статья должна содержать аннотацию на русском и английском языке (Abstract). Аннотация размещается в начале статьи и содержит в себе следующие элементы:

- заголовок статьи,
- ФИО всех авторов полностью,
- наименования и адреса организаций, где выполнялась работа (аффилиации авторов),
- контактные адреса электронной почты (email) всех авторов,
- идентификаторы ORCID всех авторов,
- резюме объемом 120-200 слов,
- ключевые слова (не более 10 слов/словосочетаний),
- сведения о финансировании, благодарности (при наличии).

Резюме должно содержать основные сведения об актуальности и цели работы, использованных методах, полученных результатах и выводах. Не допускается наличие в резюме ссылок на другие работы (за исключением случаев, когда сама статья посвящена обсуждению работы другого автора). Резюме оригинальных исследований должно быть структурировано следующим образом: Введение, Пациенты и методы (Материалы и методы – для экспериментальных исследований), Результаты, Заключение.

5. В конце статьи, после списка литературы необходимо разместить заявление о конфликтах интересов или их отсутствии.

6. Представляемую на рассмотрение статью необходимо оформить по предлагаемому образцу, опубликованному на сайте журнала.

- Набор текста осуществляется в редакторе MS Word (формат файла .docx/.doc).
- Текст набирается без жестких концов строк, применения макрокманд и шаблонов. Использование автоматических переносов не допускается.
- Все сокращения должны быть расшифрованы при первом упоминании.
- Шрифт – Times New Roman, размер шрифта основного текста – 14, таблиц – 14 или (при необходимости) 12, интервал – 1,5.
- Параметры страницы: поля слева 3 см, сверху и снизу 2 см, справа 1,5 см. Абзацный отступ – 1 см.
- Таблицы набираются в тексте.
- Изображения (фотографии) располагаются по тексту статьи в формате .bmp (предпочтительно) или .jpeg, разрешение 300 dpi. Диаграммы, схемы, графики вставляются в текст с возможностью редактирования. Иллюстрации могут быть как черно-белыми, так и цветными.
- Формулы выполняются в редакторе MS Equation или MathType (не во встроенном редакторе MS Word). Простые формулы, символы и обозначения набираются без использования редактора формул. Перенос длинных формул выполняется так, чтобы длина каждой строки не превышала ширину колонки (68 мм).
- Ссылки на цитируемую литературу даются цифрами, заключенными в квадратные скобки: например, [1]. В случае необходимости указания страницы ее номер приводится после номера ссылки через запятую: [1, с. 223]. Ссылка на столбцы в справочниках, словарях и т.п. обозначается как [1, ст. 1311]. Нумерация в списке литературы приводится в порядке упоминания источников в тексте. Каждый источник указывается в списке литературы один раз (ему присваивается уникальный номер, который используется по всему тексту публикации). Не допускается замена названия источника на фразу «Там же».

В случае подачи на рассмотрение статьи на английском языке, помимо собственно текста работы на английском, необходимо предоставить название статьи, аннотацию, ключевые слова и сведения об авторах на русском и английском языках.

Правила оформления библиографического списка с примерами представлены на сайте журнала.