

УДК [616.98:578.834.1]-085.371:614.2  
<https://doi.org/10.47093/2713-069X.2021.2.1.5-11>

## Организационные аспекты вакцинации против новой коронавирусной инфекции

**М.А. Мурашко<sup>1</sup>, О.М. Драпкина<sup>2,\*</sup>**

<sup>1</sup> *Министерство здравоохранения Российской Федерации, пер. Рахмановский, д. 3, ГСП-4, г. Москва, 127994, Россия*

<sup>2</sup> *ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Петроверигский пер., д. 10, г. Москва, 101990, Россия*

### Аннотация

В марте 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) охарактеризовала вспышку коронавирусной инфекции как пандемию. Секвенирование генома SARS-CoV-2 позволило начать массовую разработку вакцин против COVID-19. Вакцинация считается одним из самых важных достижений медицины в истории и, по подсчетам ВОЗ, каждый год предотвращает 2–3 миллиона смертей от инфекционных болезней. В настоящее время во многих странах мира ведутся разработки профилактических препаратов на основе различных технологических платформ. В данной статье авторами обобщен материал, связанный с разработкой вакцин против COVID-19. Описаны технологии создания вакцин: субъединичные, векторные реплицирующиеся и нереплицирующиеся, РНК- и ДНК-вакцины, инактивированные, живые аттенуированные и вакцины на основе вирусоподобных частиц. В статье представлены все зарегистрированные на сегодня в Российской Федерации вакцины.

**Ключевые слова:** COVID-19; вакцина; вакцинация; разработка вакцин; пандемия

**Для цитирования:** Мурашко М.А., Драпкина О.М. Организационные аспекты вакцинации против новой коронавирусной инфекции. Национальное здравоохранение. 2021; 2 (1): 5–11. <https://doi.org/10.47093/2713-069X.2021.2.1.5-11>

### Контактная информация:

\* Автор, ответственный за переписку: Драпкина Оксана Михайловна. E-mail: [ODrapkina@gnicpm.ru](mailto:ODrapkina@gnicpm.ru)

Статья поступила в редакцию: 04.06.2021

Статья принята к печати: 28.06.2021

Дата публикации: 02.08.2021

## Organizational aspects of vaccination against a new coronavirus infection

**Mikhail A. Murashko<sup>1</sup>, Oksana M. Drapkina<sup>2,\*</sup>**

<sup>1</sup> *Ministry of Health of the Russian Federation, Rakhmanovsky lane, 3, GSP-4, Moscow, 127994, Russia*

<sup>2</sup> *National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petroverigsky lane, 10, Moscow, 101990, Russia*

### Abstract

In March 2020, the World Health Organization (WHO) described the outbreak of coronavirus infection as a pandemic. The sequencing of the SARS-CoV-2 genome has allowed the mass development of vaccines against COVID-19 to begin. Vaccination is considered one of the most important medical achievements in history and, according to WHO estimates, prevents 2–3 million deaths from infectious diseases every year. Currently, many countries of the world are developing preventive medications based on various technological platforms. In this article, the material related to the development of vaccines against COVID-19 is summarized by authors. Technologies for creating vaccines are described: subunit, vector replicating and non-replicating, RNA and DNA vaccines, inactivated, live attenuated and vaccines based on virus-like particles. The article presents all the vaccines registered in the Russian Federation to date.

**Keywords:** COVID-19; vaccine; vaccination; vaccine development; pandemic

**For citation:** Murashko M.A., Drapkina O.M. Organizational aspects of vaccination against a new coronavirus infection. National Health Care (Russia). 2021; 2 (1): 5–11. <https://doi.org/10.47093/2713-069X.2021.2.1.5-11>

### Contacts:

\* Corresponding author: Oksana M. Drapkina. E-mail: [ODrapkina@gnicpm.ru](mailto:ODrapkina@gnicpm.ru)

The article received: 04.06.2021

The article approved for publication: 28.06.2021

Date of publication: 02.08.2021

## ВВЕДЕНИЕ

В мае 1796 г. английский врач Эдвард Дженнер привил сыну своего садовника коровью оспу и доказал, что мальчик стал невосприимчив к натуральной оспе. Подвиг ученого снискал признание всего человечества и стал точкой отсчета начала вакцинации. С конца XIX века кампании по вакцинации распространялись по всему миру, становясь вопросом национального престижа [1].

Вакцинация считается одним из самых важных достижений медицины в истории и, по подсчетам ВОЗ, каждый год предотвращает 2–3 миллиона смертей от инфекционных болезней [2].

Пандемия COVID-19 в очередной раз напомнила об уязвимости человечества перед инфекционными болезнями и необходимости массовой вакцинопрофилактики. Стремительное распространение вируса SARS-CoV-2 привело к взрывному росту разработки вакцин. Вакцинация против COVID-19 считается наиболее надежным способом выхода из пандемии [3].

По состоянию на конец марта 2021 г. 83 вакцины проходят стадию клинических исследований, из них 17 достигли 3-й фазы испытаний. 184 вакцины находятся на доклиническом этапе. Ведущими вакцинами, одобренными для массового применения в мире, являются «Гам-Ковид-Вак» (Sputnik V), «ЭпиВакКорона», «Comirnaty», «mRNA-1273», «Ad26.COV2.S», «NVX-CoV2373», «ChAdOx1», «Convidicea», «BBIBP-CorV», «WIBP-CorV», «CoronaVac», «Covaxin», «КовиВак» [4].

Россия и Китай стали первыми странами, начавшими массовую вакцинацию населения от COVID-19 [5].

## ТЕХНОЛОГИИ РАЗРАБОТКИ ВАКЦИН

Поразительной особенностью ландшафта разработки вакцин против COVID-19 является диапазон технологических платформ, включающий в себя использование инаktivированных штаммов вируса, вакцин на основе нуклеиновых кислот (ДНК и РНК), вирусных векторов, рекомбинантных белков, вирусоподобных частиц и пептидов [3].

### Инаktivированные вакцины

Благодаря простоте производства и относительно низкой стоимости инаktivированные вакцины могут составить значительную долю рынка. Они хорошо зарекомендовали себя на примере вакцин от других заболеваний и могут показать преимущества в различных популяциях, включая людей со стареющим иммунитетом. Учитывая, что риск более тяжелой формы COVID-19 увеличивается с возрастом, оценка реакции пожилых людей на вакцины имеет большое значение [6].

На основе инаktivированного вируса созданы вакцины «BBIBP-CorV», «WIBP-CorV», «CoronaVac» (Китай), «Covaxin (Индия) и «КовиВак» (Россия) [4].

### Вакцины на основе вирусных векторов

Применение вирусных векторов для создания вакцин и генно-инженерных препаратов является

отдельным направлением в области генной инженерии, формирование которого началось в 1970-х годах вскоре после внедрения методов молекулярного клонирования генов. В основе принципа действия вирусных векторных вакцин лежит способность вирусов использовать специализированный механизм проникновения внутрь клеток человека и доставки туда генетического материала, упакованного в эти вирусные частицы. Таким образом, вирусные векторы являются способом доставки нуклеиновых кислот, кодирующих те или иные белки, в клетки человека, где затем происходит синтез этих белков на матрице доставленного генетического материала. Спектр вирусных векторов разнообразен и включает носители, разработанные для кратковременной и долговременной экспрессии целевых генов; носители, способные проникать в определенные клетки организма; носители, не способные к репликации, способные к ограниченному количеству циклов репликации; и векторы, репликация которых в организме человека значительно не отличается от исходных вирусов. Кроме того, типы векторов могут быть классифицированы на основе характеристик исходных вирусов, легших в их основу, и могут быть представлены как РНК-, так и ДНК-векторами с одноцепочечным или двуцепочечным геномом [7].

Наиболее распространенные вирусные векторы, которые уже используются в качестве вакцинных препаратов для профилактики COVID-19, основаны на репликативно-дефектных аденовирусных векторах [8]. За счет делеции участков геномов аденовируса, необходимых для репликации, такие векторы не способны к размножению в клетках человека. В то же время в геном таких векторов помещена последовательность гена, кодирующего поверхностный S-гликопротеин коронавируса SARS-CoV-2, продукция S-гликопротеина начинается в организме человека после проникновения вектора в клетки, что и обеспечивает формирование специфического иммунитета. Долгое время дискуссии вызывал тот факт, что после введения аденовирусных векторов иммунитет формируется не только к целевому антигену, но и к компонентам вектора, что может вызвать снижение эффективности повторной иммунизации. Однако опыт применения вакцин на основе аденовирусных векторов показал, что иммунитет к векторной части вакцин краткосрочный и его влияние на повторное введение нивелируется через 1,5 месяца после иммунизации [9]. В свою очередь, проблема необходимости последовательной иммунизации с коротким временным интервалом (2–6 недель между введением) была решена путем применения различных серотипов аденовирусных векторов для каждого последующего введения [10, 11]. На основе аденовирусных вакцинных векторов разработаны вакцины «Гам-Ковид-Вак» (Sputnik V) (Россия), «Ad26.COV2.S» (США), «Convidicea» (Китай), «Vaxzevria» (США/Великобритания) [4].

Вирусы коровьей оспы также могут быть использованы в качестве векторов доставки [12]. Характерной особенностью поксвирусов является их геном, который может вместить более 30 кб чужеродной ДНК. Вакцину на основе модифицированного вируса оспы разрабатывает Tonix Pharmaceuticals (США) [4]. Высокая вирулентность вируса кори может стать положительным качеством в разработке вакцины [13]. Так, компании Zydus Cadila (Индия) и Institute Pasteur (Франция) разрабатывают вакцину с коревым вакцинным вектором [4]. Также проводятся доклинические исследования вакцин на основе вирусов гриппа и парагриппа, вируса Нью-Касл и бешенства [4].

#### Вакцины на основе нуклеиновых кислот

Пандемия COVID-19 явилась триггером для регистрации вакцин на основе мРНК. Такие вакцины содержат синтетическую последовательность мРНК, которая кодирует антигенный белок – S-гликопротеин вируса SARS-CoV-2. Для повышения стабильности молекул мРНК в нуклеиновую кислоту вносят дополнительные модификации. Также для повышения эффективности проникновения мРНК вакцин внутрь клеток модифицированную мРНК помещают внутрь липидных капсул [14]. На основе мРНК разработаны вакцины “Comirnaty” (Германия – США – Китай) и “mRNA-1273” (США) [4].

Большое количество вакцин-кандидатов против SARS-CoV-2 разрабатывается на основе ДНК [4]. ДНК-вакцины впервые вызвали интерес у научного сообщества в начале 1990-х годов, когда стало известно, что плазмидная ДНК, доставляемая в кожу или мышцы, индуцирует реакции антител на вирусные и невирусные антигены [15–18]. ДНК-вакцины могут генерировать широкий иммунный ответ, подобный живой аттенуированной вирусной платформе, без необходимости репликации патогена [19]. Клинические испытания вакцин на основе ДНК проводятся университетами Осаки (Япония) и Сиднея (Австралия), компаниями Zydus Cadila (Индия) и Symvivo Corporation (Канада) [4].

Основной проблемой использования вакцин на основе ДНК является способ доставки внутрь клеток человека (трансфекция). Для повышения эффективности трансфекции ДНК-вакцин используются физические методы доставки [19]. Так, Inovio Pharmaceuticals (США) предлагает электропорацию (использование коротких электрических импульсов) для доставки вакцины [20]. Этот метод был изучен более 25 лет назад как метод повышения эффективности химиотерапевтических агентов [21]. Позже было обнаружено, что электропорация также повышает поглощение плазмид клеток ДНК, что приводит к увеличению продукции антигена и иммуногенности вакцины [22, 23].

Entos Pharmaceuticals (Канада) проводит исследования 1–2-й фазы ДНК-вакцины на основе протеолипидного носителя Fusogenix, состоящей из хорошо переносимых нейтральных липидов и запатентованных белков FAST (Fusion-Associated Small Transmembrane), которые, по словам производителя, обеспечивают высокоэффективное слияние и внутриклеточную доставку нуклеиновых кислот [24].

#### Вакцины с использованием рекомбинантных белков и пептидов

Активно разрабатываются вакцины на основе модифицированного спайк-белка коронавируса и его субъединиц, ответственных за связывание с клеткой-хозяином. Изменения в спайк-белке могут привести к измененному тропизму вируса в организме, ткани или клетке [25]. Для повышения иммуногенности вакцин на основе рекомбинантных белков, как правило, используют комплексные адъюванты. На основе рекомбинантного спайк-белка SARS-CoV-2, который в растворе собирается в олигомерные наночастицы, разработана вакцина “NVX-CoV2373” (США) [4].

Пептидные вакцины используют в качестве антигена короткие пептиды, которые для распознавания иммунной системой человека необходимо конъюгировать с более крупными белками-носителями и включать в состав препаратов адъюванты. К пептидным вакцинам относится препарат «ЭпиВакКорона» (Россия).

#### РОССИЙСКИЕ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ COVID-19

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы и официально разрешены для широкого применения четыре вакцины: «Гам-Ковид-Вак» (Sputnik V) и ее однокомпонентная версия Sputnik Light, разработанные Национальным исследовательским центром эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалеи, «ЭпиВакКорона», созданная в государственном научном центре вирусологии и биотехнологии «Вектор», и «КовиВак» производства Научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов имени М.П. Чумакова [26]. Вакцины против COVID-19 включены в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и внесены в национальный календарь профилактических прививок для вакцинации по эпидемическим показаниям<sup>1,2</sup>.

Вакцина «Гам-Ковид-Вак» была разработана в короткие сроки и первой зарегистрирована Министерством здравоохранения Российской Федерации 11 августа 2020 года. В сентябре 2020 года в журнале Lancet исследователи сообщили о первых результатах 1–2-й фазы клинического исследования

<sup>1</sup>Постановление Правительства Российской Федерации от 03.12.2020 № 2021 «О внесении изменений в Правила формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202012090014?index=1&rangeSize=1>

<sup>2</sup>Приказ Министерства здравоохранения РФ от 9 декабря 2020 г. № 1307н «О внесении изменений в календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям, утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2014 г. № 125н».

гетерологичной вакцины Gam-COVID-Vac (Sputnik V), разработанной на основе векторов рекомбинантных аденовирусов типа 26 (rAd26) и типа 5 (rAd5) [11]. Согласно этим данным, вакцина безопасна, обладает высокой иммуногенностью и вызывает устойчивые гуморальные и клеточные иммунные ответы у 100 % здоровых взрослых добровольцев. Среди зарегистрированных нежелательных явлений отмечались боль в месте инъекции, гипертермия, головная и мышечная боль и слабость, типичные для вакцин на основе вирусных векторов [11].

2 февраля 2021 г., накануне Дня российской науки, также в Lancet были опубликованы промежуточные результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования 3-й фазы Gam-COVID-Vac, проведенного на 21 977 взрослых добровольцах от 18 до 87 лет, в том числе исследование включает группы добровольцев с коморбидными заболеваниями, такими как диабет, сердечно-сосудистые заболевания и другие. На этом этапе было установлено, что эффективность вакцины в общей выборке составила 91,6 %, а среди лиц старше 60 лет – 91,8 %. Большинство нежелательных явлений были аналогичны отмеченным на 1–2-й фазе испытаний. Независимый комитет по мониторингу данных (IDMC) подтвердил, что все серьезные побочные эффекты не были связаны с вакцинацией. В настоящее время ведется дальнейший мониторинг эффективности и безопасности. Также проводится ряд клинических и пострегистрационных исследований, в том числе в зарубежных странах. Авторы подчеркивают, что необходимы дальнейшие исследования эффективности и безопасности вакцины в педиатрической популяции, у беременных и кормящих женщин, а также среди представителей неевропейских рас [27]. В настоящее время вакцина зарегистрирована в более чем 65 странах мира, ее высокая эффективность и безопасность подтверждены независимым опытом использования.

Согласно инструкции, вакцина «Гам-Ковид-Вак» предназначена для иммунопрофилактики новой коронавирусной инфекции у лиц старше 18 лет, вводится двукратно, с интервалом в 3 недели. Иммунитет формируется через 21 день после 2-й вакцинации<sup>3</sup>. Однокомпонентная вакцина Sputnik Light представляет собой первый компонент Gam-COVID-Vac (Sputnik V) (вектор на основе аденовируса 26-го серотипа) и предназначена для ревакцинации после перенесенного COVID-19, а также для формирования в сжатые сроки популяционного иммунитета за счет возможности широкого охвата населения вакцинацией, поскольку вводится однократно. В настоящее время ведутся

клинические испытания по определению эпидемиологической эффективности Sputnik Light.

Вакцина «ЭпиВакКорона», представляющая собой композицию химически синтезированных пептидных иммуногенов спайк-белка вируса SARS-CoV-2, была зарегистрирована второй на территории РФ. Согласно результатам 1–2-й фаз клинического исследования, проведенного на 86 добровольцах, иммунологическая эффективность вакцины составила 100 % [28]. В настоящее время вакцина проходит исследование 3-й фазы, предполагающей включение 3000 добровольцев. Предполагаемая дата завершения исследования – сентябрь 2021 г. [29].

20 февраля 2021 года Минздравом России зарегистрирована цельновирионная инактивированная вакцина «КовиВак», созданная на основе цельновирионного убитого вируса SARS-CoV-2 [30]. Были проведены многоэтапные клинические исследования по переносимости, безопасности и иммуногенности. В 1-й и 2-й фазе клинических исследований приняли участие 400 добровольцев, по результатам которых вакцина признана безопасной и эффективной. В настоящее время планируется проведение более масштабных исследований, 3-й фазы клинических исследований, в которые включены группы риска с различными хроническими заболеваниями, группа добровольцев старше 60 лет. В общей сложности в клинических испытаниях примут участие более 30 тысяч добровольцев.

### ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОЦЕССА ВАКЦИНАЦИИ

С 2021 года стартовала массовая вакцинация граждан Российской Федерации. Были созданы условия для масштабной прививочной кампании, включая производственные мощности и четкие алгоритмы работы прививочных пунктов. Министерством здравоохранения были разработаны стандартные операционные процедуры проведения вакцинации, определены логистические маршруты доставки вакцин в регионы страны.

На базе НМИЦ терапии и профилактической медицины был создан Федеральный дистанционный консультационный центр по вопросам вакцинации против новой коронавирусной инфекции COVID-19. В Федеральном дистанционном консультативном центре осуществляется проведение дистанционных семинаров (каждая пятница; более 1500 подключений на каждом семинаре); информирование населения по телефонам горячей линии по вопросам вакцинации против новой коронавирусной инфекции COVID-19. С целью информационно-методического сопровождения медицинских сотрудников по вопросам

<sup>3</sup>Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гам-КОВИД-Вак, Комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2. <https://roszdravnadzor.gov.ru/i/upload/files/%D0%9D%D0%BE%D0%B2%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B8/%D0%A4%D0%B0%D0%B9%D0%BB%D1%8B/28.12.2020/%D0%B8%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D0%B8%D1%8F%20%D0%BF%D0%BE%20%D0%BF%D1%80%D0%B8%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8E%20%D0%9B%D0%A1.pdf>

вакцинации против COVID-19 создан telegram-канал «Всё о вакцинации против COVID-19».

Федеральным дистанционным консультативным центром по вопросам вакцинации против новой коронавирусной инфекции COVID-19 совместно с Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения, Государственной корпорацией по атомной энергии «Росатом» были разработаны методические рекомендации «Порядок проведения вакцинации вакциной “Гам-Ковид-Вак” против COVID-19 взрослого населения». В них подробно представлены требования к организации проведения вакцинации в условиях прививочного кабинета и мобильными медицинскими бригадами. С целью оптимизации трудоемкости проведения вакцинации и увеличения пропускной способности медицинской организации с учетом кадрового состава рекомендовано руководствоваться типовыми схемами расстановки персонала и распределения действий. Так, была создана гибкая матрица расстановки персонала (схема).

На представленной схеме показано, что наибольшая пропускная способность отмечается в поликлиниках, где в процесс вакцинации вовлечены три врача, одна медсестра (в прививочном кабинете) и медицинский регистратор. Такая комбинация позволяет провакцинировать 180 человек за смену.

20.02.2021 вышла уже вторая версия, в которой учли требования Роспотребнадзора и совместно со специалистами Росатома разместили «лучшие практики» по повышению пропускной способности пунктов вакцинации.

На примере нескольких пунктов вакцинации сотрудники ФГБУ «НМИЦ ТПМ» совместно с сотрудниками Росатома провели наблюдение за процессом

и выработали ряд организационных решений, позволяющих сэкономить время врача и медсестры. Так, первоначально на осмотр пациента уходило 18 минут. С применением принципов бережливого производства время сократилось до 6 минут. Время, которое тратила медицинская сестра для вакцинации, сократилось с 9 до 2 минут. Это стало возможным благодаря перераспределению обязанностей в команде и введению функций регистратора, который взял на себя обязанности по работе с документами и введению данных в соответствующие электронные системы учета.

Совместно с Роспотребнадзором были детально проработаны требования по уборке и дезинфекции помещений, разработаны необходимые памятки и типовой распорядок рабочего дня.

Оперативно были созданы пилотные пункты вакцинации по предложенным схемам расстановки персонала, которые на практике подтвердили расчетную пропускную способность.

Осуществляется постоянный контроль алгоритма проведения и качества проведения вакцинации. Каждый вторник в Министерстве здравоохранения проходят селекторные совещания с региональными департаментами здравоохранения, на которых оперативно решаются проблемы и вырабатываются алгоритмы широкого охвата населения РФ процессом вакцинации. Работает горячая линия, которая в круглосуточном режиме отвечает на вопросы населения по вакцинации. Вакцинация идет полным ходом!

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is no conflict of interests.

Количество работников, чел.	Регистратор (можно без мед. образования)	Врач (фельдшер), чел.	Медсестра, чел.	Регистратор (можно без мед. образования)	Пропускная способность по нормативу		
					чел./час	чел./см.	чел./сут
1		100%			5	30	60
2	20%	100%			6	36	72
3	33%	100%	67%		10	60	120
4	50%	75%	100%		15	90	180
5	67%	100%	67%	67%	20	120	240
6	100%	100%	100%	100%	30	180	360

Примечание: 1) рабочая смена 6 часов; 2) 100% – загрузка одного работника. Note: 1) working shift of 6 hours; 2) 100% – loading of one employee.

**Схема. Матрица расстановки персонала**  
**Scheme. Personnel placement matrix**

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

### ВКЛАД АВТОРОВ

**М.А. Мурашко** – разработка концепции работы, окончательное редактирование и утверждение публикуемой версии рукописи.

**О.М. Драпкина** – анализ материала, редактирование, написание рукописи, принятие на себя ответственности за все аспекты работы.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Plotkin S. History of vaccination. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014; 111(34): 12283–12287. <https://doi.org/10.1073/pnas.1400472111> PMID: 25136134
- WHO. [https://www.who.int/health-topics/vaccines-and-immunization#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/vaccines-and-immunization#tab=tab_1) (accessed 04.07.2021).
- Thanh Le T., Andreadakis Z., Kumar A., et al. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov*. 2020; 19(5): 305–306. <https://doi.org/10.1038/d41573-020-00073-5> PMID: 32273591
- WHO. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> (accessed 30.03.2020).
- Zhao J., Zhao S., Ou J., et al. COVID-19: Coronavirus Vaccine Development Updates. *Front Immunol*. 2020; 11: 602256. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.602256> PMID: 33424848
- Iversen P.L., Bavari S. Inactivated COVID-19 vaccines to make a global impact. *Lancet Infect Dis*. 2021; 21(6): 746–748. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00020-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00020-7) PMID: 33548196
- Lundstrom K. Viral Vectors in Gene Therapy. *Diseases*. 2018; 6(2): 42. <https://doi.org/10.3390/diseases6020042>
- Schiedner G., Morral N., Parks R.S., et al. Genomic DNA transfer with a high-capacity adenovirus vector results in improved in vivo gene expression and decreased toxicity. *Nat. Genet*. 1998; 18: 180–183. <https://doi.org/10.1038/ng0298-180>
- Wise J. Covid-19: New data on Oxford AstraZeneca vaccine backs 12 week dosing interval *BMJ* 2021; 372: n326. <https://doi.org/10.1136/bmj.n326>
- He Q., Mao Q., An Ch., et al. Heterologous prime-boost: breaking the protective immune response bottleneck of COVID-19 vaccine candidates, *Emerging Microbes & Infections*. 2021; 10(1): 629–637. <https://doi.org/10.1080/22221751.2021.1902245>
- Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Zubkova O.V., et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous primeboost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet*. 2020; 396(10255): 887–897. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31866-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31866-3)
- Kwak H., Honig H., Kaufmann H.L. Poxviruses as vectors for cancer immunotherapy. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel*. 2003; 6(2): 161–168. PMID: 12669450
- Hussein Y. Naim. Measles virus. A pathogen, vaccine, and a vector. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2015; 11(1): 21–26. <https://doi.org/10.4161/hv.34298>
- WHO recommendation Moderna COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified). <https://extranet.who.int/pqweb/vaccines/covid-19-mrna-vaccine-nucleoside-modified> (accessed 04.07.2021).
- Tang D.C., DeVit M., Johnston S.A. Genetic immunization is a simple method for eliciting an immune response. *Nature*. 1992; 356: 152–154. <https://doi.org/10.1038/356152a0>
- Ulmer J.B., Donnelly J.J., Parker S.E., et al. Heterologous protection against influenza by injection of DNA encoding a viral protein. *Science*. 1993; 259: 1745–1749. <https://doi.org/10.1126/science.8456302>
- Wang B., Agadjanyan M.G., Srikantan V., et al. Molecular cloning, expression, and biological characterization of an HTLV-II envelope glycoprotein: HIV-1 expression is permissive for HTLV-II-induced cell fusion. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1993; 9: 849–860. <https://doi.org/10.1089/aid.1993.9.849>
- Fynan E.F., Webster R.G., Fuller D.H., et al. DNA vaccines: protective immunizations by parenteral, mucosal, and gene-gun inoculations. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993; 90: 11478–11482. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.24.11478>
- Ferraro B., Morrow M.P., Hutnick N.A., et al. Clinical applications of DNA vaccines: current progress. *Clin Infect Dis*. 2011; 53(3): 296–302. <https://doi.org/10.1093/cid/cir334>

**Financial support.** The study was not sponsored (own resources).

### AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Mikhail A. Murashko** – development of the concept of the work, final editing and approval of the published version of the manuscript.

**Oksana M. Drapkina** – analysis of the material, editing, writing a manuscript, taking responsibility for all aspects of the work.

- Plotkin S. History of vaccination. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014; 111(34): 12283–12287. <https://doi.org/10.1073/pnas.1400472111> PMID: 25136134
- WHO. [https://www.who.int/health-topics/vaccines-and-immunization#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/vaccines-and-immunization#tab=tab_1) (accessed 04.07.2021).
- Thanh Le T., Andreadakis Z., Kumar A., et al. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov*. 2020; 19(5): 305–306. <https://doi.org/10.1038/d41573-020-00073-5> PMID: 32273591
- WHO. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> (accessed 30.03.2020).
- Zhao J., Zhao S., Ou J., et al. COVID-19: Coronavirus Vaccine Development Updates. *Front Immunol*. 2020; 11: 602256. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.602256> PMID: 33424848
- Iversen P.L., Bavari S. Inactivated COVID-19 vaccines to make a global impact. *Lancet Infect Dis*. 2021; 21(6): 746–748. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00020-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00020-7) PMID: 33548196
- Lundstrom K. Viral Vectors in Gene Therapy. *Diseases*. 2018; 6(2): 42. <https://doi.org/10.3390/diseases6020042>
- Schiedner G., Morral N., Parks R.S., et al. Genomic DNA transfer with a high-capacity adenovirus vector results in improved in vivo gene expression and decreased toxicity. *Nat. Genet*. 1998; 18: 180–183. <https://doi.org/10.1038/ng0298-180>
- Wise J. Covid-19: New data on Oxford AstraZeneca vaccine backs 12 week dosing interval *BMJ* 2021; 372: n326. <https://doi.org/10.1136/bmj.n326>
- He Q., Mao Q., An Ch., et al. Heterologous prime-boost: breaking the protective immune response bottleneck of COVID-19 vaccine candidates, *Emerging Microbes & Infections*. 2021; 10(1): 629–637. <https://doi.org/10.1080/22221751.2021.1902245>
- Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Zubkova O.V., et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous primeboost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet*. 2020; 396(10255): 887–897. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31866-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31866-3)
- Kwak H., Honig H., Kaufmann H.L. Poxviruses as vectors for cancer immunotherapy. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel*. 2003; 6(2): 161–168. PMID: 12669450
- Hussein Y. Naim. Measles virus. A pathogen, vaccine, and a vector. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2015; 11(1): 21–26. <https://doi.org/10.4161/hv.34298>
- WHO recommendation Moderna COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified). <https://extranet.who.int/pqweb/vaccines/covid-19-mrna-vaccine-nucleoside-modified> (accessed 04.07.2021).
- Tang D.C., DeVit M., Johnston S.A. Genetic immunization is a simple method for eliciting an immune response. *Nature*. 1992; 356: 152–154. <https://doi.org/10.1038/356152a0>
- Ulmer J.B., Donnelly J.J., Parker S.E., et al. Heterologous protection against influenza by injection of DNA encoding a viral protein. *Science*. 1993; 259: 1745–1749. <https://doi.org/10.1126/science.8456302>
- Wang B., Agadjanyan M.G., Srikantan V., et al. Molecular cloning, expression, and biological characterization of an HTLV-II envelope glycoprotein: HIV-1 expression is permissive for HTLV-II-induced cell fusion. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1993; 9: 849–860. <https://doi.org/10.1089/aid.1993.9.849>
- Fynan E.F., Webster R.G., Fuller D.H., et al. DNA vaccines: protective immunizations by parenteral, mucosal, and gene-gun inoculations. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993; 90: 11478–11482. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.24.11478>
- Ferraro B., Morrow M.P., Hutnick N.A., et al. Clinical applications of DNA vaccines: current progress. *Clin Infect Dis*. 2011; 53(3): 296–302. <https://doi.org/10.1093/cid/cir334>

- 20 Clinical trials arena. <https://www.clinicaltrialsarena.com/analysis/coronavirus-mers-cov-drugs/> (accessed 04.07.2021).
- 21 Okino M., Mohri H. Effects of a high-voltage electrical impulse and an anticancer drug on in vivo growing tumors. *Jpn J Cancer Res.* 1987; 78: 1319–1321. PMID: 2448275
- 22 Titomirov A.V., Sukharev S., Kistanova E. In vivo electroporation and stable transformation of skin cells of newborn mice by plasmid DNA. *Biochim Biophys Acta.* 1991; 1088: 131–134. [https://doi.org/10.1016/0167-4781\(91\)90162-F](https://doi.org/10.1016/0167-4781(91)90162-F)
- 23 Hirao L.A., Wu L., Khan A.S., et al. Combined effects of IL-12 and electroporation enhances the potency of DNA vaccination in macaques. *Vaccine.* 2008; 26(25): 3112–3120. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.02.036>
- 24 Top D., Barry C., Racine T., et al. Enhanced fusion pore expansion mediated by the trans-acting Endodomain of the reovirus FAST proteins. *PLoS Pathog.* 2009; 5(3): e1000331. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000331>
- 25 Hulswit R. J. G., de Haan C. A. M., Bosch B.-J. Coronavirus Spike Protein and Tropism Changes. *Advances in Virus Research.* 2016; 29–57. <https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2016.08.004>
- 26 Zhao J., Zhao S., Ou J., et al. COVID-19: Coronavirus Vaccine Development Updates. *Front Immunol.* 2020; 11: 602256. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.602256> PMID: 33424848
- 27 Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Shcheblyakov D.V., et al. Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet.* 2021; 397(10275): 671–681. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8) PMID: 33545094
- 28 Рыжиков А.Б., Рыжиков Е.А., Богрянцева М.П. и др. Простое слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование безопасности, реактогенности и иммуногенности вакцины «ЭпиВакКорона» для профилактики COVID-19 на добровольцах в возрасте 18–60 лет (фаза I–II). *Инфекция и иммунитет.* 2021; 11(2): 283–296. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-ASB-1699>
- 29 Study of the Tolerability, Safety, Immunogenicity and Preventive Efficacy of the EpiV-acCorona Vaccine for the Prevention of COVID-19. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04780035?term=vaccine&cond=Covid19&draw=2> (accessed 04.07.2021).
- 30 Государственный реестр лекарственных средств. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=71035dbe-6178-42c0-8d36-aa54e546a65b&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=71035dbe-6178-42c0-8d36-aa54e546a65b&t=) (дата обращения: 04.07.2021).
- 20 Clinical trials arena. <https://www.clinicaltrialsarena.com/analysis/coronavirus-mers-cov-drugs/> (accessed 04.07.2021).
- 21 Okino M., Mohri H. Effects of a high-voltage electrical impulse and an anticancer drug on in vivo growing tumors. *Jpn J Cancer Res.* 1987; 78: 1319–1321. PMID: 2448275
- 22 Titomirov A.V., Sukharev S., Kistanova E. In vivo electroporation and stable transformation of skin cells of newborn mice by plasmid DNA. *Biochim Biophys Acta.* 1991; 1088: 131–134. [https://doi.org/10.1016/0167-4781\(91\)90162-F](https://doi.org/10.1016/0167-4781(91)90162-F)
- 23 Hirao L.A., Wu L., Khan A.S., et al. Combined effects of IL-12 and electroporation enhances the potency of DNA vaccination in macaques. *Vaccine.* 2008; 26(25): 3112–3120. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.02.036>
- 24 Top D., Barry C., Racine T., et al. Enhanced fusion pore expansion mediated by the trans-acting Endodomain of the reovirus FAST proteins. *PLoS Pathog.* 2009; 5(3): e1000331. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000331>
- 25 Hulswit R. J. G., de Haan C. A. M., Bosch B.-J. Coronavirus Spike Protein and Tropism Changes. *Advances in Virus Research.* 2016; 29–57. <https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2016.08.004>
- 26 Zhao J., Zhao S., Ou J., et al. COVID-19: Coronavirus Vaccine Development Updates. *Front Immunol.* 2020; 11: 602256. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.602256> PMID: 33424848
- 27 Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Shcheblyakov D.V., et al. Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet.* 2021; 397(10275): 671–681. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8) PMID: 33545094
- 28 Ryzhikov A. B., Ryzhikov E. A., Bogryantseva M. P., et al. A simple blind placebo-controlled randomized trial of the safety, reactogenicity and immunogenicity of the EpiVacCorona vaccine for the prevention of COVID-19 on volunteers aged 18–60 years (phase I and II). *Infection and immunity.* 2021; 11(2): 283–296 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/2220-7619-ASB-1699>
- 29 Study of the Tolerability, Safety, Immunogenicity and Preventive Efficacy of the EpiV-acCorona Vaccine for the Prevention of COVID-19. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04780035?term=vaccine&cond=Covid19&draw=2> (accessed 04.07.2021).
- 30 The State Register of Medicines (in Russian). [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=71035dbe-6178-42c0-8d36-aa54e546a65b&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=71035dbe-6178-42c0-8d36-aa54e546a65b&t=) (accessed 04.07.2021)

## Информация об авторах

**Мурашко Михаил Альбертович** – д-р. мед. наук, профессор, министр здравоохранения РФ.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4426-0088>

**Драпкина Оксана Михайловна** – д-р. мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>

## Information about the authors

**Mikhail A. Murashko** – Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Minister of Health of the Russian Federation.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4426-0088>

**Oksana M. Drapkina** – Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Science, Director of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>