

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ РНК-ВАКЦИН: ЧТО ИЗВЕСТНО НА СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ

Благов А.В., Букаева А.А., Макаров В.В., Бочкаева З.В.

ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» ФМБА России, Москва, Россия

**Резюме.** Разработку РНК-вакцин от COVID-19, затребовавшую всего несколько месяцев на все фазы клинических испытаний и регистрационные процедуры и увенчавшуюся успешным выводом на рынок, можно назвать одним из главных прорывов фармакологии за последний год. Несмотря на все кажущиеся на первый взгляд неоспоримыми преимущества, с момента открытия в 1993 г. до прошлого года ни одна из разрабатываемых РНК-вакцин не вышла к III фазе клинических испытаний.

Считается, что первый опыт успешного использования вакцин на основе мРНК был еще в 90-х годах прошлого века, когда было обнаружено, что вакцинирование мышей липосомами с мРНК, кодирующей антиген, инициировало формирование иммунного ответа у животных. Однако в те годы метод не нашел применения по причине токсичности используемых липидов. В последующем было предпринято большое количество попыток разработки вакцин от других вирусных инфекций, включая вирус Зика, вирус денге, вирус Эбола, цитомегаловирус, вирус гриппа и т.д. Несмотря на важность профилактики этих заболеваний, разработка вакцинного препарата является довольно длительным процессом, не всегда увенчивающимся успехом. Однако пандемия COVID-19 стала большим стимулом для ускорения процесса разработки мРНК-вакцин.

На момент написания обзора в мире зарегистрированы только две вакцины на основе мРНК, обе для профилактики COVID-19 – BNT162b2 и мРНК-1273. Их эффективность и безопасность продолжают активно изучать до сих пор. Более того, не прошло и года с начала пандемии, как появились новые штаммы коронавируса SARS-CoV-2, эффективность вакцин против которых оказалась ниже, чем против референсного варианта патогена. Учитывая, что в мире с большой скоростью распространяются три новых штамма SARS-CoV-2: «британский», «африканский» и «бразильский», уже известны результаты первых оценок эффективности препаратов против них. Как и предполагалось, основываясь на мутациях этих штаммов, вакцины BNT162b2 и мРНК-1273 сохраняют эффективность против «британского» штамма, однако их защитные свойства сильно ослаблены против «африканского».

В данном обзоре рассмотрены принцип действия и способ доставки в клетки молекул мРНК, описаны некоторые из разработанных ранее, но не зарегистрированных РНК-вакцин и результаты, полученные при их исследовании. Кроме того, в обзоре обсуждаются актуальные на момент написания данные об эффективности и безопасности зарегистрированных для профилактики COVID-19 РНК-вакцин.

*Ключевые слова:* РНК-вакцина, пандемия, COVID-19, SARS-CoV-2, вакцина, BNT162b2, мРНК-1273, коронавирус

### Адрес для переписки:

Бочкаева Занда Владимировна  
ФГБУ «Центр стратегического планирования и  
управления медико-биологическими рисками здоровью»  
ФМБА России  
119435, Россия, Москва, ул. Погодинская, 10, стр. 1.  
Тел.: 8 (495) 540-61-74 (доб. 1134).  
E-mail: ZBochkaeva@cspmtz.ru

### Address for correspondence:

Bochkaeva Zanda V.  
Center for Strategic Planning and Management of Biomedical  
Health Risks, Federal Medical Biological Agency  
119435, Russian Federation, Moscow, Pogodinskaya str.,  
10, bldg 1.  
Phone: 7 (495) 540-61-74 (acc. 1134).  
E-mail: ZBochkaeva@cspmtz.ru

### Образец цитирования:

А.В. Благов, А.А. Букаева, В.В. Макаров, З.В. Бочкаева  
«Эффективность и безопасность РНК-вакцин:  
что известно на сегодняшний день» // Медицинская  
иммунология, 2021. Т. 23, № 5. С. 1017-1030.  
doi: 10.15789/1563-0625-SAE-2320

© Благов А.В. и соавт., 2021

### For citation:

A.V. Blagov, A.A. Bukaeva, V.V. Makarov, Z.V. Bochkaeva  
“Safety and efficacy of RNA vaccines: State of the art”,  
Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya,  
2021, Vol. 23, no. 5, pp. 1017-1030.  
doi: 10.15789/1563-0625-SAE-2320

DOI: 10.15789/1563-0625-SAE-2320

## SAFETY AND EFFICACY OF RNA VACCINES: STATE OF THE ART

Blagov A.V., Bukaeva A.A., Makarov V.V., Bochkaeva Z.V.

Center for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks, Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** This review describes principles of action and the method of delivery of mRNA molecules into cells, as well as some of developed RNA vaccines and the results obtained in their study, though they have not been authorized for use yet. In addition, the review discusses efficacy and safety proved for RNA vaccines registered for COVID-19 prevention at the time of writing. The development, clinical trials and market launch of RNA vaccines for mass immunization in a few months can be considered one of the major breakthroughs in pharmacology over the past year. Despite of all seemingly indisputable advantages, none of RNA vaccines had reached Phase III of clinical trials since the moment of its discovery in 1993 until last year. The first experience of the successful use of mRNA vaccines was back in the 90s of the last century, when vaccination of mice with liposomes encoding an antigen-encoding mRNA was found to initiate specific immune response in mice. However, in these years, the method did not find application, due to the toxicity of lipids used. Subsequently, a large number of attempts have been made to develop vaccines against other viral infections, including Zika virus, Dengue virus, Ebola virus, cytomegalovirus, influenza virus and others. Despite the importance for preventing the spread of these diseases, the development of a vaccine preparation is a rather lengthy process, and final success is not guaranteed. However, the COVID-19 pandemic has become speeded the development of mRNA vaccines up.

At the time of writing the review, two mRNA-based vaccines have been registered only in the world, both, BNT162b2 and mRNA-1273, were against COVID-19. Their effectiveness and safety are still actively studied. Moreover, it took less than a year for new strains of SARS-CoV-2 to appear, and the efficiency of vaccines against them was found to be lower than against the reference pathogen variant. Considering that the three new strains of SARS-CoV-2, “British”, “African” and “Brazilian”, are rapidly spreading in the world, the first results of efficiency evaluation of vaccines against them have already been published. One may expect that, considering mutations in these strains, the BNT162b2 and mRNA-1273 vaccines will remain effective against the “British” strain, but their protective properties are greatly weakened against the “African” variant.

*Keywords:* RNA vaccine, pandemic, COVID-19, SARS-CoV-2, vaccine, BNT162b2, mRNA-1273, coronavirus

### Введение

Иммунизация на данный момент считается одной из самых эффективных мер по контролю и профилактике инфекционных заболеваний. При разработке вакцин очень важны не только эффективность и безопасность, но и простота производства и способ транспортировки до пункта вакцинации, так как именно от них зависят доступность профилактического препарата населению и скорость формирования популяционного иммунитета.

В 1993 году впервые вышла публикация об успешном опыте стимуляции клеточного иммунитета у мышей при помощи вакцинирования липосомами с молекулами мРНК, кодирующими нуклеопротеины вируса гриппа. Эксперименты показали эффективность использования мРНК для стимуляции иммунного ответа на закодированный в ней антиген, но липиды, использованные для доставки молекул РНК в клетки, были слишком токсичны для применения на лю-

дах [22]. Проблема доставки была главным «камнем преткновения» в развитии генной терапии: молекулы нуклеиновых кислот, особенно РНК, быстро разрушаются нуклеазами в биологических жидкостях и, будучи заряженными, сами не способны проникать в клетки сквозь фосфолипидный бислой клеточной мембраны [16, 45]. В связи с этим разработка РНК-вакцин была на некоторое время приостановлена, пока не было показано успешное использование липидных наночастиц (ЛНЧ). Липидные наночастицы представляют собой синтетический аналог клеточной мембраны. Сначала их использовали для решения проблемы доставки и биодоступности малорастворимых терапевтических молекул, позднее с их помощью научились доставлять малые интерферирующие РНК, а затем и более крупные молекулы РНК [40]. Используемые на сегодняшний день ЛНЧ представляют собой смесь липидов, включающую положительно заряженные и полиэтиленгликоль (ПЭГ)-содержащие липиды, которые в определенных условиях при смешивании

с молекулами нуклеиновых кислот собираются в систему ЛНЧ, содержащих олигонуклеотиды (рис. 1, см. 2-ю стр. обложки). При попадании в биологическую жидкость наночастицы защищают нуклеиновые кислоты от деградации и доставляют их непосредственно в клетки, поскольку способны сливаться с клеточной мембраной, высвобождая содержимое в цитоплазму [11].

Как и для любой вакцины, основной целью вакцинации мРНК является создание длительного защитного иммунитета против патогена, что достигается при помощи экспрессии антигена с мРНК, которая при попадании в клетку распознается и считывается клеточным трансляционным аппаратом. Использование РНК, а не ДНК, для вакцинирования сильно упрощает и ускоряет процесс синтеза антигена: поскольку транскрипция ДНК возбудителя не требуется, синтез белка начинается сразу, как только мРНК попадает в клетку. Важным преимуществом является также то, что РНК-вакцины не требуют адьюванта: фрагмент РНК вирусного генома, содержащий консервативные патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (ПАМП), при попадании в цитоплазму распознается паттерн-распознающими рецепторами (ППР) как эндосомальными (толл-подобные рецепторы, ТПР) так и цитоплазматическими (РНК-активируемые протеинкиназы, хеликаза MDA5, белок RIG-I, 2'-5'-олигоденилатсинтаза и др.), что индуцирует синтез провоспалительных цитокинов и хемокинов [3, 20] (рис. 2, см. 3-ю стр. обложки). Провоспалительные факторы, помимо других эффектов, активируют клетки иммунной системы, включая дендритные, трансформируя их в антигенпрезентирующие клетки, которые представляют пептиды антигена, кодируемого мРНК-вакциной, на своей поверхности в соединении с молекулами главного комплекса гистосовместимости, стимулируя адаптивный иммунный ответ. Таким образом, РНК, вызывая врожденный иммунный ответ и иницируя провоспалительное состояние, выполняет также функцию естественного адьюванта [14, 34, 39].

**РНК-вакцины: состояние проблемы до пандемии COVID-19**

**Традиционные и самореплицирующиеся РНК-вакцины**

Вакцины на основе мРНК относятся к генным вакцинам, к которым также можно отнести плазмидные ДНК-вакцины и более широко известные векторные вакцины. Главным отличием генных вакцин является то, что антиген не представлен нативным или рекомбинантным белком, а закодирован в гене. Это создает преимущество по сравнению с белковыми и инактивированными вакцинами, поскольку позволяет получить

большее количество антигена за счет многократной трансляции белка с одной молекулы мРНК [23]. Однако при разработке РНК-вакцин следует учитывать нестабильность молекул РНК и необходимость распознавания их трансляционным аппаратом клеток человека. Для этого РНК патогена модифицируют: в качестве изменений структуры РНК на концевые участки молекулы добавляют 5'-кэп и 3'-полиадениловый «хвост», также вводят нетранслируемые области, оптимизируют кодоны и модифицируют нуклеозиды [5, 21, 23, 37].

Существует два типа мРНК-вакцин: традиционная и самореплицирующаяся (ср-мРНК). В первом случае трансляция белка идет только с матрицы исходной мРНК, во втором — в последовательность мРНК добавляют участок генома альфавируса, кодирующий неструктурные белки, которые позволяют исходной мРНК самореплицироваться (рис. 2, см. 3-ю стр. обложки). Таким образом, из исходной молекулы РНК образуется много промежуточных РНК, с которых экспрессируется иммуногенный белок, что позволяет получить большее количество антигена и, соответственно, вызвать более сильный иммунный ответ. С другой стороны, дополнительно экспрессирующиеся белки альфавируса могут стать причиной неспецифического усиления воспалительного ответа, что может привести к росту побочных реакций на введение вакцины [37].

**Плюсы и минусы РНК-вакцин**

Главным преимуществом РНК-вакцин является скорость их разработки и производства. Матричную РНК легко получить, если известна последовательность гена, кодирующего антиген: по матрице ДНК путем транскрипции *in vitro* синтезируют мРНК и с помощью ДНКаз очищают ее от использованной дезоксирибонуклеиновой кислоты [37]. Хотя основным путем производства плазмидной ДНК на сегодняшний день является наработка плазмид в бактериальной культуре *E. coli*, появляются новые эффективные методы бесклеточного синтеза кольцевой ДНК [47]. Минимизация использования живых бактериальных культур и вирусов в производстве вакцин позволяет снизить риски контаминации и сделать производство еще более быстрым и безопасным [37].

Дополнительным преимуществом РНК-вакцин в сравнении с некоторыми другими типами вакцин (например субъединичными и инактивированными) является их способность активировать цитотоксический иммунный ответ, который отвечает за разрушение инфицированных вирусом клеток. В таких вакцинах критически важными этапами являются доставка генов внутрь клеток и их экспрессия, в случае неправильного функционирования данных процессов презен-

тация антигена Т-лимфоцитам не происходит и, как следствие, не развивается Т-клеточный адаптивный иммунный ответ.

Нестабильность РНК является следствием иммуногенности: как было сказано выше, мРНК патогена распознается внутриклеточными ПРР, рецепторами врожденного иммунитета, нормальной функцией которых является защита от внутриклеточных патогенов [29]. Однако дополнительная стимуляция может являться как недостатком из-за описанной выше опасности деградации молекулы и развития слишком сильной воспалительной реакции [32], так и преимуществом по причине того, что непосредственно мРНК может выполнять роль адьюванта и усиливать иммунный ответ на введение вакцины [29]. Нестабильность РНК отражается также на условиях хранения мРНК-вакцин (от  $-80^{\circ}\text{C}$  до  $-20^{\circ}\text{C}$ ), что существенно усложняет транспортировку ввиду необходимости поддержания условий холодовой цепи [37], хотя применение липидных наночастиц позволяет повысить термостабильность мРНК-вакцин, что, возможно, смягчит требования по хранению и транспортировке мРНК-вакцин [8].

На сегодняшний день мРНК можно рассматривать в качестве удобной универсальной платформы для быстрой разработки вакцин против разных патогенов. Новые вакцины могут отличаться только последовательностью целевого антигена, а состав, схема производства и способ введения могут оставаться прежними. Отсутствие живого вируса в составе препарата также делает мРНК-вакцины безопасными ввиду отсутствия риска интеграции генетического материала возбудителя в геном клетки и длительной персистенции антигена [37].

#### **Примеры РНК-вакцин, разработанных до пандемии COVID-19**

Вакцины на основе мРНК приобрели широкую известность во время пандемии COVID-19 из-за необходимости быстрого создания профилактического средства в условиях роста численности инфицированных SARS-CoV-2. Тем не менее разработки мРНК-вакцин против различных патогенов велись еще задолго до наступления текущей пандемии. И, несмотря на то, что большая часть данных разработок находится на стадии испытаний на животных моделях, есть несколько вакцин, для которых были инициированы или даже проведены первые испытания на людях (табл. 1). Так, вакцины от вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), гриппа, респираторного синцитиального вируса (РСВ) и бешенства прошли первую фазу клинических испытаний, а для вакцины от цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции уже был объявлен набор добровольцев на вторую

фазу клинических исследований [26]. Для вакцин от РСВ, ЦМВ и бешенства был показан сильный гуморальный ответ [1, 2, 19, 26], кроме того, для вакцин против ЦМВ и ВИЧ также наблюдали усиленный  $\text{CD4}^+$  и  $\text{CD8}^+$ Т-клеточный ответ [17, 19, 22, 30]. Практически во всех случаях наблюдали высокую эффективность РНК-вакцин: к примеру, для вакцины от гриппа эффективность составила от 78% до 87% [7, 31, 46, 54], для вакцины от бешенства – 100% (табл. 1) [1]. Однако для получения окончательно достоверных результатов по эффективности требуется проведение второй и третьей фаз клинических испытаний на более крупных выборках пациентов. Стоит отметить, что ни в одном из случаев тяжелые побочные эффекты выявлены не были, за исключением повышенной реактогенности вакцины от бешенства при введении увеличенной дозы [1]. В данной ситуации, возможно, целесообразным является применение самореплицирующихся РНК-вакцин, что позволит достичь тех же результатов по экспрессии целевого антигена при введении существенно меньшего количества РНК.

Интересно, что использование не упакованных в липидную оболочку мРНК в составе вакцины не приводит к возникновению побочных эффектов, что, вероятно, связано со специфическими модификациями, которым подвергаются молекулы РНК для эффективной доставки. Тем не менее на сегодняшний день оптимальным способом доставки РНК считается ее упаковка в наночастицы, поскольку инкапсуляция в липидную оболочку наиболее эффективно повышает стабильность нуклеиновой кислоты. При недостаточном иммунном ответе возможным решением является применение бустерной вакцинации, что было показано в исследовании на животных вакцины от вируса Конго-крымской геморрагической лихорадки (ВККГЛ) [15]. Доминирование же определенных ветвей иммунитета, возможно, связано либо с преобладающим типом иммунного ответа на конкретный патоген (например лейшмании являются внутриклеточными паразитами и поэтому вызывают преимущественно клеточный иммунный ответ [13]), либо с репертуаром рецепторов и антител, которые связываются с эпитопами, закодированными во вводимой мРНК (например вакцина от лихорадки денге была создана на основе последовательностей, кодирующих иммунодоминантные  $\text{CD8}^+$ Т-клеточные эпитопы [35, 48, 52]).

Уже на основе представленных данных было понятно, что вакцины на основе мРНК имеют высокие перспективы занять устойчивую нишу

на рынке иммунологических препаратов, если следующие фазы испытаний окажутся столь же успешными, как и исследования на животных и клеточных культурах. Как видно из таблицы 1, эффективность вакцин составляет от 50% до 100%, побочные эффекты, выявленные в I фазе клинических исследований, были легкой и средней тяжести и сопоставимы с побочными эффектами для вакцин на основе других платформ против данных заболеваний. В то же время стоит внимательно подходить к подбору дозы препарата, что было продемонстрировано на примере повышенной реактогенности вакцины от бешенства, связанной, вероятно, с увеличенным количеством мРНК, которая является сильным иммуногенным фактором.

эффектами для вакцин на основе других платформ против данных заболеваний. В то же время стоит внимательно подходить к подбору дозы препарата, что было продемонстрировано на примере повышенной реактогенности вакцины от бешенства, связанной, вероятно, с увеличенным количеством мРНК, которая является сильным иммуногенным фактором.

**ТАБЛИЦА 1. мРНК-ВАКЦИНЫ, РАЗРАБОТАННЫЕ ПРОТИВ РАЗНЫХ ПАТОГЕНОВ В ПЕРИОД ДО ПАНДЕМИИ COVID-19**  
TABLE 1. mRNA VACCINES DEVELOPED BEFORE COVID-19 PANDEMIC

Патоген Pathogen	Платформа доставки Platform	Иммунный ответ Immune response	Эффективность Efficacy	Побочные эффекты Side effect	Тип исследования Type of trial
ВККГЛ* ССНФV*	мРНК mRNA	IgG CD4 <sup>+</sup> T-лимфоциты CD8 <sup>+</sup> T-лимфоциты IgG CD4 <sup>+</sup> T lymphocytes CD8 <sup>+</sup> T lymphocytes	100% при бустерной вакцинации, 50% при однократном введении 100% after booster dose, 50% after single dose	Нет данных Data not available	Исследования на животных [15] Preclinical studies [15]
Вирус Зика Zika virus	Липидные наночастицы Lipid nanoparticles	Общий IgG Нейтрализующие антитела CD4 <sup>+</sup> T-лимфоциты IgG, including neutralizing antibodies CD4 <sup>+</sup> T lymphocytes	100% для мышей, 80% – для макак-резусов 100% in mice 80% in rhesus macaque monkeys	Нет данных Data not available	Исследования на животных [28] Preclinical studies [28]
Вирус денге Dengue virus	Липидные наночастицы Lipid nanoparticles	CD8 <sup>+</sup> T-лимфоциты CD8 <sup>+</sup> T lymphocytes	72%	Нет данных Data not available	Исследования на животных [35, 48, 52] Preclinical studies [35, 48, 52]
		IgG Нейтрализующие антитела CD4 <sup>+</sup> T-лимфоциты CD8 <sup>+</sup> T-лимфоциты IgG, including neutralizing antibodies CD4 <sup>+</sup> T lymphocytes CD8 <sup>+</sup> T lymphocytes	100%		
		IgG Нейтрализующие антитела CD4 <sup>+</sup> T-лимфоциты CD8 <sup>+</sup> T-лимфоциты IgG, including neutralizing antibodies CD4 <sup>+</sup> T lymphocytes CD8 <sup>+</sup> T lymphocytes	Нет данных Data not available		
Вирус Эбола Ebola virus	Липидные наночастицы Lipid nanoparticles	IgG Нейтрализующие антитела IgG, including neutralizing antibodies	100%	Нет данных Data not available	Исследования на животных [25] Preclinical studies [25]

Таблица 1 (продолжение)  
Table 1 (continued)

Патоген Pathogen	Платформа доставки Platform	Иммунный ответ Immune response	Эффективность Efficacy	Побочные эффекты Side effect	Тип исследования Type of trial
ВИЧ** HIV**	мРНК mRNA	CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоциты CD8 <sup>+</sup> Т-лимфоциты CD4 <sup>+</sup> T lymphocytes CD8 <sup>+</sup> T lymphocytes	Нет данных Data not available	Нет данных Data not available	Исследования на клетках и на животных [17] Preclinical studies [17]
		CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоциты CD8 <sup>+</sup> Т-лимфоциты CD4 <sup>+</sup> T lymphocytes CD8 <sup>+</sup> T lymphocytes	Нет данных Data not available	Легкой степени тяжести Mild side effects	Фаза I клинических испытаний [22] Phase I of clinical trials [22]
	Липидные наночастицы Lipid nanoparticles	IgG Нейтрализующие антитела IgG, including neutralizing antibodies	Нет данных Data not available	Нет данных Data not available	Исследования на животных [30] Preclinical studies [30]
Вирус гриппа Influenza virus	ср-мРНК self-replicating mRNA	CD8 <sup>+</sup> Т-лимфоциты CD8 <sup>+</sup> T lymphocytes	Нет данных Data not available	Нет данных Data not available	Исследования на животных [46] Preclinical studies [46]
	Липидные наночастицы Lipid nanoparticles	IgG CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоциты IgG CD4 <sup>+</sup> T lymphocytes	Нет данных Data not available	Нет данных Data not available	Исследования на животных [31] Preclinical studies [31]
	Липидные наночастицы Lipid nanoparticles	IgG Нейтрализующие антитела CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоциты CD8 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (в доклинических исследованиях) IgG, including neutralizing antibodies CD4 <sup>+</sup> T lymphocytes CD8 <sup>+</sup> T lymphocytes (in preclinical studies)	От 78% до 87% в клинических исследованиях From 78% to 87% in phase I of clinical trial	Боль в месте инъекции, миалгия, головная боль, усталость и симптомы озноба / простуды, эритема Pain after injection, myalgia, headache, tiredness, chills and flu-like symptoms, erythema	Исследования на животных и фаза I клинических испытаний [7] Preclinical studies and phase I of clinical trial [7]
	Липидные наночастицы, конъюгированные маннозой Mannose-conjugated lipid nanoparticles	IgG CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (Th1) IgG CD4 <sup>+</sup> T lymphocytes (Th1)	100%	Нет данных Data not available	Исследования на животных [54] Preclinical studies [54]

Таблица 1 (окончание)  
Table 1 (continued)

Патоген Pathogen	Платформа доставки Platform	Иммунный ответ Immune response	Эффективность Efficacy	Побочные эффекты Side effect	Тип исследования Type of trial
Вирус ВЭЛ*** VEEV***	ср-мРНК self-replicating mRNA	IgG CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоциты CD8 <sup>+</sup> Т-лимфоциты IgG CD4 <sup>+</sup> T lymphocytes CD8 <sup>+</sup> T lymphocytes	100%	Нет данных Data not available	Исследования на животных [36] Preclinical studies [36]
Лейшмания Leishmaniasis	мРНК mRNA	CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (Th1) CD8 <sup>+</sup> Т-лимфоциты CD4 <sup>+</sup> T lymphocytes (Th1) CD8 <sup>+</sup> T lymphocytes	Нет данных Data not available	Нет данных Data not available	Исследования на животных [22] Preclinical studies [22]
ЦМВ**** CMV****	Липидные наночастицы Lipid nanoparticles	IgG Нейтрализующие антитела CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоциты CD8 <sup>+</sup> Т-лимфоциты IgG, including neutralizing antibodies CD4 <sup>+</sup> T lymphocytes CD8 <sup>+</sup> T lymphocytes	Нет данных Data not available	Нет данных Data not available	Исследования на животных [19] Preclinical studies [19]
ЦМВ**** CMV****	Липидные наночастицы Lipid nanoparticles	Нейтрализующие антитела Neutralizing antibodies	Нет данных Data not available	Головная боль, усталость, миалгия и озноб Headache, tiredness, myalgia and chills	Фаза I клинических испытаний [26] Phase I of clinical trial [26]
РСВ***** RSV*****	мРНК mRNA	IgG	Нет данных Data not available	Нет No	Фаза I клинических испытаний [2] Phase I of clinical trial [2]
Вирус бешенства Rabies virus	Липидные наночастицы Lipid nanoparticles	IgG Нейтрализующие антитела IgG, including neutralizing antibodies	100%	Высокая реактогенность при дозе от 5 мкг, головокружение, тахикардия High immune response after 5 µg dose	Фаза I клинических испытаний [1] Phase I of clinical trial [1]

Примечание. \* – вирус Конго-крымской геморрагической лихорадки, \*\* – вирус иммунодефицита человека, \*\*\* – вирус Венесуэльского энцефалита лошадей, \*\*\*\* – цитомегаловирус, \*\*\*\*\* – респираторный синцитиальный вирус.

Note. \*, Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus; \*\*, Human Immunodeficiency Virus; \*\*\*, Venezuelan Equine Encephalitis Virus; \*\*\*\*, Cytomegalovirus; \*\*\*\*\*, Respiratory Syncytial Virus.

### Зарегистрированные РНК-вакцины (от COVID-19)

Пандемия COVID-19 дала мощный толчок развитию РНК-вакцин. В условиях экстренной необходимости создания эффективного сред-

ства для профилактики заболевания технология получения РНК-вакцин представляется особенно перспективной, поскольку она позволяет не только быстро создать новую вакцину, но и при

необходимости относительно быстро адаптировать уже существующую вакцину к появляющимся новым вариантам вируса. Первые в мире зарегистрированные РНК-вакцины – это вакцины от коронавирусной инфекции: BNT162b2, разработанная компаниями Pfizer и BioNTech, и мРНК-1273, разработанная компанией Moderna, специализирующейся на разработке лекарственных средств на основе РНК. Рандомизированные плацебо-контролируемые клинические испытания фазы III показали, что эффективности вакцин после получения двух доз с интервалом в 21 день составляют 96% для BNT162b2 и 94,1% для мРНК-1273, причем обе вакцины показали 100%-ную эффективность в защите от тяжелого течения заболевания COVID-19 [6, 33] (табл. 2). Во второй половине ноября 2020 г. с разницей в несколько дней разработчики обеих вакцин объявили предварительные результаты III фазы клинических испытаний и позже получили разрешение Управления по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA – Food and Drug Authority) и Европейского агентства лекарственных средств (EMA – European Medicines Agency) на использование вакцин для гражданского насе-

ления в связи с чрезвычайным положением [42, 43]. В конце декабря 2020 г. вакцина BNT162b2 была добавлена Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в список лекарственных средств, допустимых для использования в условиях чрезвычайной ситуации, что означает, что вакцина прошла все необходимые проверки по безопасности и эффективности по стандартам организации. Кроме BNT162b2 в этот список в феврале 2021 г. была добавлена только вакцина ChAdOx1 [50].

#### **Безопасность вакцин BNT162b2 и мРНК-1273**

Учитывая, что известны случаи, когда SARS-CoV-2 инициировал развитие аутоиммунных заболеваний (АИЗ), были опасения, что вакцины для профилактики коронавирусной инфекции могут также спровоцировать выработку аутоантител и развитие аутоиммунной патологии [18]. Однако, согласно официальным отчетам и публикациям, несмотря на высокую реактогенность РНК и возможное влияние вируса на иммунную систему организма, связи между РНК-вакцинами и развитием АИЗ пока не обнаружено. Вакцинирование пациентов с АИЗ всегда требует тщательной оценки риска и поль-

**ТАБЛИЦА 2. СРАВНЕНИЕ ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ мРНК-ВАКЦИН**

TABLE 2. REGISTERED mRNA VACCINES AGAINST COVID-19

	<b>BNT162b2</b>	<b>мРНК-1273 mRNA-1273</b>
<b>Эффективность после 2 вакцинаций</b> Efficacy after 2 booster dose	96%	94,5%
<b>Доставка</b> Platform	<b>ЛНЧ</b> Lipid nanoparticles	<b>ЛНЧ</b> Lipid nanoparticles
<b>Антиген</b> Antigen	<b>Нуклеозид-модифицированная мРНК, кодирующая S-белок</b> mRNA of S protein with modified nucleosides	<b>мРНК, кодирующая S-белок</b> mRNA of S protein
<b>Липиды</b> Lipids	<b>Смесь липидов, включая ПЭГ-содержащие липиды и холестерин</b> Lipids, including PEG-modified lipids and cholesterol	<b>Смесь липидов, включая ПЭГ-содержащие липиды и холестерин</b> Lipids, including PEG-modified lipids and cholesterol
<b>Условия хранения</b> Storage	<b>от -80 °C до -60 °C</b> from -80 °C to -60 °C	<b>от -25 °C до -15 °C, возможно от 2 °C до 8 °C до 30 дней</b> from -25 °C to -15 °C, from +2 °C to +8 °C up to 30 days

зы в каждом конкретном случае, поэтому обычно данную группу пациентов не включают в клинические испытания новых лекарственных препаратов. Однако в фазу III клинических испытаний РНК-вакцины BNT162b2 были включены несколько пациентов с ревматоидным артритом (0,3% среди испытуемых и 0,3% в группе, получившей плацебо), и было отмечено, что заболевание не влияет на эффективность и безопасность исследуемой РНК-вакцины [33]. Что касается другой РНК-вакцины, мРНК-1273, в отчете FDA среди возможных системных побочных эффектов, вызванных вакцинацией, указано развитие ревматоидного артрита на 14-й день у людей с гипотиреозом [42]. В целом риски иммунизации РНК-вакцинами для людей с аутоиммунными заболеваниями могут быть рассмотрены, так же как и риски иммунизации другими нецельновирионными вакцинами.

Тем не менее стоит отметить, что в отчетах о клинических испытаниях описаны случаи развития аллергических реакций различной тяжести в местах введения вакцин в течение 1-2-х суток после вакцинации. Так, в исследовании вакцины BNT162b2 у порядка 6-7% испытуемых наблюдали отек и/или зуд после введения как первой, так и второй дозы вакцины [33]. Схожие по характеру и частоте возникновения побочные эффекты наблюдали и в исследовании мРНК-1273 при введении первой дозы вакцины. При этом после введения второй дозы мРНК-1273 доля испытуемых с аллергическими реакциями в местах вакцинации возросла более чем вдвое [6]. Позднее для мРНК-1273 были описаны случаи развития отложенных кожных аллергических реакций: К.Г. Blumenthal и соавторы описали 12 случаев развития бляшкообразной сыпи разной степени выраженности спустя несколько суток после введения вакцины. В биоптатах кожи из очагов аллергической реакции были обнаружены периваскулярные и перифолликулярные лимфоцитарные инфильтраты с небольшими включениями эозинофилов и тучных клеток [9]. На данный момент официальные контролируемые органы стран, где проводится массовая иммунизация, пока советуют не торопиться с вакцинацией BNT162b2 и мРНК-1273 людям с тяжелыми формами аллергий в анамнезе или имеющим опыт аллергических реакций на какую-либо другую вакцинацию.

Интересные результаты были получены при исследовании вакцины BNT162b2 на группе людей, уже переболевших COVID-19: увеличение титра антител у таких пациентов наблюдалось только после введения первой дозы вакцины, а после второй дозы титр не менялся. При этом у

не переболевших ранее испытуемых титр антител нарастал как после первой, так и после второй вакцинации. Исследователи предлагают несколько возможных объяснений такому явлению: 1) после первой вакцинации выработалось достаточное количество антител, и защитные механизмы организма предотвращают слишком сильный иммунный ответ; 2) после инфекции у переболевших выработался иммунный ответ на некоторые фосфолипиды, который был реактивирован при введении первой дозы вакцины с ЛНЧ, вследствие чего при втором введении ЛНЧ были разрушены и мРНК не была доставлена в клетки. Последнюю гипотезу начали активно развивать в связи со сходством клинических картин тяжелого течения COVID-19 и системной красной волчанки [41]: у пациентов описывают случаи венозной тромбоэмболии и формирования нейтрофильных внеклеточных ловушек (нетоза) при нормальной концентрации факторов свертывания. Возможным объяснением этого феномена может являться выработка антител к различным типам фосфолипидов (аФЛ-АТ). Подобные явления были ранее описаны для некоторых других вирусных инфекций, включая ВИЧ, гепатит С, вирус Эпштейна–Барр [44], а недавние исследования показали, что антитела к различным типам фосфолипидов образуются у более чем 50% госпитализированных пациентов с тяжелым течением COVID-19. В небольшом количестве аФЛ-АТ не приводят к развитию патогенных реакций, однако избыточное количество таких антител инициирует нетоз – антимикробный защитный механизм нейтрофилов, сопровождающийся повышением тромбообразования. Случаи нетоза были описаны у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [4, 55]. Учитывая, что до конца прошлого года ни одна широко используемая вакцина не содержала ЛНЧ, возможное формирование неспецифического иммунного ответа на фосфолипиды, применяемые для «упаковки» РНК-вакцин, требует более тщательного исследования.

#### **Эффективность вакцин BNT162b2 и мРНК-1273 против распространяющихся штаммов вируса SARS-CoV-2**

Следующим важным вопросом является эффективность существующих РНК-вакцин против наиболее распространенных циркулирующих в мире штаммов вируса SARS-CoV-2. С декабря 2020 г. и по настоящее время в мире обнаружены три новых высокотрансмиссивных варианта вируса SARS-CoV-2: так называемые британский (B.1.1.7), африканский (B.1.351) и бразильский (P.1) штаммы [10, 53]. Все три варианта харак-

**ТАБЛИЦА 3. НЕЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ РНК-ВАКЦИНЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ SARS-CoV-2, ИСПЫТЫВАЕМЫЕ НА ЛЮДЯХ [49]**

TABLE 3. mRNA VACCINES AGAINST COVID-19 STUDIED IN CLINICAL TRIALS [49]

Название Name	Фирма-разработчик Company	мРНК mRNA	Доставка Platform	Фаза клинических испытаний Phase of clinical trial
<b>CVnCoV</b>	CureVac	<b>Немодифицированная мРНК, кодирующая S-белок</b> mRNA of S protein	<b>ЛНЧ</b> Lipid nanoparticles	<b>Фаза III</b> Phase III
<b>LUNAR-COV19</b>	Arcturus/Duke-NUS	<b>мРНК, кодирующая S-белок</b> mRNA of S protein	<b>ЛНЧ</b> Lipid nanoparticles	<b>Фаза II</b> Phase II
<b>LNP-nCoVsaRNA</b>	Imperial College London	<b>Самоамплифицирующаяся РНК, кодирующая S-белок</b> Self-replicating mRNA of S protein	<b>ЛНЧ</b> Lipid nanoparticles	<b>Фаза I</b> Phase I
<b>Нет</b> No name yet	Walvax Biotech	<b>Нет информации</b> Data is not available	<b>Нет информации</b> Data is not available	<b>Фаза I</b> Phase I
<b>Нет</b> No name yet	Shulan (Hangzhou) Hospital + Center for Disease Control and Prevention of Guangxi Zhuang Autonomous Region	<b>Нет информации</b> Data is not available	<b>Нет информации</b> Data is not available	<b>Фаза I</b> Phase I
<b>ChulaCov19</b>	Chulalongkorn University	<b>Нет информации</b> Data is not available	<b>Нет информации</b> Data is not available	<b>Фаза I</b> Phase I
<b>PTX-COVID19-B</b>	Providence Therapeutics	<b>Нет информации</b> Data is not available	<b>Нет информации</b> Data is not available	<b>Фаза I</b> Phase I
<b>CoV2 SAM</b>	GlaxoSmithKline	<b>Самоамплифицирующаяся РНК, кодирующая S-белок</b> Self-replicating mRNA of S protein	<b>ЛНЧ</b> Lipid nanoparticles	<b>Фаза I</b> Phase I

теризуются различными мутациями и более высокой, чем у референсного штамма, вирулентностью. Причины появления мутаций и эффект этих изменений на тяжесть заболевания пока изучаются. В январе было показано, что широко используемая в мире РНК-вакцина BNT162b2 продолжает быть высокоэффективной против

нового штамма B.1.1.7. Однако дальнейшая проверка показала, что против штамма B.1.351 вакцина гораздо менее эффективна. При оценке нейтрализующей способности 15 образцов плазмы, полученных у вакцинированных BNT162b2 участников, против нескольких клонированных вариантов S-белка было установлено, что вакци-

на BNT162b2 более чем в 3 раза хуже нейтрализует S-белок «африканского» варианта вируса [38]. Схожие результаты были показаны и для вакцины мРНК-1273: плазму нескольких испытуемых, участвовавших в фазе I клинических испытаний и показавших высокий титр нейтрализующих антител, использовали для проверки эффективности вакцины против штаммов В.1.1.7 и В.1.351. Плазма продолжала эффективно нейтрализовать псевдовirusы, содержащие S-белок с мутациями, характерными для «британского» штамма, но в среднем в 2,7 раза хуже нейтрализовала псевдовirusы с мутациями, обнаруженными в рецептор-связывающем домене у «африканского» штамма [51]. Эффективность обеих вакцин против «бразильского» штамма Р.1 пока неизвестна, но, учитывая, что мутации в рецептор-связывающих доменах «бразильского» и «африканского» штаммов схожи (рис. 3, см. 3-ю стр. обложки), можно предположить, что низкий уровень эффективности вакцин можно ожидать и против «бразильского» штамма. Разработчики обеих вакцин уже приступили к исследованиям для создания эффективных против «африканского» штамма профилактических препаратов.

Помимо вышеописанных зарегистрированных, на 2 марта 2021 г. на различных стадиях клинических испытаний находятся еще 7 РНК-вакцин для профилактики коронавирусной инфекции, все они предполагают внутримышечное введение. Из них лишь одна вакцина исследуется в фазе III – это вакцина CVnCoV, разработанная немецкой биофармацевтической компанией CureVac (табл. 3) [49]. На сегодняшний день никаких данных об эффективности и безопасности данного препарата нет, но известно, что в качестве матрицы используется немодифицированная мРНК, кодирующая S-белок вируса SARS-CoV-2, вакцину можно будет хранить постоянно при температуре 5 °C и до 24 ч при комнатной температуре, а иммунный ответ, наблюдавшийся

у испытуемых в фазе I клинических испытаний, был сравним с иммунным ответом переболевших COVID-19 пациентов [12].

## Выводы

Вакцины на основе РНК являются довольно молодой, но многообещающей медицинской технологией. Быстрая разработка, простота производства и высокая эффективность дают РНК-вакцинам большое преимущество по сравнению с цельновирионными и векторными препаратами для иммунизации. А возможность оперативно изменять и выводить на рынок для массовой иммунизации вакцины с учетом вновь появляющихся мутаций вирусных патогенов открывает перспективу для контроля распространенных сезонных вирусных инфекций, которые создают большую нагрузку на медицинские учреждения во многих странах в весенний и осенний периоды. Основная неопределенность на сегодняшний день связана с безопасностью РНК-вакцин: до начала пандемии ни для одной из РНК-вакцин не были проведены клинические испытания фазы III, а имеющиеся результаты проведенных по всему миру обширных клинических испытаний вакцин для профилактики COVID-19 пока не позволяют сделать вывод как о возможных отложенных эффектах вакцинирования, так и о безопасности вакцины для людей с аутоиммунными заболеваниями. Кроме того, описанные наблюдения о выработке аФЛ у больных с COVID-19 и их возможном влиянии на эффективность вакцинирования препаратом BNT162b2 указывают на то, что не все механизмы и побочные эффекты учтены при использовании РНК-вакцины. Однако, учитывая чрезвычайность ситуации, тяжесть заболевания COVID-19 и быстрое распространение инфекции, РНК-вакцины без сомнения стали спасением для многих стран, приступивших к немедленному вакцинированию населения.

## Список литературы / References

1. Aldrich C., Leroux-Roels I., Huang K.B., Bica M.A., Loeliger E., Schoenborn-Kellenberger O., Walz L., Leroux-Roels G., von Sonnenburg F., Oostvogels L. Proof-of-concept of a low-dose unmodified mRNA-based rabies vaccine formulated with lipid nanoparticles in human volunteers: A phase 1 trial. *Vaccine*, 2021, Vol. 39, no. 8, pp. 1310-1318.
2. Aliprantis A.O., Shaw C.A., Griffin P., Farinola N., Railkar R.A., Cao X., Liu W., Sachs J.R., Swenson C.J., Lee H., Cox K.S., Spellman D.S., Winstead C.J., Smolenov I., Lai E., Zaks T., Espeseth A.S., Panther L.A. phase 1, randomized, placebo-controlled study to evaluate the safety and immunogenicity of an mRNA-based RSV prefusion F protein vaccine in healthy younger and older adults. *Hum. Vaccin. Immunother.*, 2020. doi: 10.1080/21645515.2020.1829899.
3. Amarante-Mendes G.P., Adjemian S., Branco L.M., Zanetti L.C., Weinlich R., Bortoluci K.R. Pattern recognition receptors and the host cell death molecular machinery. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 2379. doi: 10.3389/fimmu.2018.02379.

4. Amezcua-Guerra L.M., Rojas-Velasco G., Brianza-Padilla M., Vázquez-Rangel A., Márquez-Velasco R., Baranda-Tovar F., Springall R., Gonzalez-Pacheco H., Juárez-Vicuña Y., Tavera-Alonso C., Sanchez-Muñoz F., Hernández-Salas M. Presence of antiphospholipid antibodies in COVID-19: case series study. *Ann. Rheum. Dis.*, 2020. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218100.
5. Andries O., Mc Cafferty S., de Smedt S.C., Weiss R., Sanders N.N., Kitada T. N(1)-methylpseudouridine-incorporated mRNA outperforms pseudouridine-incorporated mRNA by providing enhanced protein expression and reduced immunogenicity in mammalian cell lines and mice. *J. Control. Release*, 2015, Vol. 217, pp. 337-344.
6. Baden L.R., El Sahly H.M., Essink B., Kotloff K., Frey S., Novak R., Diemert D., Spector S.A., Roupael N., Creech C.B., McGettigan J., Khetan S., Segall N., Solis J., Brosz A., Fierro C., Schwartz H., Neuzil K., Corey L., Gilbert P., Janes H., Follmann D., Marovich M., Mascola J., Polakowski L., Ledgerwood J., Graham B.S., Bennett H., Pajon R., Knightly C., Leav B., Deng W., Zhou H., Han S., Ivarsson M., Miller J., Zaks T., COVE Study Group. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N. Engl. J. Med.*, 2021, Vol. 384, no. 5, pp. 403-416.
7. Bahl K., Senn J.J., Yuzhakov O., Bulychev A., Brito L.A., Hassett K.J., Laska M.E., Smith M., Almarsson Ö., Thompson J., Ribeiro A.M., Watson M., Zaks T., Ciaramella G. Preclinical and clinical demonstration of immunogenicity by mRNA vaccines against H10N8 and H7N9 influenza viruses. *Mol. Ther.*, 2017, Vol. 25, no. 6, pp. 1316-1327.
8. Ball R.L., Bajaj P., Whitehead K.A. Achieving long-term stability of lipid nanoparticles: examining the effect of pH, temperature, and lyophilization. *Int. J. Nanomed.*, 2017, Vol. 12, pp. 305-315.
9. Blumenthal K.G., Freeman E.E., Saff R.R., Robinson L.B., Wolfson A.R., Foreman R.K., Hashimoto D., Banerji A., Li L., Anvari S., Shenoy E.S. Delayed large local reactions to mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2. *N. Engl. J. Med.*, 2021. doi: 10.1056/NEJMc2102131.
10. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Science Brief: Emerging SARS-CoV-2 variants. Updated January 28, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/scientific-brief-emerging-variants.html>.
11. Cullis P.R., Hope M.J. Lipid nanoparticle systems for enabling gene therapies. *Mol. Ther.*, 2017, Vol. 25, no. 7, pp. 1467-1475.
12. CureVac's mRNA-based vaccine candidate against COVID-19. Available at: <https://www.curevac.com/en/covid-19>.
13. Duthie M.S., van Hoeven N., MacMillen Z., Picone A., Mohamath R., Erasmus J., Hsu F.-C., Stinchcomb D.T., Reed S.G. Heterologous immunization with defined rna and subunit vaccines enhances T Cell responses that protect against leishmania donovani. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 2420. doi: 10.3389/fimmu.2018.02420.
14. Edwards D.K., Jasny E., Yoon H., Horscroft N., Schanen B., Geter T., Fotin-Mlecsek M., Petsch B., Wittman V. Adjuvant effects of a sequence-engineered mRNA vaccine: translational profiling demonstrates similar human and murine innate response. *J. Transl. Med.*, 2017, Vol. 15, no. 1, 1. doi: 10.1186/s12967-016-1111-6.
15. Farzani A.T., Földes K., Ergünay K., Gurdal H., Bastug A., Ozkul A. Immunological analysis of a CCHFV mRNA vaccine candidate in mouse models. *Vaccines (Basel)*, 2019, Vol. 7, no. 3, 115. doi: 10.3390/vaccines7030115.
16. Gonçalves G.A.R., Paiva R.M.A. Gene therapy: advances, challenges and perspectives. *Einstein*, 2017, Vol. 15, no. 3, pp. 369-375.
17. Guardo A.C., Joe P.T., Miralles L., Bargalló M.E., Mothe B., Krasniqi A., Heirman C., García F., Thielemans K., Brander C., Aerts J.L., Plana M., iHIVARNA consortium. Preclinical evaluation of an mRNA HIV vaccine combining rationally selected antigenic sequences and adjuvant signals (HTI-TriMix). *AIDS*, 2017, Vol. 31, no. 3, pp. 321-332.
18. Halpern G., Shoenfeld Y. SARS-CoV-2, the autoimmune virus. *Autoimmun. Rev.*, 2020, Vol. 19, no. 12, 102695. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102695.
19. John S., Yuzhakov O., Woods A., Deterling J., Hassett K., Shaw C.A., Ciaramella G. Multi-antigenic human cytomegalovirus mRNA vaccines that elicit potent humoral and cell-mediated immunity. *Vaccine*, 2018, Vol. 36, no. 12, pp. 1689-1699.
20. Kawai T., Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat. Immunol.*, 2010, Vol. 11, no. 5, pp. 373-384.
21. Kudla G., Lipinski L., Caffin F., Helwak A., Zylicz M. High guanine and cytosine content increases mRNA levels in mammalian cells. *PLoS Biol.*, 2006, Vol. 4, no. 6, e180. doi: 10.1371/journal.pbio.0040180.
22. Leal L., Guardo A.C., Morón-López S., Salgado M., Mothe B., Heirman C., Pannus P., Vanham G., van den Ham H.J., Gruters R., Andeweg A., van Meirvenne S., Pich J., Arnaiz J.A., Gatell J.M., Brander C., Thielemans K., Martínez-Picado J., Plana M., García F., iHIVARNA consortium. Phase I clinical trial of an intranodally administered mRNA-based therapeutic vaccine against HIV-1 infection. *AIDS*, 2018, Vol. 32, no. 17, pp. 2533-2545.
23. Liu M.A. A comparison of plasmid DNA and mRNA as vaccine technologies. *Vaccines (Basel)*, 2019, Vol. 7, no. 2, 37. doi: 10.3390/vaccines7020037.
24. Martinon F., Krishnan S., Lenzen G., Magné R., Gomard E., Guillet J.G., Lévy J.P., Meulien P. Induction of virus-specific cytotoxic T lymphocytes *in vivo* by liposome-entrapped mRNA. *Eur. J. Immunol.*, 1993, Vol. 23, no. 7, pp. 1719-1722.
25. Meyer M., Huang E., Yuzhakov O., Ramanathan P., Ciaramella G., Bukreyev A. Modified mRNA-based vaccines elicit robust immune responses and protect guinea pigs from ebola virus disease. *J. Infect. Dis.*, 2018, Vol. 217, no. 3, pp. 451-455.

26. Moderna announces additional positive phase 1 data from Cytomegalovirus (CMV) vaccine (mRNA-1647) and first participant dosed in phase 2 study. Available at: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-additional-positive-phase-1-data>.
27. Moderna Inc. Moderna COVID-19 Vaccine Update. January 25, 2021. Available at: <https://investors.modernatx.com/static-files/1f770088-5909-457b-af99-7ff2454ba28a>.
28. Pardi N., Hogan M.J., Pelc R.S., Muramatsu H., Andersen H., DeMaso C.R., Dowd K.A., Sutherland L.L., Scearce R.M., Parks R., Wagner W., Granados A., Greenhouse J., Walker M., Willis E., Yu J.-S., McGee C.E., Sempowski G.D., Mui B.L., Tam Y.K., Huang Y.-J., Vanlandingham D., Holmes V.M., Balachandran H., Sahu S., Lifton M., Higgs S., Hensley S.E., Madden T.D., Hope M.J., Karikó K., Santra S., Graham B.S., Lewis M.G., Pierson T.C., Haynes B.F., Weissman D. Zika virus protection by a single low-dose nucleoside-modified mRNA vaccination. *Nature*, 2017, Vol. 543, no. 7644, pp. 248-251.
29. Pardi N., Hogan M.J., Porter F.W., Weissman D. mRNA vaccines – a new era in vaccinology. *Nat. Rev. Drug Discov*, 2018, Vol. 17, no. 4, pp. 261-279.
30. Pardi N., LaBranche C.C., Ferrari G., Cain D.W., Tombácz I., Parks R.J., Muramatsu H., Mui B.L., Tam Y.K., Karikó K., Polacino P., Barbosa C.J., Madden T.D., Hope M.J., Haynes B.F., Montefiori D.C., Hu S.-L., Weissman D. Characterization of HIV-1 nucleoside-modified mRNA vaccines in rabbits and rhesus macaques. *Mol. Ther. Nucleic Acids*, 2019, Vol. 15, pp. 36-47.
31. Pardi N., Parkhouse K., Kirkpatrick E., McMahon M., Zost S.J., Mui B.L., Tam Y.K., Karikó K., Barbosa C.J., Madden T.D., Hope M.J., Krammer F., Hensley S.E., Weissman D. Nucleoside-modified mRNA immunization elicits influenza virus hemagglutinin stalk-specific antibodies. *Nat. Commun*, 2018, Vol. 9, no. 1, 3361. doi: 10.1038/s41467-018-05482-0.
32. Park K.S., Sun X., Aikins M.E., Moon J.J. Non-viral COVID-19 vaccine delivery systems. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2021, Vol. 169, pp. 137-151.
33. Polack F.P., Thomas S.J., Kitchin N., Absalon J., Gurtman A., Lockhart S., Perez J.L., Pérez Marc G., Moreira E.D., Zerbini C., Bailey R., Swanson K.A., Roychoudhury S., Koury K., Li P., Kalina W.V., Cooper D., Frenck R.W. Jr, Hammitt L.L., Türeci Ö., Nell H., Schaefer A., Ünal S., Tresnan D.B., Mather S., Dormitzer P.R., Şahin U., Jansen K.U., Gruber W.C., C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N. Engl. J. Med.*, 2020, Vol. 383, no. 27, pp. 2603-2615.
34. Roers A., Hiller B., Hornung V. Recognition of endogenous nucleic acids by the innate immune system. *Immunity*, 2016, Vol. 44, no. 4, pp. 739-754.
35. Roth C., Cantaert T., Colas C., Prot M., Casadémont I., Levillayer L., Thalmensi J., Langlade-Demoyen P., Gerke C., Bahl K., Ciaramella G., Simon-Loriere E., Sakuntabhai A. A modified mRNA Vaccine Targeting Immunodominant NS Eitopes Protects Against Dengue Virus Infection in HLA Class I Transgenic Mice. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 1424. doi: 10.3389/fimmu.2019.01424.
36. Samsa M.M., Dupuy L.C., Beard C.W., Six C.M., Schmaljohn C.S., Mason P.W., Geall A.J., Ulmer J.B., Yu D. Self-Amplifying RNA Vaccines for Venezuelan Equine Encephalitis Virus Induce Robust Protective Immunogenicity in Mice. *Mol. Ther.*, 2019, Vol. 27, no. 4, pp. 850-865.
37. Sandbrink J.B., Shattock R.J. RNA Vaccines: A Suitable Platform for Tackling Emerging Pandemics? *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 608460. doi: 10.3389/fimmu.2020.608460
38. Tada T., Dcosta B.M., Samanovic-Golden M., Herati R.S., Cornelius A., Mulligan M.J., Landau N.R. Neutralization of viruses with European, South African, and United States SARS-CoV-2 variant spike proteins by convalescent sera and BNT162b2 mRNA vaccine-elicited antibodies. *bioRxiv*, 2021. doi: 10.1101/2021.02.05.430003
39. Tan X., Sun L., Chen J., Chen Z.J. Detection of Microbial Infections Through Innate Immune Sensing of Nucleic Acids. *Annu. Rev. Microbiol.*, 2018, Vol. 72, pp. 447-478.
40. Torrecilla J., Rodríguez-Gascón A., Solinís M.Á., del Pozo-Rodríguez A. Lipid nanoparticles as carriers for RNAi against viral infections: current status and future perspectives. *Biomed Res. Int.*, 2014, Vol. 2014, 161794. doi: 10.1155/2014/161794
41. Tung M.L., Tan B., Cherian R., Chandra B. Anti-phospholipid syndrome and COVID-19 thrombosis: connecting the dots. *Rheumatol. Adv. Pract.*, 2021, Vol. 5, no. 1, rkaa081. doi: 10.1093/rap/rkaa081.
42. U.S. Food and Drug Administration. Moderna COVID-19 vaccine. Briefing document. Vaccines and related biological products advisory committee meeting, December 17, 2020. Available at: <https://www.fda.gov/media/144434/download>.
43. U.S. Food and Drug Administration. Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. Briefing document. Vaccines and related biological products advisory committee meeting, December 10, 2020. Available at: <https://www.fda.gov/media/144245/download>.
44. Uthman I.W., Gharavi A.E. Viral infections and antiphospholipid antibodies. *Semin. Arthritis Rheum*, 2002, Vol. 31, no. 4, pp. 256-263.
45. Verma I.M., Somia N. Gene therapy – promises, problems and prospects. *Nature*, 1997, Vol. 389, no. 6648, pp. 239-242.
46. Vogel A.B., Lambert L., Kinnear E., Busse D., Erbar S., Reuter K.C., Wicke L., Perkovic M., Beissert T., Haas H., Reece S.T., Sahin U., Tregoning J.S. Self-Amplifying RNA Vaccines Give Equivalent Protection against Influenza to mRNA Vaccines but at Much Lower Doses. *Mol. Ther.*, 2018, Vol. 26, no. 2, pp. 446-455.

47. Walters A.A., Kinnear E., Shattock R.J., McDonald J.U., Caproni L.J., Porter N., Tregoning J.S. Comparative analysis of enzymatically produced novel linear DNA constructs with plasmids for use as DNA vaccines. *Gene Ther.*, 2014, Vol. 21, no. 7, pp. 645-652.
48. Wollner C.J., Richner M., Hassert M.A., Pinto A.K., Brien J.D., Richner J.M. A mRNA-LNP vaccine against Dengue Virus elicits robust, serotype-specific immunity. *bioRxiv*, 2021. doi.org/10.1101/2021.01.05.425517.
49. World Health Organization (WHO). Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
50. World Health Organization (WHO). Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL/PQ evaluation process. Guidance Document. Geneva, Switzerland, March 01, 2021. Available at: [https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status\\_COVID\\_VAX\\_01March2021.pdf](https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_01March2021.pdf).
51. Wu K., Werner A.P., Koch M., Choi A., Narayanan E., Stewart-Jones G.B.E., Colpitts T., Bennett H., Boyoglu-Barnum S., Shi W., Moliva J.I., Sullivan N.J., Graham B.S., Carfi A., Corbett K.S., Seder R.A., Edwards D.K. Serum Neutralizing Activity Elicited by mRNA-1273 Vaccine. *N. Engl. J. Med.*, 2021. doi: 10.1056/NEJMc2102179.
52. Zhang M., Sun J., Li M., Jin X. Modified mRNA-LNP vaccines confer protection against experimental DENV-2 Infection in Mice. *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.*, 2020, Vol. 18, pp. 702-712.
53. Zhou D., Dejnirattisai W., Supasa P., Liu C., Mentzer A.J., Ginn H.M., Zhao Y., Duyvesteyn H.M.E., Tuekprakhon A., Nutalai R., Wang B., Paesen G.C., Lopez-Camacho C., Slon-Campos J., Hallis B., Coombes N., Bewley K., Charlton S., Walter T.S., Skelly D., Lumley S.F., Dold C., Levin R., Dong T., Pollard A.J., Knight J.C., Crook D., Lambe T., Clutterbuck E., Bibi S., Flaxman A., Bittaye M., Belij-Rammerstorfer S., Gilbert S., James W., Carroll M.W., Klenerman P., Barnes E., Dunachie S.J., Fry E.E., Mongkolsapaya J., Ren J., Stuart D.I., Sreaton G.R. Evidence of escape of SARS-CoV-2 variant B.1.351 from natural and vaccine-induced sera. *Cell*, 2021. doi: 10.1016/j.cell.2021.02.037.
54. Zhuang X., Qi Y., Wang M., Yu N., Nan F., Zhang H., Tian M., Li C., Lu H., Jin N. mRNA Vaccines encoding the HA protein of influenza A H1N1 virus delivered by cationic lipid nanoparticles induce protective immune responses in mice. *Vaccines (Basel)*, 2020, Vol. 8, no. 1, 123. doi: 10.3390/vaccines8010123.
55. Zuo Y., Estes S.K., Ali R.A., Gandhi A.A., Yalavarthi S., Shi H., Sule G., Gockman K., Madison J.A., Zuo M., Yadav V., Wang J., Woodard W., Duzak S.P., Lugogo N.L., Smith S.A., Morrissey J.H., Kanthi Y., Knight J.S. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. *Sci. Transl. Med.*, 2020, Vol. 12, no. 570, eabd3876. doi: 10.1126/scitranslmed.abd3876.

---

**Авторы:**

**Благов А.В.** — аналитик отдела анализа и прогнозирования медико-биологических рисков здоровью ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» ФМБА России, Москва, Россия

**Букаева А.А.** — аналитик отдела анализа и прогнозирования медико-биологических рисков здоровью ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» ФМБА России, Москва, Россия

**Макаров В.В.** — начальник отдела анализа и прогнозирования медико-биологических рисков здоровью ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» ФМБА России, Москва, Россия

**Бочкаева З.В.** — аналитик отдела анализа и прогнозирования медико-биологических рисков здоровью ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» ФМБА России, Москва, Россия

---

**Authors:**

**Blagov A.V.**, Analyst, Department of Analysis and Prognosis of Biomedical Health Risks, Center for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks, Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

**Bukaeva A.A.**, Analyst, Department of Analysis and Prognosis of Biomedical Health Risks, Center for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks, Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

**Makarov V.V.**, Head, Department of Analysis and Prognosis of Biomedical Health Risks, Center for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks, Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

**Bochkaeva Z.V.**, Analyst, Department of Analysis and Prognosis of Biomedical Health Risks, Center for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks, Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

---

Поступила 30.03.2021

Отправлена на доработку 26.04.2021

Принята к печати 28.04.2021

---

Received 30.03.2021

Revision received 26.04.2021

Accepted 28.04.2021