

УДК 614.47:[616.98:578.834.1]

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-1>

## Актуальные аспекты вакцинопрофилактики COVID-19: широкие шаги из лаборатории в клинику

© Д. В. Гринько<sup>1</sup>, Д. В. Моисеев<sup>1</sup>, Е. В. Воропаев<sup>2</sup>, И. О. Стома<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении, г. Минск, Беларусь

<sup>2</sup>Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

### РЕЗЮМЕ

Более полутора лет мир переживает пандемию COVID-19. Коренным образом изменить ситуацию в борьбе с этой инфекцией возможно лишь при создании безопасных и эффективных вакцин. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и ее партнеры содействуют ускоренной разработке вакцин, поскольку именно вакцинация, наряду с социальным дистанцированием и использованием средств индивидуальной защиты, является эффективным способом профилактики коронавирусной инфекции. В данном обзоре освещены общие характеристики вакцин, зарегистрированных или одобренных как минимум одним национальным регулятором, риски и побочные эффекты вакцин, а также подходы к оценке эффективности вакцинации против COVID-19.

**Ключевые слова:** вакцинация, COVID-19, SARS-CoV-2, вакцины, эффективность, побочные эффекты, клинические исследования.

**Вклад авторов.** Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источники финансирования.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Гринько ДВ, Моисеев ДВ, Воропаев ЕВ, Стома ИО. Актуальные аспекты вакцинопрофилактики COVID-19: широкие шаги из лаборатории в клинику. *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(4):5–16. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-1>

## Current aspects of COVID-19 vaccine prophylaxis: big steps from laboratory to clinical practice

© Dmitry V. Grinko<sup>1</sup>, Dmitry V. Moiseev<sup>1</sup>, Evgenii V. Voropaev<sup>2</sup>, Igor O. Stoma<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Center for Examinations and Tests in Health Service, Minsk, Belarus

<sup>2</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

### ABSTRACT

For more than a year and a half, the entire world has been experiencing the COVID-19 pandemic. Only the development of safe and effective vaccines may make the most significant changes in the fight against this infection. The World Health Organization (WHO) and its partners are contributing to accelerated development of vaccines because it is the vaccination along with social distancing and the use of personal protective equipment that is an effective way to prevent the coronavirus disease. This review covers general characteristics of vaccines registered or approved by at least one national regulator, the risks and side effects of the vaccines, as well as approaches to assess the effectiveness of COVID-19 vaccination.

**Keywords:** vaccination, COVID-19, SARS-CoV-2, vaccines, effectiveness, side effects, clinical trials.

**Author contributions.** All authors have contributed equally.

**Conflict of interests.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interests related to the publication of this article.

**Funding.** The study was conducted without sponsorship.

**For citation:** Grinko DV, Moiseev DV, Voropaev EV, Stoma IO. Current aspects of COVID-19 vaccine prophylaxis: big steps from laboratory to clinical practice. *Health and Ecology Issues.* 2021;18(4):5–16. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-1>

## Введение

Тяжелый острый респираторный синдром, вызванный вирусом SARS-CoV-2 выявленный впервые в конце 2019 г. в городе Ухань Китайской провинции Хубей, вызвал пандемию коронавирусной инфекции COVID-19. Для профилактики развития тяжелых форм заболевания и, соответственно, смягчения негативного воздействия вируса на популяционное здоровье населения, снижения нагрузки на экономику и общество в целом необходимы срочные исследования и разработки в области создания соответствующих современных вакцин. В настоящее время во всем мире идет активная разработка вакцин против COVID-19 на основе различных технологий [25]. Но пандемия не отступает и, соответственно, потребность в вакцинах продолжает возрастать быстрыми темпами и уже превышает первоначальные производственные возможности ряда производителей, что, несомненно, вызывает конкуренцию, в том числе между различными странами. Для обеспечения коллективного иммунитета охват вакцинацией должен составить от 70 до 80 % популяции, и для решения такой непростой задачи каждая развитая страна должна создать и выпустить свою вакцину, способную с высокой степенью эффективности и безопасности обеспечить профилактику развития коронавирусной инфекции [1, 3].

Обычно для создания вакцины требуются многолетние исследования и длительные доклинические и клинические испытания, но в 2020 г. в связи с беспрецедентной ситуацией, вызванной пандемией коронавирусной инфекции, ученые всего мира начали масштабную работу по созданию безопасных и эффективных вакцин против коронавируса SARS-Cov-2 в рекордно короткие сроки.

В настоящее время для 194 вакцин ведутся активные доклинические исследования на животных, 135 вакцин тестируют в клинических испытаниях на людях [25], из которых 29 вакцин-кандидатов проходят III фазу клинических исследований — заключительный этап перед их одобрением, а 10 находятся в IV фазе клинических исследований, которые проводятся уже после того, как вакцины получили одобрение ВОЗ. Эти исследования часто называют постмаркетинговыми (пострегистрационными) исследованиями [10].

Лицензированные в настоящее время вакцины вводятся внутримышечно или внутрикожно и индуцируют в основном IgG, а не секреторные IgA антитела [25], поэтому

возможно, что большинство вакцин, доступных в настоящее время, не вызывают развития стерильного иммунитета, полностью защищающего от инфицирования, но значительно снижают вероятность заражения и тяжесть течения заболевания при его возникновении [20]. Разработанные и апробированные безопасные и эффективные вакцины в будущем должны коренным образом переломить ситуацию в борьбе с инфекцией COVID-19, но в настоящее время остается актуальным соблюдение противоэпидемических мероприятий, направленных на разрыв воздушно-капельного пути передачи вируса: физическое дистанцирование, использование хорошо подогнанных масок, адекватная вентиляция и избегание переполненных внутренних пространств. Исходя из этого, вакцинированные также, как и все остальные люди, должны не забывать о стандартных мерах профилактики, чтобы не подвергать возможному риску себя и окружающих, помнить о том, что существующие в настоящее время вакцины не могут полностью гарантировать 100-процентную защиту от риска заражения коронавирусом COVID-19 [2].

Разработка вакцин против коронавируса Sars-Cov-2 ведется на большом количестве различных платформ: инактивированные или живые вирусные вакцины, рекомбинантные белковые вакцины, векторные вакцины, ДНК- и РНК-вакцины. Очень важно использовать разнообразные технологии для массовой разработки вакцин, поскольку тогда вероятность того, что ограниченные сырьевые ресурсы негативно скажутся на поставках вакцин, будет снижена и появится возможность задействовать больше существующих производственных мощностей.

Наиболее частые возможные реакции и побочные эффекты от новых вакцин: болезненность и гиперемия в месте укола, слабость, гипертермия, головная боль и боль в суставах. Обычно данные симптомы непродолжительны (до 72 часов) и проходят достаточно легко. О тех или иных подобных реакциях организма сообщалось производителями всех вакцин от коронавирусной инфекции COVID-19.

Крайне редко могут развиваться тяжелые побочные эффекты, например, выраженная аллергическая реакция и анафилактический шок. Необходимо отметить, что подобные прецеденты составляют лишь доли процента от общего числа вакцинированных [1, 2].

Подробная информация о введении, хранении, составе и сроках регистрации вакцин приведена в таблице 1.

Таблица 1. Вакцины, зарегистрированные или одобренные как минимум одним национальным регулятором [1, 3, 25]  
 Table 1. Vaccines registered or approved by at least one national regulator [1, 3, 25]

Вакцина, разработчик	Дата первой регистрации	Платформа	Введение, количество доз (интервал между дозами)	Эффективность	Хранение
«Спутник V» («Гам-КОВИД-Вак»), НИЦЭФ им. Н.Ф. Гамалеи	11.08.2020, РФ	Два нереплицированных аденовирусных вектора человека серотипов Ad26 и Ad5	Внутримышечно, 2 дозы (21 день)	92 %	-18 °С: форма выпуска — заморожен., 6 мес.; +2 ...+8 °С: форма выпуска — жидкая, 2 мес.; +2 ...+8 °С: лиофилизат, 6 мес.
«ЭпиВакКорона», ГНЦВБ «Вектор»	13.10.2020	Рекомбинантная, пептидная	Внутримышечно, 2 дозы (14–21 день)	94 %	+2 ...+8 °С: форма выпуска — жидкая, 6 мес.
«Pfizer»/«BioNTech» (BNT162b2), BioNTech SE	02.12.2020, 31.12.2020, ВОЗ	РНК-вакцина (инкапсулирована в липосомы)	Внутримышечно, 2 дозы (21 день)	95 %	-90 ...-60 °С: 6 мес., +2 ... +8 °С: 5 дней, 30 °С: 2 ч
«Moderna» (mRNA-1273), США	18.12.2020	РНК-вакцина (инкапсулирована в липосомы)	Внутримышечно, 2 дозы (28 дней)	94,5 %	-25 ...-15 °С, +2 ...+8 °С: 30 дней, +8 ... +25 °С: 12 ч
«AstraZeneca» (Vaxzevria, Covishield), Великобритания; «AstraZeneca», Оксфордский университет	30.12.2020, 10.02.2021, ВОЗ	Нереплицированный аденовирусный вектор шимпанзе	Внутримышечно, 2 дозы (4–12 недель)	63 %	+2 ... +8 °С

Продолжение таблицы 1

Вакцина, разработчик	Дата первой регистрации	Платформа	Введение, количество доз (интервал между дозами)	Эффективность	Хранение
«Covaxin», Индия, Bharat Biotech	03.01.2021	Инактивированная вакцина	Внутримышечно, 2 дозы	80,6 %	+2 ... +8 °С
«QazVac» (QazCovid-in), Казахстан, НИИ проблем биобезопасности	13.01.2021	Инактивированная вакцина	Внутримышечно, 2 дозы (21 день)	96 % (I-II фазы)	+2 ... +8 °С
«CoronaVac», Китай, Sinovac Biotech	06.02.2021	Инактивированная вакцина на клетках Vero с адъювантом Al(OH) <sub>3</sub>	Внутримышечно, 2 дозы	50,34–91,25 % (по различным данным)	+2 ... +8 °С
«КовиВак», РФ, ФНЦИРИП имени М. П. Чумакова	19.02.2021	Инактивированная вакцина	Внутримышечно, 2 дозы (14 дней)	нет достоверной информации	+2 ... +8 °С
«Sinopharm», Китай, Sinopharm China National Biotec Group Wuhan Institute of Bio. Prod.	25.02.2021	Инактивированная вакцина на клетках Vero	Внутримышечно, 2 дозы	72,51 %	+2 ... +8 °С
«Janssen», США, Janssen Pharmaceutica Johnson & Johnson	27.02.2021	Нереплицированный аденовирусный вектор человека (тип Ad26)	Внутримышечно, 1 или 2 дозы	66,9 %	-20 °С, +2 ... +8 °С в течение 3 мес.
«SputnikLight», РФ, НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи	06.05.2021	Нереплицированный аденовирусный вектор человека (тип Ad26)	Внутримышечно, 1 доза	80 %	Не выше -18 °С, а в жидком — при температуре +2 ... +8 °С
«Convidicea» (для военнослужащих Китая), Китай, CanSino Biologics Beijing Institute of Bio. Prod.	25.06.2020	Нереплицированный аденовирусный вектор человека (тип Ad5)	Внутримышечно, 1 доза	65,28 %	+2 ... +8 °С

Ниже приводим рисунок в виде скриншота с сайта ВОЗ [10] (рисунок 1).

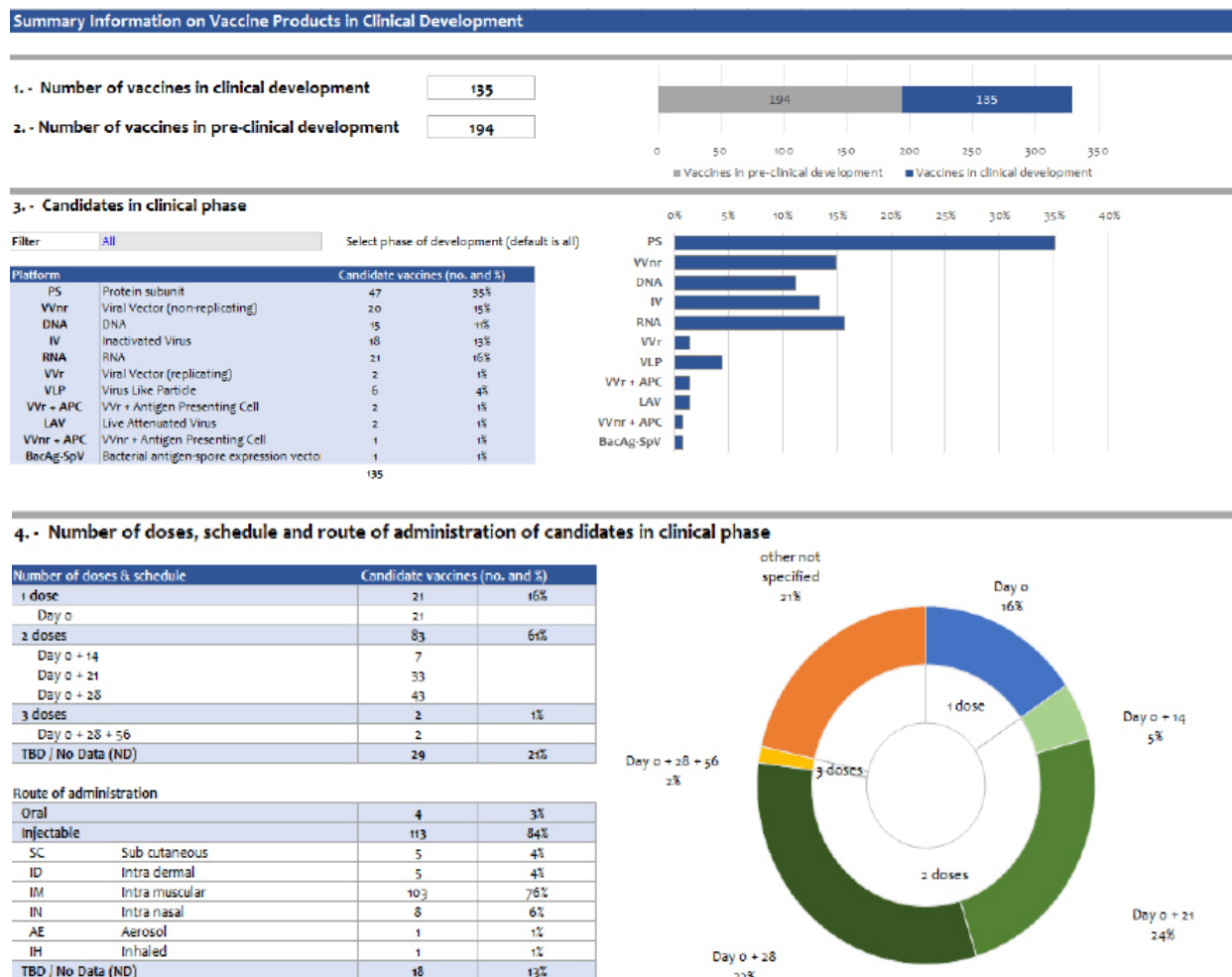


Рисунок 1. Информация о вакцинных препаратах, находящихся в клинической разработке  
Figure 1. Information about vaccines in clinical trials

В приведенном источнике представлены и систематизированы все вакцины против коронавируса COVID-19, как уже разработанные, так и находящиеся на стадиях клинических и доклинических исследований. Приводим их краткую характеристику, включая технологию получения, значимые особенности, достоинства и недостатки.

**Инактивированные вакцины**

Инактивированные вакцины производятся путем выращивания SARS-CoV-2 в культуре клеток, обычно на клетках Vero, с последующей химической инактивацией вируса [22]. Их производство уже достаточно давно стандартизовано, но количественная наработка вакцины по данной технологии

может быть весьма ограничена продуктивностью вируса в культуре клеток и требованием к производственным помещениям с определенным уровнем биобезопасности. Эти вакцины обычно вводятся внутримышечно и могут содержать гидроксид алюминия или другие адъюванты. Поскольку иммунной системе представляется весь вирус, иммунный ответ будет направлен не только на S-белок шипа SARS-CoV-2, но и на матрикс, оболочку и нуклеопротеин.

В настоящее время на основе данной технологии в мире разрабатывается 28 вакцин. Из них 11 находятся на этапе доклинических испытаний, 7 — на этапе I-II фаз испытаний, 1 — на совмещенном этапе II-III фаз испытаний.

В III фазе испытаний находятся: вакцина, разработанная Институтом медицинской биологии совместно с Китайской академией медицинских наук (Китай); вакцина, разработанная НИИ проблем биологической безопасности (Республика Казахстан); «QazCovid-in» (Bharat Biotech International Limited Shenzhen Kangtai Biological Products Co., Индия); «Sinophar» (Национальный институт исследований в области здравоохранения, Великобритания); вакцина VLA2001 (Университет Эрджиес, Турция); вакцина ERUCOV-VAC.

Три вакцины, разработанные по данной технологии в Китае, прошли лицензирование и находятся на этапе IV фазы пострегистрационных испытаний: «CoronaVac» (Sinovac Research and Development Co, Ltd, Китай), BBIBP-CorV (Sinopharm, China National Biotec Group Co и Beijing Institute of Biological Products, Китай), «VeroCell» (Sinopharm, China National Biotec Group Co и Beijing Institute of Biological Products, Китай). Последняя из них лицензирована в Республике Беларусь [3].

### **Живые аттенуированные вакцины**

Живые аттенуированные вакцины производятся путем создания ослабленной версии вируса, который реплицируется в ограниченной степени, не вызывая заболевания, что достигается адаптацией вируса к неблагоприятным условиям (например, рост при более низкой температуре, рост в клетках других животных, кроме человека), или путем генетической модификации вируса. Важным преимуществом этих вакцин является то, что их можно вводить интраназально, после чего они вызывают иммунные реакции на слизистых оболочках верхних дыхательных путей, являющихся входными воротами вируса. Кроме того, так как вирус реплицируется у вакцинированного индивидуума, иммунный ответ, вероятно, будет воздействовать на весь спектр белков коронавируса посредством гуморального и клеточного иммунных ответов. К недостаткам этих вакцин относятся проблемы безопасности и необходимость модификации вируса, что требует много времени, если проводится традиционными методами, и технически сложно, если используются технологии обратной генетики [18].

Две живые вакцины, ослабленные оптимизацией кодонов, в настоящее время находятся на этапе доклинических исследований: вакцина, разработанная Mehmet Ali Aydınlar University и Acibadem Labmed Health Services A. S. (Турция), вакцина, разрабо-

танная Indian Immunologicals Ltd и Griffith University (Индия). Еще две вакцины находятся на этапе клинических испытаний: MV-014-212 (Meissa Vaccines Inc., США) — I фаза испытаний, COVI-VAC (Codagenix и Serum Institute of India, Индия) — III фаза испытаний.

### **Рекомбинантные белковые вакцины**

Рекомбинантные белковые вакцины на основе RBD-домена спайкового белка (S-белок) могут экспрессироваться в различных системах экспрессии, включая клетки насекомых, клетки млекопитающих, дрожжи и растения [1]; вполне вероятно, что вакцины на основе RBD-домена S-белка также могут быть экспрессированы в *Escherichia coli* [9]. Преимущество этих вакцин состоит в том, что их можно производить без контакта с живым вирусом. В качестве недостатков следует отметить, что спайковый белок относительно трудно экспрессировать и это может повлиять на количественный выход вакцины [15].

Всего в разработке по данной технологии находится 121 вакцина, из которых 75 — на доклинической стадии, а 46 проходят клинические испытания, 13 из которых находятся в III фазе (1 — в II–III фазе одновременно). Несколько вакцин на основе спайк-белков и RBD уже прошли клинические испытания: FINLAY-FR-2 (Instituto Finlay de Vacunas, Финляндия); «ЭпиВакКорона» (Федеральное бюджетное научно-исследовательское учреждение «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Россия); вакцина, разработанная West China Hospital и Sichuan University (Китай); вакцина, разработанная Центром генной инженерии и биотехнологии CIGB (Куба); Nanogen Pharmaceutical Biotechnology (Китай); SK Bioscience Co, Ltd. (Южная Корея) и CEPI (Норвегия); Научно-исследовательским институтом вакцин и сывороток имени Рази (Иран).

Также к рекомбинантным белковым вакцинам можно отнести вакцины на основе вирусоподобных частиц (Virus Like Particle — VLP). VLP — это самособирающаяся наноструктура, включающая ключевые структурные белки вируса. VLP имеют похожие молекулярные и морфологические особенности аутентичных вирусов, но не заразны и не реплицируются из-за отсутствия генетического материала [11]. На основе VLP разрабатывается 4 вакцины, из которых в III фазе испытаний находится вакцина

VBI-2902a, разработчик Medicago Inc. — частная канадская биофармацевтическая компания из Квебека, занимающаяся открытием, разработкой и коммерциализацией вирусоподобных частиц с использованием растений в качестве «биореакторов». Medicago Inc. выращивает VLP на австралийском сорняке *Nicotiana benthamiana* [19].

### **Вакцины, основанные на вирусных и бактериальных векторах**

Использование данной технологии берет начало в 70-х гг. прошлого века. Помимо использования в вакцинах вирусные векторы также изучались для генной терапии, лечения рака и для исследований в области молекулярной биологии. На протяжении десятилетий по всему миру были проведены и опубликованы сотни научных исследований вирусных векторных вакцин. В некоторых вакцинах, недавно применявшихся для борьбы со вспышками лихорадки Эбола, использовалась технология вирусных векторов, и ряд исследований был посвящен вирусным векторным вакцинам против других инфекционных заболеваний, таких как вирус Зика, грипп и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), респираторно-синцитиальный вирус и малярия [16].

### **Нереплицирующие вирусные векторы**

Вакцины, в основе которых лежат вирусные векторы, не способные к репликации, представляют большую группу вакцин, находящихся в разработке, часть из которых нашла клиническое применение, например, Российские «Спутник V» и «Спутник Лайт». Такие вакцины обычно основаны на другом вирусе, который сконструирован для экспрессии белка-шипа и отключен от репликации *in vivo* из-за делеций частей его генома. Большинство этих подходов основаны на аденовирусных (AdV) векторах, хотя также используются модифицированные вирусы осповакцины Анкара (MVA), векторы вируса парагриппа человека, вирус гриппа, аденоассоциированный вирус и вирус Сендай [10]. В основном эти векторы вводятся внутримышечно, проникают в клетки вакцинированного человека и затем экспрессируют спайковый белок, на который реагирует иммунная система хозяина. У этих подходов много преимуществ. Нет необходимости иметь дело с живым SARS-CoV-2 во время производства, существует значительный опыт производства

большого количества некоторых из этих векторов (первичная буст-вакцина на основе Ad26-MVA против вируса Эбола была недавно лицензирована в Европейском союзе), и векторы демонстрируют хорошую стимуляцию ответов как В-клеток, так и Т-клеток. Недостатком является то, что некоторые из этих векторов поражаются и частично нейтрализуются уже существующим векторным иммунитетом [26]. Этого можно избежать, используя типы векторов, которые либо редко встречаются у людей (два нереплицирующихся аденовирусных вектора человека серотипов Ad26 и Ad5 использованы при создании вакцины «Спутник V», Россия), либо представляют собой векторы животных, например, обезьян, как в случае вакцины «AstraZeneca» (Великобритания, Оксфордский университет), созданной на основе аденовируса шимпанзе ChAdOx1, несущего ген S-белка коронавируса.

### **Репликационно-компетентные вирусные векторы**

Компетентные к репликации векторы обычно происходят из аттенуированных или вакцинных штаммов вирусов, которые были сконструированы для экспрессии трансгена, в данном случае белка-шипа. В некоторых случаях также используются вирусы животных, которые не размножаются эффективно и не вызывают заболеваний у людей. Такой подход может привести к более устойчивой индукции иммунитета, поскольку вектор в некоторой степени распространяется у вакцинированного человека и часто также вызывает сильный врожденный иммунный ответ. Некоторые из этих векторов также можно вводить через поверхности слизистой оболочки, что может вызвать ее иммунный ответ.

В настоящее время 25 вакцин, основанных на этой технологии, проходят доклинические испытания, 2 находятся в III фазе клинических испытаний, из которых первая вакцина — DelNS1-2019-nCoV-RBD-OPT1, разработанная консорциумом, в который входят университет Гонконга, Сямыньский университет и Пекинская биологическая аптека Вантай, на основе вектора вируса гриппа. Испытания второй вакцины — rVSV-SARS-CoV-2-S на основе вектора вируса везикулярного стоматита, которая разрабатывается Израильским институтом биологических исследований, ведутся одновременно в II–III фазе. Испытания 3 вакцин находятся в I–II фазе: вектор на основе

штамма модифицированной противокоревой вакцины, разработанный Институтом Пастера и Фемиды (приобретенный Merck); вектор на основе вируса гриппа, разрабатываемый Пекинской биологической аптекой Вантай; вакцина Covid-19/aAPC готовится путем нанесения модификации лентивируса с иммуномодулирующими генами и вирусными минигенами на искусственные антигенпрезентирующие клетки (aAPCs), разрабатывается генно-иммунным медицинским институтом, г. Шэньчжэнь (Китай).

### **Бактериальные векторы для пероральных вакцин**

Разработчик из Гонконга — компания Dream Tec Research Limited: вакцина, состоящая из спор *Bacillus subtilis*, экспрессирующих и отображающих рецепторсвязывающий домен белка Spike SARS-COV2, в настоящее время находится на стадии оценки безопасности вакцины [16]. Пероральная вакцина 3934Vac на стадии доклинических испытаний, разрабатываемая по технологии экспрессирования белка RBD SARS-COV2 на основе *Salmonella enteritidis* (3934Vac): разработчик из Перу — Farmacológicos Veterinarios SAC (FARVETSAC) [10].

### **ДНК-вакцины**

ДНК-вакцины основаны на плазмидной ДНК, которая может производиться в больших количествах в бактериях. Обычно эти плазмиды содержат промоторы экспрессии млекопитающих и ген, кодирующий белок-спайк, который экспрессируется у вакцинированного индивидуума при доставке. Большим преимуществом этих технологий является возможность крупномасштабного производства в *Escherichia coli*, а также высокая стабильность плазмидной ДНК. Однако ДНК-вакцины часто демонстрируют низкую иммуногенность и должны вводиться с помощью устройств доставки, чтобы сделать их эффективными. Это требование к устройствам доставки, таким как электропораторы, ограничивает их использование.

По данной технологии в настоящее время разрабатывается 30 вакцин, 16 из которых проходят доклинические испытания, а 14 вакцин находятся в I–II фазе клинических испытаний [10].

### **РНК-вакцины**

Подобно ДНК-вакцинам, генетическая информация об антигене доставляется вме-

сто самого антигена, и затем антиген экспрессируется в клетках вакцинированного человека. Для решения этой задачи используется либо матричная РНК (мРНК) (с модификациями), либо самореплицирующаяся РНК. Для мРНК требуются более высокие дозы, чем для самовоспроизводящейся РНК, которая амплифицируется сама, и РНК обычно доставляется через липидные наночастицы (LNP).

К преимуществу данной технологии можно отнести то, что вакцину можно полностью производить *in vitro*. В то же время технология является новой и неясно, с какими проблемами столкнутся производители при крупномасштабном производстве и поддержании стабильности холодовой цепи, поскольку для хранения вакцин необходимо использование низкотемпературных режимов в интервале  $-90 \dots -60$  °C (вакцина BNT162b2 компаний Pfizer-BioNTech) и в интервале  $-25 \dots -15$  °C (вакцина мРНК-1273 компании Moderna). В настоящее время по данной технологии разрабатывается 45 вакцин, у 7 из них клинические испытания достигли III–IV фаз. Компании Pfizer-BioNTech и Moderna завершили III фазу испытаний и прошли лицензирование своих вакцин, разработанных по данной технологии [10].

### **Подходы к оценке эффективности вакцинации против COVID-19**

В последнее время появляются сообщения о снижении нейтрализации некоторых вариантов SARS-CoV-2 (дельта-штамм) поствакцинальной сывороткой. Однако для оценки того, как это может повлиять на эффективность вакцины, необходимо более глубокое понимание коррелятов защиты. За появлением SARS-CoV-2 в конце 2019 г. последовал период относительного эволюционного застоя, продолжавшегося около 11 мес. Однако с конца 2020 г. эволюция SARS-CoV-2 характеризуется появлением наборов мутаций в контексте «вариантов, вызывающих беспокойство», которые влияют на характеристики вируса, включая трансмиссивность и антигенность, вероятно, в ответ на изменение иммунного профиля человеческой популяции. Скорее всего новая коронавирусная инфекция останется в популяции и станет сезонной, а вакцины против COVID-19 войдут в национальный календарь профилактических прививок многих стран, как и вакцины от гриппа.

Принимая во внимание изменчивость вируса, производители вакцин постоянно готовят платформы для возможного обновле-



ния вакцинных последовательностей и технологий, и крайне важно, чтобы наблюдение за генетическими и антигенными изменениями в глобальной популяции вируса проводилось наряду с экспериментами по выяснению фенотипического воздействия мутаций.

Следует отметить, что масштабное внедрение вакцинации позволяет сократить частоту и сроки госпитализаций заболевших, снижает потребность в проведении интенсивной терапии. Социальная эффективность связана со снижением смертности от осложнений коронавирусной инфекции, а также улучшением качества жизни пациентов в постковидный период.

Вопрос о необходимости вакцинации каждый должен решить сам, принимая во внимание тот факт, что риски, связанные с коронавирусной инфекцией COVID-19 и ее осложнениями, значительно превышают возможные риски, связанные с побочными эффектами вакцинации.

Известно, что стоимость производства и международного масштабирования является крайне высокой, а сам процесс подвержен угрозе политизации [11]. Несмотря на имеющиеся данные по безопасности и иммуногенности, основная цель разработчиков и производителей — получить прямые доказательства эффективности вакцины в защите людей от инфекции COVID-19. Более того, при наличии постоянного мутационного давления и смены штаммового состава вирусов новой точкой оценки эффективности

вакцины может стать в том числе тяжесть заболевания, а не сам факт его развития.

В своих требованиях к конечному препарату вакцин против COVID-19 ВОЗ предложила обозначить явную демонстрацию эффективности с оценкой ~ 50 % в противодействии «заболеванию, тяжелому заболеванию и (или) выделению/передаче вируса» [24]. Однако защитный эффект вакцины от тяжелых форм заболевания и летальных исходов трудно оценить в клинических испытаниях III фазы из-за необходимости гораздо большего количества участников. Для этого могут подходить лишь пострегистрационные данные объемных испытаний IV фазы или эпидемиологических исследований, проведенных уже после повсеместного внедрения вакцины.

В исследованиях вакцин используется множество различных конечных точек для оценки эффективности в зависимости от возбудителя, последствий инфекции и динамики распространения. Часто результаты рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) представлены как пропорциональное снижение заболеваемости в группах вакцинированных и невакцинированных участников, чтобы оценить прямой эффект вакцины на заболеваемость. Результаты также могут включать тяжесть клинических проявлений [23] или продолжительность периода контагиозности [7]; данные представлены на рисунке 2.

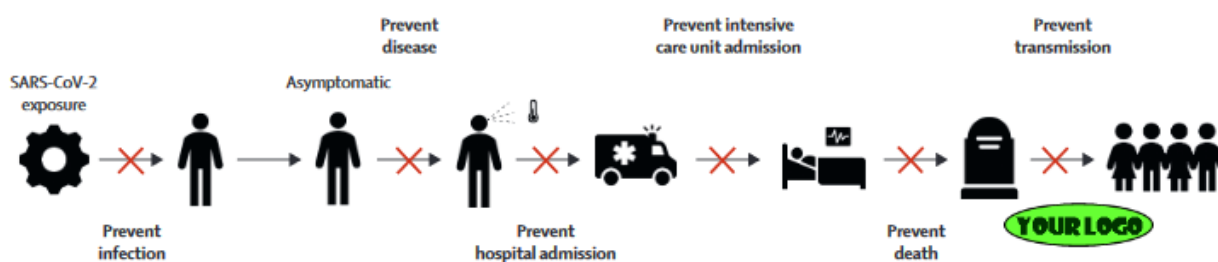


Рисунок 2. Потенциальные конечные точки оценки эффективности вакцин против COVID-19, адаптировано из [14]  
Figure 2. Potential endpoints for evaluating the efficacy of COVID-19 vaccines, adapted from [14]

Также иммунологические корреляты (уровень антител, параметры клеточного иммунитета) конкретной вакцины не всегда достоверно предсказывают эффективность вакцины, т. е. защита при реальном применении вакцины в «полевых» условиях не всегда прогнозируема на основе иммунологических коррелятов [13]. Например, было показано, что эффективность ротавирусных вакцин у детей в странах с низким уровнем дохода была ниже, чем наблюдалась у детей

в странах с высоким уровнем дохода [21]. В целом, важным направлением разработки и внедрения вакцин против COVID-19 является дальнейшая оценка возможных точек оценки эффективности. Есть мнение, что именно сейчас происходит смена парадигмы оценки эффективности с бинарных точек («заболел/ не заболел») на качественные точки («как тяжело заболел, если заболел»).

Группой реагирования CDC на COVID-19 под руководством Волио С.Н. при анализе

случаев госпитализации по поводу коронавирусной инфекции COVID-19 взрослых старше 18 лет было показано, что пациенты, имеющие в анамнезе заболевание COVID-19 или вакцинацию от него в сроке ранее 90–179 дней, имели значительно более высокие скорректированные шансы (более чем в 5 раз) лабораторно подтвержденного COVID-19 среди невакцинированных взрослых с предыдущей инфекцией SARS-CoV-2, чем шансы среди полностью вакцинированных реципиентов мРНК вакцины, у которых ранее не было зарегистрированной инфекции. Исследователями сделан вывод, что все, не имеющие противопоказаний, должны быть вакцинированы против COVID-19 в ближайшее время, насколько это возможно, в том числе и непривитые, ранее инфицированные вирусом SARS-CoV-2 [8].

## Заключение

Очевидно, что вакцинация, наряду с социальным дистанцированием и использованием средств индивидуальной защиты, является эффективным способом профилактики коронавирусной инфекции. Об этом свидетельствуют следующие факты: вакцинированные люди значительно реже заболевают коронавирусной инфекцией, а в случае заболевания переносят его, как правило, в нетяжелой форме, не требующей госпитализации. В настоящее время в мире используются порядка десяти вакцин от коронавирусной инфекции COVID-19. В Республике Беларусь для массовой вакцинации доступны вакцины «Гам-Ковид-Вак» («Спутник V») и «Спутник Лайт», произведенные в Российской Фе-

дерации, и китайская вакцина «VeroCell», произведенная компанией Sinopharm. Следует отметить, что Беларусь одной из первых зарегистрировала вакцины «Спутник V» и «Спутник Лайт» и в короткие сроки локализовала производство данных вакцин на территории республики. В настоящее время РУП «Белмедпрепараты» осуществляет стерильный розлив, а также вторичную упаковку вакцин «Гам-Ковид-Вак» («Спутник V») и «Спутник Лайт». Нужно отметить, что локализация производства вакцины «Гам-Ковид-Вак» («Спутник V») на производственной базе РУП «Белмедпрепараты» проведена еще весной 2021 г. и успешно применяется для массовой вакцинации. Поскольку вакцина «Спутник Лайт» по сути является первым компонентом вакцины «Гам-Ковид-Вак» («Спутник V»), ее регистрация в республике была выполнена в кратчайшие сроки [3]. Это также позволило в дальнейшем оперативно согласовать новую производственную площадку РУП «Белмедпрепараты» для вакцины «Спутник Лайт». Важно сказать, что вакцины «Гам-Ковид-Вак» («Спутник V») и «Спутник Лайт» применяются для профилактики коронавирусной инфекции у взрослых, включая лиц старше 60 лет. Оценка эффективности внедряемых вакцин против COVID-19 возможна как с помощью иммунологических коррелятов, так и с позиции прямой эффективности, которая может определяться не только фактом заболевания, но и влиянием вакцинации на степень тяжести течения заболевания при его развитии.

## Список литературы

1. Евразийская экономическая комиссия (ЕЭК) [Электронный ресурс]. [дата обращения 2021 сентябрь 13]. Режим доступа: <https://eec.eaeunion.org/comission/about/>
2. Министерство здравоохранения Республики Беларусь [Электронный ресурс]. [дата обращения 2021 сентябрь 13]. Режим доступа: <http://minzdrav.gov.by/ru/ministerstvo/>
3. Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» [Электронный ресурс]. [дата обращения 2021 сентябрь 13]. Режим доступа: <https://www.rceth.by/>
4. Ryzhikov AB, Ryzhikov EA, Bogryantseva MP, Usova SV, Danilenko ED, et al. A single blind, placebo-controlled randomized study of the safety, reactogenicity and immunogenicity of the “EpiVacCorona” Vaccine for the prevention of COVID-19, in volunteers aged 18–60 years (phase I-II). *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2021;11(2):283-296. DOI: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-ASB-1699>
5. Amanat F, Stadlbauer D, Strohmeier S, Nguyen THO, Chromikova V, et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. *Nat Med*. 2020 Jul;26(7):1033-1036. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0913-5>
6. Tikhvatulin AI, Dolzhikova IV, Shcheplyakov DV, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, et al. An open, non-randomised, phase 1/2 trial on the safety, tolerability, and immunogenicity of single-dose vaccine “Sputnik Light” for prevention of coronavirus infection in healthy adults. *The Lancet Regional Health – Europe*. 2021 Dec;11:100241. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100241>
7. Basta NE, Halloran ME, Matrajt L, Longini IM Jr. Estimating influenza vaccine efficacy from challenge and community-based study data. *Am J Epidemiol*. 2008 Dec 15;168(12):1343-1352. DOI: <https://doi.org/10.1093/aje/kwn259>
8. Bozio CH, Grannis SJ, Naleway AL, Ong TC, Butterfield KA, et al. Laboratory-Confirmed COVID-19 Among Adults Hospitalized with COVID-19-Like Illness with Infection-Induced or mRNA Vaccine-Induced SARS-CoV-2 Immunity - Nine States, January-September 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 Nov 5;70(44):1539-1544. DOI: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7044e1>
9. Chen J, Miao L, Li JM, Li YY, Zhu QY, Zhou CL, Fang HQ, Chen HP. Receptor-binding domain of SARS-Cov spike protein: soluble expression in *E. coli*, purification and functional characterization. *World J Gastroenterol*. 2005 Oct 21;11(39):6159-6164. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i39.6159>

10. COVID-19 vaccine tracker and landscape [Electronic resource]. World Health Organization (WHO). [date of access 2021 September 13]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
11. Xu R, Shi M, Li J, Song P, Li N. Construction of SARS-CoV-2 Virus-Like Particles by Mammalian Expression System. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020 Jul 30;8:862. DOI: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00862>
12. Gavi. The Gavi COVAX AMC: an investment opportunity [Электронный ресурс]. [дата обращения 2021 сентябрь 13]. Режим доступа: <https://www.gavi.org/investment-opportunity-gavi-covax-amc>
13. Hanquet G, Valenciano M, Simondon F, Moren A. Vaccine effects and impact of vaccination programmes in post-licensure studies. *Vaccine*. 2013 Nov 19;31(48):5634-5642. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.07.006>
14. Hodgson SH, Mansatta K, Mallett G, Harris V, Emary KRW, Pollard AJ. What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis*. 2021 Feb;21(2):e26-e35. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30773-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30773-8)
15. Рьжиков АБ, Рьжиков ЕА, Богрянцева МП, Гаврилова ЕВ, Даниленко ЕД, Иматдинов ИР, Максютов РА, Нечаева ЕА, Попова АЮ, Пьянков ОВ, Пьянкова ОГ, Сулопаров ИМ. Вакцинная композиция против коронавирусной инфекции COVID-19. [Электронный ресурс]. Патент Рос. Федерации № 2743595. 20.02.2020. [дата обращения 2021 сентябрь 13]. Режим доступа: [https://new.fips.ru/register-doc-view/fips\\_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2743595&TypeFile=html](https://new.fips.ru/register-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2743595&TypeFile=html)
16. The Development of a COVID19 Oral Vaccine Consisting of Bacillus Subtilis Spores [Electronic resource]. ClinicalTrials.gov. [date of access 2021 September 13]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT05057923>
17. Understanding Viral Vector COVID-19 Vaccines. [Electronic resource]. Centers for Disease Control and Prevention [date of access 2021 September 13]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/viralvector.html>
18. Krammer, F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature* 2020 Oct;586(7830):516-5276. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3>
19. Rattanapisit K, Shanmugaraj B, Manopwisedjaroen S, Purwono PB, Siritattananon K, et al. Rapid production of SARS-CoV-2 receptor binding domain (RBD) and spike specific monoclonal antibody CR3022 in *Nicotianabenthiana*. *Sci Rep*. 2020 Oct 19;10(1):17698. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74904-1>
20. Thanh Le T, Andreadakis Z, Kumar A, Gómez Román R, Tollefsen S, Saville M, Mayhew S. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov*. 2020 May;19(5):305-306. DOI: <https://doi.org/10.1038/d41573-020-00073-5>
21. Velázquez RF, Linhares AC, Muñoz S, Seron P, Lorca P, DeAntonio R, Ortega-Barria E. Efficacy, safety and effectiveness of licensed rotavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis for Latin America and the Caribbean. *BMC Pediatr*. 2017 Jan 13;17(1):14. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0771-y>
22. Wang H, Zhang Y, Huang B, Deng W, Quan Y, et al. Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BBIBP-CorV, with Potent Protection against SARS-CoV-2. *Cell*. 2020 Aug 6;182(3):713-721.e9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.008>
23. Weinberg GA, Szilagyi PG. Vaccine epidemiology: efficacy, effectiveness, and the translational research roadmap. *J Infect Dis*. 2010 Jun 1;201(11):1607-1610. DOI: <https://doi.org/10.1086/652404>
24. WHO Target Product Profiles for COVID-19 Vaccines. [Электронный ресурс]. World Health Organization (WHO). [дата обращения 2021 сентябрь 13]. Режим доступа: <https://www.who.int/publications/m/item/who-target-product-profiles-for-covid-19-vaccines>
25. World Health Organization (WHO) [Electronic resource]. [date of access 2021 September 13]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
26. Zhu FC, Guan XH, Li YH, Huang JY, Jiang T, Hou LH, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2020 Aug 15;396(10249):479-488. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31605-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31605-6)

## References

1. The Eurasian Economic Commission (EEC) [Electronic resource]. [date of access 2021 September 13]. Available from: <https://eec.eaeunion.org/commission/about/> (In Russ.).
2. Ministry of Health of the Republic of Belarus [Electronic resource]. [date of access 2021 September 13]. Available from: <http://minzdrav.gov.by/ru/ministerstvo/> (In Russ.).
3. Center for Examinations and Tests in Health Service Republican Unitary Enterprise [Electronic resource]. [date of access 2021 September 13]. Available from: <https://www.rceth.by/> (In Russ.).
4. Ryzhikov AB, Ryzhikov EA, Bogryantseva MP, Usova SV, Danilenko ED, et al. A single blind, placebo-controlled randomized study of the safety, reactogenicity and immunogenicity of the “EpiVacCorona” Vaccine for the prevention of COVID-19, in volunteers aged 18-60 years (phase I-II). *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2021;11(2):283-296. DOI: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-ASB-1699>
5. Amanat F, Stadlbauer D, Strohmeier S, Nguyen THO, Chromikova V, et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. *Nat Med*. 2020 Jul;26(7):1033-1036. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0913-5>
6. Tukhvatulin AI, Dolzhikova IV, Shcheplyakov DV, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, et al. An open, non-randomised, phase 1/2 trial on the safety, tolerability, and immunogenicity of single-dose vaccine “Sputnik Light” for prevention of coronavirus infection in healthy adults. *The Lancet Regional Health – Europe*. 2021 Dec;11:100241. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lanep.2021.100241>
7. Basta NE, Halloran ME, Matrajt L, Longini IM Jr. Estimating influenza vaccine efficacy from challenge and community-based study data. *Am J Epidemiol*. 2008 Dec 15;168(12):1343-1352. DOI: <https://doi.org/10.1093/aje/kwn259>
8. Bozio CH, Grannis SJ, Naleway AL, Ong TC, Butterfield KA, et al. Laboratory-Confirmed COVID-19 Among Adults Hospitalized with COVID-19-Like Illness with Infection-Induced or mRNA Vaccine-Induced SARS-CoV-2 Immunity - Nine States, January-September 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 Nov 5;70(44):1539-1544. DOI: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7044e1>
9. Chen J, Miao L, Li JM, Li YY, Zhu QY, Zhou CL, Fang HQ, Chen HP. Receptor-binding domain of SARS-Cov spike protein: soluble expression in *E. coli*, purification and functional characterization. *World J Gastroenterol*. 2005 Oct 21;11(39):6159-6164. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i39.6159>
10. COVID-19 vaccine tracker and landscape [Electronic resource]. World Health Organization (WHO). [date of access 2021 September 13]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

11. Xu R, Shi M, Li J, Song P, Li N. Construction of SARS-CoV-2 Virus-Like Particles by Mammalian Expression System. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020 Jul 30;8:862. DOI: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00862>
12. Gavi. The Gavi COVAX AMC: an investment opportunity [Electronic resource]. [date of access 2021 September 13]. Available from: <https://www.gavi.org/investment-opportunity-gavi-covax-amc>
13. Hanquet G, Valenciano M, Simondon F, Moren A. Vaccine effects and impact of vaccination programmes in post-licensure studies. *Vaccine.* 2013 Nov 19;31(48):5634-5642. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.07.006>
14. Hodgson SH, Mansatta K, Mallett G, Harris V, Emary KRW, Pollard AJ. What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis.* 2021 Feb;21(2):e26-e35. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30773-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30773-8)
15. Ryzhikov AB, Ryzhikov EA, Bogryantseva MP, Gavrilova EV, Danilenko ED, Imatdinov IR, Maksyutov RA, Nechaeva EA, Popova AY, Pyankov OV, Pyankova OG, Susloparov IM. Vaccine composition against coronavirus infection COVID-19 [Electronic resource]. Patent of Russian Federation N 2743595. 20.02.2020. [date of access 2021 September 13]. Available from: [https://new.fips.ru/registers-doc-view/fips\\_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2743595&TypeFile=html\(In Russ.\)](https://new.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2743595&TypeFile=html(In Russ.))
16. The Development of a COVID19 Oral Vaccine Consisting of Bacillus Subtilis Spores [Electronic resource]. ClinicalTrials.gov. [date of access 2021 September 13]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT05057923>
17. Understanding Viral Vector COVID-19 Vaccines. [Electronic resource]. Centers for Disease Control and Prevention [date of access 2021 September 13]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/viralvector.html>
18. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature.* 2020 Oct;586(7830):516-5276. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3>
19. Rattanapit K, Shanmugaraj B, Manopwisedjaroen S, Purwono PB, Siriwananon K, et al. Rapid production of SARS-CoV-2 receptor binding domain (RBD) and spike specific monoclonal antibody CR3022 in *Nicotiana benthamiana*. *Sci Rep.* 2020 Oct 19;10(1):17698. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74904-1>
20. Thanh Le T, Andreadakis Z, Kumar A, Gómez Román R, Tolleson S, Saville M, Mayhew S. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov.* 2020 May;19(5):305-306. DOI: <https://doi.org/10.1038/d41573-020-00073-5>
21. Velázquez RF, Linhares AC, Muñoz S, Seron P, Lorca P, DeAntonio R, Ortega-Barria E. Efficacy, safety and effectiveness of licensed rotavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis for Latin America and the Caribbean. *BMC Pediatr.* 2017 Jan 13;17(1):14. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0771-y>
22. Wang H, Zhang Y, Huang B, Deng W, Quan Y, et al. Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BBIBP-CorV, with Potent Protection against SARS-CoV-2. *Cell.* 2020 Aug 6;182(3):713-721.e9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.008>
23. Weinberg GA, Szilagyi PG. Vaccine epidemiology: efficacy, effectiveness, and the translational research roadmap. *J Infect Dis.* 2010 Jun 1;201(11):1607-1610. DOI: <https://doi.org/10.1086/652404>
24. WHO Target Product Profiles for COVID-19 Vaccines. [Electronic resource]. World Health Organization (WHO). [date of access 2021 September 13]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/who-target-product-profiles-for-covid-19-vaccines>
25. World Health Organization (WHO) [Electronic resource]. [date of access 2021 September 13]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
26. Zhu FC, Guan XH, Li YH, Huang JY, Jiang T, Hou LH, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2020 Aug 15;396(10249):479-488. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31605-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31605-6)

## Информация об авторах / Information about the authors

**Гринько Дмитрий Владимирович**, директор РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1031-6506>  
e-mail: rceth@rceth.by

**Моисеев Дмитрий Владимирович**, д.ф.н., заведующий Республиканской контрольно-аналитической лабораторией, РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1241-832X>  
e-mail: rkal@rceth.by

**Воропаев Евгений Викторович**, к.м.н., доцент, проректор по научной работе, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9435-6109>  
e-mail: voropaev.evgenii@gmail.com

**Стома Игорь Олегович**, д.м.н., доцент, ректор УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0483-7329>  
e-mail: rektor@gsmu.by

**Dmitry V. Grinko**, Director of the Center for Examinations and Tests in Health Service

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1031-6506>  
e-mail: rceth@rceth.by

**Dmitry V. Moiseev**, PharmD, Head of the Republican Control and Analysis Laboratory, Center for Examinations and Tests in Health Service

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1241-832X>  
e-mail: rkal@rceth.by

**Evgenii V. Voropaev**, PhD (Med), Associate Professor, Vice-Rector in charge of scientific work, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9435-6109>  
e-mail: voropaev.evgenii@gmail.com

**Igor O. Stoma**, DMedSc, Associate Professor, Rector of Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0483-7329>  
e-mail: rektor@gsmu.by

## Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Стома Игорь Олегович**  
e-mail: rektor@gsmu.by

**Igor O. Stoma**  
e-mail: rektor@gsmu.by

Received / Поступила в редакцию 08.11.2021

Revised / Поступила после рецензирования 12.11.2021

Accepted / Принята к публикации 29.12.2021