

СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ РАЗРАБОТКИ ВАКЦИН ДЛЯ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ COVID-19

Бугоркова С.А.

ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора, Саратов

На сегодняшний день не вызывает сомнения важность решения вопроса с созданием эффективной и безопасной вакцины для борьбы с COVID-19. В обзоре представлены материалы по перспективным достижениям в разработке вакцин-кандидатов против SARS-CoV-2. Проанализирован текущий трек создаваемых вакцин-кандидатов против SARS-CoV-2 по данным на 08.07 2020 г. с позиции оценки их эффективности и безопасности. Выделены наиболее перспективные разработки, реализуемые в ближайшее время. Показано, что активное создание и оценка разрабатываемых вакцин против SARS-CoV-2 позволит иметь богатую альтернативу при выборе препарата по цене и эффективности и накопить потенциальный опыт для разработки вакцин против вновь появляющихся вирусов.

Ключевые слова: COVID-19, вакцина, специфическая профилактика.

ВВЕДЕНИЕ

Глобальная чрезвычайная ситуация в области общественного здравоохранения, обусловленная вспышкой в декабре 2019 г. в Ухане (Китай) новой коронавирусной инфекции, сопровождающейся ее быстрым распространением по всему миру, спровоцировала ускоренную разработку вакцин-кандидатов против SARS-CoV-2. Была поставлена задача создать вакцины, как для долгосрочной защиты лиц с высоким риском заболевания COVID-19, таких как медицинские работники, так и вакцины для быстрого использования в условиях вспышки инфекции [1]. Еще в феврале 2020 г. ВОЗ и Глобальное научное сообщество по обеспечению готовности к инфекционным заболеваниям и реагированию на них провели Глобальный форум по исследованиям и инновациям, связанным с COVID-19 и определили непосредственные, среднесрочные и долгосрочные приоритеты по разработке ответных мер в отношении этой инфекции [2].

Стратегия разработки вакцин против SARS-CoV-2 с одной стороны, учитывая предыдущий опыт создания препаратов для профилактики SARS и MERS, была понятна изначально. Как SARS-CoV, так и SARS-CoV-2 проявляют высокую степень генетического сродства, имеют много общего в патогенезе заболевания, связываются с одним и тем же рецептором ангиотензинпревращающего фермента II типа (ACE2) на клетках-хозяина [3,4]. Но с другой стороны, этот же опыт свидетельствует о том, что все создаваемые препараты потребуют особо тщательной оценки их безопасности, опираясь

на имеющиеся данные о способности вакцин против SARS иммунопотенцировать эозинофильную инфильтрацию легких и установленный риск повышения инфекционности при иммунизации цельновирионными и даже субъединичными вакцинами на основе Spike-белка [5]. Эти знания повлекли за собой необходимость четкой разработки международного протокола для клинических исследований IIb и III этапа клинических исследований вакцин-кандидатов против SARS-CoV-2, что должно позволить обеспечить создание основы для совместных разработок и их эффективной оценки [2].

Сложные моменты в разработке эффективной вакцины для специфической профилактики COVID-19 обусловлены: отсутствием адекватных животных моделей; выбором дизайна вакцины, упрощающего ее клиническое испытание; отсутствием методической базы для оценки иммунного ответа на новые вакцины; проблемами перекрестной реактивности с другими коронавирусами; необходимостью решения вопроса с вакцинацией беременных и целого ряда других моментов. Перед мировым сообществом стоит задача не только решить вопросы разработки эффективной вакцины, но и быстро развернуть производственные линии для наработки вакцин-кандидатов.

На сегодняшний день уже четко понятно, что учитывая способность SARS-CoV-2 к пандемическому распространению [6] и высокий риск передачи инфекции от бессимптомных носителей [7] успехи в борьбе с этой инфекцией прямо связаны с разработкой и производством эффективной и безопасной вакцины.

Среди всех возможных стратегий создания эффективной вакцины против SARS-CoV-2 можно найти как преимущества, так и недостатки, поэтому изначально исследования по конструированию вакцин-кандидатов стартовали по нескольким направлениям. Это касалось разработки вакцин на основе целого вируса, с использованием рекомбинантных технологий и ДНК-вакцин.

Трек разработки вакцин против SARS-CoV-2 по данным на 08.07 2020 г. включает более 125 кандидатов, находящихся на стадии доклинического исследования, 29 кандидатов – проходящих клинические исследования I (15 вакцин-кандидатов), II (10 вакцин-кандидатов) или III (4 вакцины-кандидата) фазы и 1 препарата, принятого для ограниченного использования [8]. На создание эффективной и безопасной вакцины обычно уходят годы, но в сложившихся обстоятельствах научное сообщество не имеет такой возможности. В январе 2020 г. был расшифрован геном SARS-CoV-2 [9], а в марте этого же года для ряда разрабатываемых препаратов уже начались испытания на людях.

Цельновирионные вакцины

Применение вакцин на основе природных ослабленных или гетерологичных вирусов, а также вирусов, аттенуированных в различных условиях – классическая стратегия специфической профилактики вирусных инфекций. Вакцины на основе живого вируса имеют целый ряд преимуществ – это высокая иммуногенность за счет способности стимулировать toll-like рецепторы (TLR), в частности, 3 и 9 типа. Но именно эти препараты и нуждаются в особо жестком тестировании на безопасность.

Проблемой безопасности разрабатываемых живых вакцин 1 поколения против тяжелого респираторного синдрома (ТОРС) было развитие вирус-индуцированной патологии и эозинофильной инфильтрации в легких и печени [5]. Механизм инициации этих иммунопатологических процессов при вакцинации против SARS мало изучен. Существует мнение о формировании антитело-зависимого усиления (ADE-antibody-dependent enhancement) иммунопатологической активности, описанного при ряде вирусных инфекций, в частности, при лихорадке Денге [10] и Эбола [11]. Усиление эозинофильной инфильтрации жизненно важных органов, по мнению некоторых исследователей, опосредовано развитием Th2-ответа [12]. Th2-лимфоциты поддерживают переключение синтеза изотипов иммуноглобулинов в В-лимфоцитах на IgE, IgG4 и IgA, привлекая клетки партнёры – тучные, базофилы и эозинофилы. Не только индукция Th2-ответа лежит в основе механизма развития эозинофильной инфильтрации, нельзя исключить и участие Th17-ответа [13]. Расшифровка механизмов развития иммунопатологических реакций позволит определиться с выбором наиболее безопасной стратегии конструирования вакцин против SARS-CoV-2.

Среди относящихся к этой группе вакцин, на I-III фазах клинических испытаний находится 7 кандидатов. Среди них 4 инаktivированных вакцины, 3 на основе нереплицирующихся векторов. В лидерах (III фаза клинических испытаний) можно считать химически инаktivированную вирусную вакцину (CoronaVac SARS-CoV-2) от компании Sinovac и рекомбинантный препарат (ChAdOx1-S), разработанный группой исследователей из Оксфордского университета. Инаktivированная вакцина в экспериментах на животных не вызывала ADE, демонстрируя определенную безопасность, что позволило получить одобрение Национального управления по лекарственным средствам Китая (NMPA) на проведение клинических испытаний на людях I / II фазы еще в апреле 2020 года. По предварительным данным препарат демонстрирует хорошие профили иммуногенности и безопасности, вакцина индуцирует нейтрализующие антитела через 14 дней после 2-кратной (0 и 14 дней) прививки с уровнем сероконверсии нейтрализующих антител более 90 % [14]. Еще один кандидат – рекомбинантная векторная вакцина на основе аденовируса типа 5 (Ad5), экспрессирующая

гликопротеин SARS-CoV-2 (Ad5-nCov) от компании CanSino Biological Inc. также демонстрирует высокие результаты на II фазе клинических испытаний. Этот препарат индуцирует гуморальный ответ у взрослых на 28-й день после прививки, а формирование Т-клеточного ответа регистрируют уже с 14-го дня, но, несмотря на хорошую переносимость вакцины, авторы препарата указывают на необходимость дальнейшего исследования [15]. Рекомбинантная вакцина Ad5-nCov, разработанная китайскими специалистами (CanSino Biological Inc., Пекинский институт биотехнологий и Академия военно-медицинских наук Народно-освободительной армии Китая) получила одобрение для военного использования сроком на один год от Управления по вопросам гигиены и здравоохранения объединенных сил материально-технического обеспечения при Центральном военном совете КНР.

Субъединичные вакцины

Субъединичные вакцины для SARS-CoV и SARS-CoV-2 основаны на получении иммунного ответа против S (spike) - белка для предотвращения его стыковки с рецептором ACE2 хозяина [5]. Субъединичные вакцины демонстрируют высокий уровень защитного иммунитета, особенно при использовании современных адъювантных систем, и характеризуются хорошим профилем безопасности. Ранее была разработана и протестирована вакцина, представленная рецептор-связующим доменом (RBD) S-белка SARS-CoV на иммуногенность и безопасность [16]. В сравнении с другими вакцинами, разрабатываемыми против ТОРС, данный препарат обладал минимальным иммунопотенцированием клеток хозяина. На момент решения задачи по конструированию вакцины в отношении SARS-CoV-2 эти исследования давали определенные преимущества в разработке субъединичной вакцины для профилактики COVID-19. Но ключевая проблема субъединичных вакцин, связанная с адекватным подбором адъювантной системы, обусловила ограниченный выход кандидатов на клинические испытания (4 вакцины-кандидата). Среди которых лидирует вакцина-кандидат от компании Novavax, владеющей собственным адъювантом Matrix M и имеющей хороший опыт разработки противовирусных вакцин. Созданный ими препарат - полноразмерная рекомбинантная вакцина на основе гликопротеина SARS-CoV-2 с адъювантом Matrix M (NVX-CoV2373), вышел на I/II фазу клинических испытаний. На I фазе клинических испытаний находятся кандидаты от компаний ProtectionClover Biopharmaceuticals Inc./GSK/Dynavax (в основе нативная субъединица Spike белка) и Vaxine Pty Ltd/Medytox (рекомбинантный белок шип с адъювантом Advax™), а также препарат, разработанный в институте микробиологии Китайской академии наук (адъювантный RBD-димер).

ДНК / РНК вакцины

Ряд биотехнологических компаний (Inovio Pharmaceuticals, Moderna Therapeutics, Curevac) разработали платформы для создания вакцин на основе нуклеиновых кислот для профилактики COVID-19. Хотя весь предыдущий опыт применения ДНК-вакцин, демонстрировал хорошие результаты на биомодели, которые, к сожалению, не повторялись в испытаниях на людях [17]. Использование ДНК или РНК вируса считается более безопасной технологией, что позволяет создавать такие вакцины значительно быстрее. Именно такие препараты представляют на сегодняшний день большинство в списке вакцин-кандидатов против COVID-19 (9 вакцин-кандидатов). Лидирующую позицию занимает компания Moderna, спонсируемая Национальным институтом аллергии и инфекционных заболеваний США (NIAID) с кандидатной мРНК-вакциной (mRNA-1273). Эта вакцина-кандидат, проходит II фазу клинических испытаний. Известно, что препарат предотвращает репликацию вируса в легких биомодели при заражении SARS-CoV-2. Авторы препарата регистрировали выработку специфических антител уже к 15 дню после вакцинации, особенно после повторного внутримышечного введения вакцины. Препарат демонстрирует в дозах 50 и 100 мкг хорошую переносимость [18]. Хорошие результаты получены и при исследовании вакцины-кандидата от компании Inovio Pharmaceuticals и Интернационального института вакцин (IVI) - ДНК-вакцина (INO-4800) обеспечивает устойчивую экспрессию белка S *in vitro*, в опытах на животных продемонстрированы высокий антиген-специфический Т-клеточный ответ, выработка функциональных антител, способных нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 и обеспечить блокировку связывания белка Spike с рецептором ACE2, адекватное биораспределение препарата [19]. Немецкая компания BioNTech в сотрудничестве с Pfizer (Нью-Йорк) и китайскими коллегами (компания Fosun Pharma) набрали добровольцев для I фазы клинических испытаний мРНК вакцины.

Среди Российских проектов 16.06.2020 г. в реестре разрешений на проведение клинических исследований заявлены две вакцины-кандидаты от ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения России: комбинированные векторные вакцины для профилактики коронавирусной инфекции, вызванной новым вирусом SARS-CoV-2 - Гам-КОВИД-Вак (раствор для внутримышечного введения) и Гам-КОВИД-Вак-Лио (лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения). Началась II фаза клинического исследования этих вакцин (grls.rosminzdrav.ru), окончание которого запланировано на 31.12.2020 г.

В ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» разрабатываются: пептидная вакцина, созданная на платформе, использовавшейся ранее для разработки вакцины против вируса Эбола,

субъединичная вакцина, живая векторная вакцина на основе вируса кори, рекомбинантная интраназальная вакцина на основе вируса гриппа А, векторная вакцина на основе вируса везикулярного стоматита и мРНК-вакцина против SARS-CoV-2. Эти прототипы прошли испытания на биомоделях.

В списке потенциальных вакцин, способных остановить COVID-19 также разработки ФМБА и BIOCAD.

Активные исследования по созданию вакцины против COVID-19 проводятся в Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте вакцин и сывороток ФМБА России, но готовый препарат может быть представлен к регистрации не раньше 2021 г.

К разработке препарата против COVID-19 (живая вирусная векторная вакцина на основе аттенуированного вируса гриппа и инкапсулированная в липосомы мРНК) приступили и в компании BIOCAD. В основу научных исследований положены результаты успешных изысканий по созданию мРНК-онковакцин.

Над вакциной работают и в Институте биоорганической химии имени М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, где разрабатывается препарат на основе вирусоподобных частиц с использованием, так называемых, рекомбинантных фрагментов белков коронавируса.

Все кандидаты на разных стадиях доклинического и клинического исследования демонстрируют неплохие результаты по иммуногенности и безопасности.

Сдерживание эпидемии при отсутствии вакцины влечет за собой огромные экономические затраты [20,21,22], в сложившихся обстоятельствах, возможно, даже частично эффективная вакцина позволит принципиально переломить ситуацию с COVID-19, что само по себе уже обеспечит хороший экономический эффект.

До этапа лицензирования и принятия решения о производстве вакцины-кандидата необходимо оценить целый комплекс прокси-биомаркеров у привитых и непривитых: снижение вирусной нагрузки, вероятность и исход заболевания, скорость элиминации вируса.

Попытка с помощью математического моделирования оценить воздействие вакцинации против SARS-CoV-2 на уровень популяционного иммунитета [23] позволила исследователям высказать следующие предположения, что вакцина-кандидат не должна обязательно иметь стерилизующий иммунитет, достаточно, чтобы вакцинация приводила к снижению вирусной нагрузки на уровне $VE \geq 70\%$ и способствовала более быстрому очищению от инфекции среди привитых, что уже вызовет снижение распространения вируса в популяции. Более того имеет значение время применения вакцинации (до или после эпидемии). Превентивная мера позволит значимо сдерживать эпидемический рост.

Эффективность вакцинации по расчетным данным резко повышается при четком выделении приоритетов, в частности прививка среди лиц, старше 60 лет позволит достичь оптимального сокращения случаев заболевания и смерти. В то время как преимущественная вакцинация только детского населения наименее эффективна. Оптимальный охват вакцинацией всех возрастных групп показал существенное влияние прививки на размер эпидемии.

Отсюда и выстраиваемая стратегия вакцинации, направленная в первую очередь на группы риска, лиц старше 60 лет и затем уже на все население, по-видимому, будет способствовать резкому снижению вероятности развития крупной вспышки COVID-19 в будущем.

Но не одна математическая модель не позволяет с 100 % вероятностью учесть все ключевые характеристики, как самого вакцинного продукта, так и тенденции развития эпидемиологического процесса в конкретной стране (регионе), поэтому упование только на вакцинацию как средство недопущения распространения новой коронавирусной инфекции не вполне обосновано.

Один из самых сложных вопросов при разработке вакцин это баланс между эффективностью и безопасностью препарата [24]. При такой скорости разработки и прохождения испытаний вакцин-кандидатов против COVID-19 остается открытым вопрос оценки отдаленных последствий вакцинации, пока неясна длительность сохранения иммунного ответа на прививку и будет ли этот ответ «защитным». Ключевой вопрос насколько хорошо вакцина блокирует инфекцию, на настоящий момент в клинических испытаниях получены лишь данные относительно уровня антительного ответа [25]. До конца не решен вопрос с оценкой ADE-феномена, распространенного при применении целого ряда других противовирусных вакцин [26].

Уже предлагается целый ряд критериев для разрешения применения на конкретной территории вакцины после ее лицензирования, например, доказательство того, что COVID-19 недостаточно контролируется в государстве другими мерами, такими как тестирование, отслеживание контактов, изоляция и карантин; наличие рекомендации Консультативного комитета по практике иммунизации (ACIP) после изучения фактических данных о безопасности и эффективности вакцины-кандидата; достаточная поставка вакцины для охвата сразу всех групп риска; общественная доступность информации о безопасности и эффективности вакцины [27].

Таким образом, несмотря на быструю разработку вакцин против SARS-CoV-2, процесс испытания препаратов и оценка возможных рисков их применения займет определенное время. Вероятно, скоро рассчитывать на возможность влиять на

существующую эпидемиологическую обстановку с помощью вакцин против COVID-19 преждевременно, но не вызывает сомнения необходимость наличия средств специфической профилактики COVID-19 для снижения заболеваемости и смертности, в условиях обоснования вируса в человеческой популяции. А активное создание и оценка разрабатываемых вакцин против SARS-CoV-2 позволит иметь богатую альтернативу при выборе препарата по цене и эффективности и накопить потенциальный опыт для разработки вакцин против вновь появляющихся вирусов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. WHO Working Group – Target Product Profiles for COVID-19 Vaccines. 17 April 2020.
<https://www.who.int/publications/m/item/who-working-group-target-product-profiles-for-covid-19-vaccines>
2. WHO. A coordinated global research roadmap: 2019 novel coronavirus. March 2020. R&D Blueprint. https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/Coronavirus_Roadmap_V9.pdf?ua=1
3. Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, Ren L, Guo L, Guo R, Chen T, Hu J, Xiang Z, Mu Z, Chen X, Chen J, Hu K, Jin Q, Wang J, Qian Z. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. Version 2. Nat Commun. 2020 Mar 27;11(1):1620. doi: 10.1038/s41467-020-15562-9. PMID: 32221306;
4. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell. 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32142651
5. Jiang S, Bottazzi ME, Du L, Lustigman S, Tseng CT, Curti E, et al. Roadmap to developing a recombinant coronavirus S protein receptor-binding domain vaccine for severe acute respiratory syndrome. Expert Rev Vaccines. 2012;11(12):1405–13. <https://doi.org/10.1586/erv.12.126>
6. A public health emergency of international concern over the global outbreak of novel coronavirus declared by WHO. Available at: [https://www.who.int/dg/speeches/detail/whodirector-general-s-statement-on-ihr-emergency-committee-on-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/dg/speeches/detail/whodirector-general-s-statement-on-ihr-emergency-committee-on-novel-coronavirus-(2019-ncov))

7. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med*. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>
8. J. Corum, D. Grady, Sui-Lee Wee and C. Zimmerhhttps Coronavirus Vaccine Tracker <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>
9. Roujian Lu, Xiang Zhao, Juan Li, Peihua Niu, Bo Yang, Honglong Wu, Wenling Wang, Hao Song, Baoying Huang, Na Zhu, Yuhai Bi, Xuejun Ma, Faxian Zhan, Liang Wang, Tao Hu, Hong Zhou, Zhenhong Hu, Weimin Zhou, Li Zhao, Jing Chen, Yao Meng, Ji Wang, Yang Lin, Jianying Yuan, Zhihao Xie, Jinmin Ma, William J Liu, Dayan Wang, Wenbo Xu, Edward C Holmes, George F Gao, Guizhen Wu, Weijun Chen, Weifeng Shi, Wenjie Tan. Genomic Characterisation and Epidemiology of 2019 Novel Coronavirus: Implications for Virus Origins and Receptor Binding. *Lancet*. 2020 Feb 22;395(10224):565-574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
10. M.K. Smatti, A.A. Al Thani, H.M. Yassine Viral-induced enhanced disease illness. *Front Microbiol*. 2018;9: 2991 doi: 10.3389/fmicb.2018.02991
11. Ayato Takada, Heinz Feldmann, Thomas G. Ksiazek, and Yoshihiro Kawaoka. Antibody-Dependent Enhancement of Ebola Virus Infection. *Journal of virology*. 2003; 77 (13): 7539–7544. DOI: 10.1128/JVI.77.13.7539–7544.2003
12. M. Bolles, D. Deming, K. Long, S. Agnihothram, A. Whitmore, M. Ferris, *et al*. A double-inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine provides incomplete protection in mice and induces increased eosinophilic proinflammatory pulmonary response upon challenge *J. Virol*, 85 (2011), pp. 12201-12215
13. P. Hotez , M. E. Bottazzi , D. Corry The Potential Role of Th17 Immune Responses in Coronavirus Immunopathology and Vaccine-induced Immune Enhancement. *Journal reference: Microbes and Infection* 2020 DOI: 10.1016/j.micinf.2020.04.005
14. R. Carlson. CoronaVac SARS-CoV-2 Vaccine. <https://www.precisionvaccinations.com/vaccines/coronavac-sars-cov-2-vaccine>
15. Feng-Cai Zhu, Yu-Hua Li, Xu-Hua Guan, Li-Hua Hou, Wen-Juan Wang, Jing-Xin Li, Shi-Po Wu, Bu-Sen Wang, Zhao Wang, Lei Wang, Si-Yue Jia, Hu-Dachuan Jiang, Ling Wang, Tao Jiang, Yi Hu, Jin-Bo Gou, Sha-Bei Xu, Jun-Jie Xu, Xue-Wen Wang, Wei Wang, Wei Chen. Safety, Tolerability, and Immunogenicity of a Recombinant Adenovirus type-5 Vectored COVID-19 Vaccine: A Dose-Escalation, Open-Label, Non-Randomised, First-In-Human Trial *Clinical Trial*. 2020 Jun 13;395(10240):1845-1854. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31208-3. Epub 2020 May 22

16. Chen WH, Du L, Chag SM, Ma C, Tricoche N, Tao X, et al. Yeast-expressed recombinant protein of the receptor-binding domain in SARS-CoV spike protein with deglycosylated forms as a SARS vaccine candidate. *Hum Vaccines Immunother.* 2014;10(3):648–58
17. Wen-Hsiang Chen, [Ulrich Strych](#), [Peter J Hotez](#), [Maria Elena Bottazzi](#) The SARS-CoV-2 Vaccine Pipeline: an Overview. *Current Tropical Medicine Reports* 2020; 7: 61–64
18. Lowe D. (2020). First results from Moderna’s coronavirus vaccine. *In the pipeline*; <https://blogs.sciencemag.org/pipeline/archives/2020/05/18/first-results-from-modernas-coronavirus-vaccine>
19. Trevor R. F. Smith, Ami Patel, Stephanie Ramos, Dustin Elwood, Xizhou Zhu, et. al.. Immunogenicity of a DNA vaccine candidate for COVID-19. *Nat Commun.* 2020; 11:2601.
20. Helena Legido-Quigley, Nima Asgari, Yik Ying Teo, Gabriel M Leung, Hitoshi Oshitani, Keiji Fukuda, Alex R Cook, Li Yang Hsu, Kenji Shibuya, David Heymann. Are high-performing health systems resilient against the COVID-19 epidemic? *Lancet*, 2020. 395(10227): p. 848-850.
21. David Baud, Xiaolong Qi, Karin Nielsen-Saines, Didier Musso, Léo Pomar, Guillaume Favre. Real estimates of mortality following COVID-19 infection. *Lancet Infect Dis*, 2020.
22. Remuzzi, A. and G. Remuzzi, COVID-19 and Italy: what next? *Lancet*, 2020.
23. Monia Makhoul, Houssein H. Ayoub, Hiam Chemaitelly, Shaheen Seedat, Ghina R Mumtaz, Sarah Al-Omari, Laith J. Abu-Raddad. Epidemiological impact of SARS-CoV-2 vaccination: mathematical modeling analyses. Preprint medRxiv. **doi:** <https://doi.org/10.1101/2020.04.19.20070805>
24. Singh K., Mehta S., The clinical development process for a novel preventive vaccine: An overview. *J Postgrad Med.* 2016; 62(1): 4–11. doi: 10.4103/0022-3859.173187.
25. Paustian T. A review of vaccine efforts against SARS-CoV-2; on Jul 11 2020. https://www.translatetheweb.com/?from=en&to=ru&ref=SERP&dl=en&rr=UC&a=https%3a%2f%2fwww.microbiologytext.com%2f6th_ed%2fnews%2fmessage%2fa-review-of-vaccine-efforts-against-sars-cov-2.
26. William A. Haseltine The Risks of Rushing a COVID-19 Vaccine. June 22, 2020. <https://www.scientificamerican.com/article/the-risks-of-rushing-a-covid-19-vaccine/>
27. Michelle M. Mello, Ross D. Silverman, Saad B. Omer Ensuring Uptake of Vaccines against SARS-CoV-2 The New England journal of medicine. 2020;nejm.org on July 13. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2020926>.

