


## Технология мРНК как одна из перспективных платформ для разработки вакцины против SARS-CoV-2


А.А. Ильичев , Л.А. Орлова, С.В. Шарабрин, Л.И. Карпенко

Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, р.п. Кольцово, Новосибирская область, Россия  
 e-mail: [ilyichev@vector.nsc.ru](mailto:ilyichev@vector.nsc.ru)

**Аннотация.** После того как была опубликована последовательность генома SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2), а количество заболевших стало стремительно возрастать, многие глобальные компании начали разработку вакцины от данного вируса. Для создания вакцины задействованы практически все известные на данный момент способы – это вакцины на основе инактивированного вируса, мРНК и ДНК, вирусных векторов, синтетических пептидов и рекомбинантных белков, произведенных в клетках насекомых и млекопитающих. В обзоре рассматривается одна из перспективных вакцинных платформ, созданная на основе матричной РНК (мРНК). До недавнего времени мРНК-вакцинация не рассматривалась с практической точки зрения в силу высокой чувствительности к нуклеазной деградации и, как следствие, нестабильности препаратов на основе мРНК. Последние технологические достижения в значительной степени преодолели проблемы низкой иммуногенности, нестабильности и трудности доставки РНК-вакцин. Важно отметить, что мРНК-вакцины способны эффективно активизировать оба звена иммунитета – как Т-клеточный, так и гуморальный ответы. Существенным преимуществом мРНК-вакцин является быстрое недорогое масштабируемое и однотипное производство, обеспечивающее высокие выходы желаемого продукта в условиях *in vitro*. После синтеза и процедуры очистки технологически значительно проще добиться получения препарата мРНК инъекционной чистоты. Таким образом, производство мРНК путем транскрипции *in vitro* предпочтительнее в сравнении с производством ДНК-вакцин, так как в действительности является химическим процессом без использования клеток. По сравнению с производством вакцин на основе инактивированного вируса или рекомбинантного белка мРНК-технологии позволяют гораздо быстрее пройти все этапы разработки. Этот параметр имеет первостепенное значение для создания препаратов против вирусных патогенов, основной проблемой борьбы с которыми является временной разрыв между эпидемией и разработкой вакцины. В данном обзоре мы обсуждаем работы, связанные с разработкой вакцины против коронавирусов, включая SARS-CoV-2, с акцентом на технологии мРНК.  
Ключевые слова: коронавирус; SARS-CoV-2; COVID-19; мРНК-вакцины.

**Для цитирования:** Ильичев А.А., Орлова Л.А., Шарабрин С.В., Карпенко Л.И. Технология мРНК как одна из перспективных платформ для разработки вакцины против SARS-CoV-2. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2020;24(7):802-807. DOI 10.18699/VJ20.676

## mRNA technology as one of the promising platforms for the SARS-CoV-2 vaccine development

A.A. Ilyichev , L.A. Orlova, S.V. Sharabrin, L.I. Karpenko

State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector", Koltsovo, Novosibirsk region, Russia  
 e-mail: [ilyichev@vector.nsc.ru](mailto:ilyichev@vector.nsc.ru)

**Abstract.** After the genome sequence of SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) was published and the number of infected people began to increase rapidly, many global companies began to develop a vaccine. Almost all known approaches to vaccine design were applied for this purpose, including inactivated viruses, mRNA and DNA-vaccines, vaccines based on various viral vectors, synthetically generated peptides and recombinant proteins produced in cells of insects and mammals. This review considers one of the promising vaccine platforms based on messenger RNA. Until recent years, mRNA-vaccination was out of practical implementation due to high sensitivity to nuclease degradation and consequent instability of drugs based on mRNA. Latest technological advances significantly mitigated the problems of low immunogenicity, instability, and difficulties in RNA-vaccine delivery. It is worth noting that mRNA-vaccines can efficiently activate both components of the immune system, i.e. T-cell and humoral responses. The essential advantage of mRNA-vaccines includes fast, inexpensive, scalable and uniform production providing a large output of desirable products *in vitro*. Synthesis and purification processes significantly simplify the process technology of mRNA drugs with injectable purity. Thus, mRNA production via *in vitro* transcription is more advantageous as compared with DNA-vaccines since it is a chemical process without the use of cells. mRNA techniques make it possible to pass all the phases of vaccine development much faster in comparison with the production of vaccines based on inactivated viruses or recombinant proteins. This property is critically

important when designing vaccines against viral pathogens as the main problem of disease control includes a time gap between an epidemic and vaccine development. This paper discusses studies on the development of vaccines against coronaviruses including SARS-CoV-2 with special attention to the mRNA technique.

Key words: coronavirus; SARS-CoV-2; COVID-19; mRNA-vaccines.

**For citation:** Ilyichev A.A., Orlova L.A., Sharabrin S.V., Karpenko L.I. mRNA technology as one of the promising platforms for the SARS-CoV-2 vaccine development. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2020;24(7):802-807. DOI 10.18699/VJ20.676

После того как в январе 2020 г. китайские исследователи опубликовали первую последовательность генома SARS-CoV-2 (Zhou P. et al., 2020), многие научные организации и фармацевтические компании начали разработку вакцины от SARS-CoV-2, в том числе с использованием методов генной иммунизации – на основе ДНК и матричной РНК (мРНК). В данной работе мы рассмотрим преимущества мРНК-иммунизации.

SARS-CoV-2 относится к семейству коронавирусов *Coronaviridae*, которое включает также опасные вирусы SARS-CoV (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus) и MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome-related coronavirus), вызвавшие эпидемии в 2002 и 2012 гг. соответственно<sup>1</sup>. Эти вирусы имеют положительный одноцепочечный РНК-геном размером около 30 кб, самый большой среди известных РНК-вирусов. Полные геномы SARS-CoV-2 и SARS-CoV высоко гомологичны, что позволяет говорить о сходстве механизмов проникновения этих вирусов в клетки человека (Zhou P. et al., 2020). Вирусная оболочка состоит из липидного бислоя, в котором закреплены структурные белки мембраны (М), оболочки (Е) и шипа (S). Внутри оболочки находится нуклеокапсид, который образуется из множества копий белка нуклеокапсид (N), связанных с РНК-геномом. Соотношение белков S/E/M/N соответствует 20:1:300:100. Глобулярная часть протеина S содержит много доминантных антигенных сайтов, участвующих в механизмах гуморального и Т-клеточного (цитотоксического) иммунного ответов (Zhou Y. et al., 2018). Белок S играет важную роль в прикреплении коронавирусов к клеточному рецептору, слиянии и проникновении в клетки хозяина. Для SARS-CoV-2 и SARS-CoV рецептором S-белка является ангиотензин-превращающий фермент 2 (ACE2). Поэтому именно белок S рассматривается как наиболее подходящая мишень для разработки вакцины (He et al., 2006).

Работы по созданию вакцин от вирусов SARS-CoV (2002 г.) и MERS-CoV (2012 г.) проводились, но так и не были завершены. Отчасти это связано с тем, что эпидемия, вызванная SARS-CoV, продолжалась относительно недолго – около 15 мес.; последний случай зафиксирован в июне 2003 г. В целом заражению подверглись более восьми тысяч человек (Kim et al., 2019). С 2004 г. не зарегистрировано ни одного случая заражения SARS-CoV. Вирус MERS-CoV вызывал спорадические вспышки в разных странах, последний случай выявлен в феврале 2020 г. в Катаре (de Wit et al., 2020). Тем не менее работы по созданию вакцины против этих вирусов обеспечили понимание механизмов реализации ряда защитных иммунных ответов и учитываются разработчиками вакцины от SARS-CoV-2.

В некоторых исследованиях продемонстрировано, что генерируемые против белка S антитела SARS-CoV защищают от инфекции лабораторных животных (мышей) (Yang et al., 2004). Однако у людей, перенесших инфекцию SARS-CoV, гуморальный ответ был кратковременным (Tang et al., 2011). В то же время вирус-специфический Т-клеточный ответ регистрировался вплоть до 11 лет после заражения (Ng et al., 2016). Эти данные свидетельствуют о важности Т-клеточного ответа и должны быть учтены при разработке иммуногенов, способных стимулировать цитотоксические и хелперные ответы против SARS-CoV-2.

Для разработки вакцин от SARS-CoV и MERS-CoV использованы разные способы, в том числе создание вакцин на основе инактивированного вируса, рекомбинантных белков, пептидов, а также различных конструкций на основе вирусных векторов, ДНК и РНК. Эти же методы применяют и при создании вакцины против SARS-CoV-2. Так, согласно данным Всемирной организации здравоохранения на 13 августа 2020 г., во всем мире разрабатывают более 100 прототипов вакцин от SARS-CoV-2 (Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines, 2020). Такое разнообразие создаваемых прототипов на первых этапах вполне объяснимо, поскольку однозначного решения задачи на настоящий момент нет. Следует отметить, что более 10 вакцин из этого списка создают на основе активно развивающейся в последние годы технологии мРНК (таблица).

Среди разработчиков мРНК-вакцин можно отметить такие научные центры и компании, как Moderna Inc. (США), CureVac и BioNTech (Германия), Оксфордский университет (Великобритания), CanSino Biologics Inc. (Китай), VIDO-InterVac (Канада) и BIOCAD (Россия).

До недавнего времени разработка профилактических и терапевтических вакцин на основе РНК была сопряжена с проблемами, обусловленными нестабильностью мРНК и ее неэффективной доставкой. Прогресс в этой области связан с технологией синтеза мРНК; оптимизацией вторичной структуры мРНК и структуры кэпа; повышением устойчивости к деградации РНК-нуклеазами путем включения в молекулу модифицированных нуклеозидов, таких как псевдоуридин, 5-метилцитозин; совершенствованием методов очистки РНК и ее доставки (Pardi et al., 2018). В настоящее время коммерчески доступны необходимые ферменты и ингредиенты, что позволяет нарабатывать мРНК в необходимых количествах для массовой вакцинации населения. За последние годы создан и протестирован ряд мРНК-вакцин против инфекционных заболеваний (вирусы гриппа, бешенства, Зика, HCV, HNV и др.) и нескольких типов рака. Эти вакцины показали обнадеживающие результаты при испытаниях как на животных моделях, так и на людях (Pardi et al., 2018). Важно отме-

<sup>1</sup> ВОЗ, <https://www.who.int>

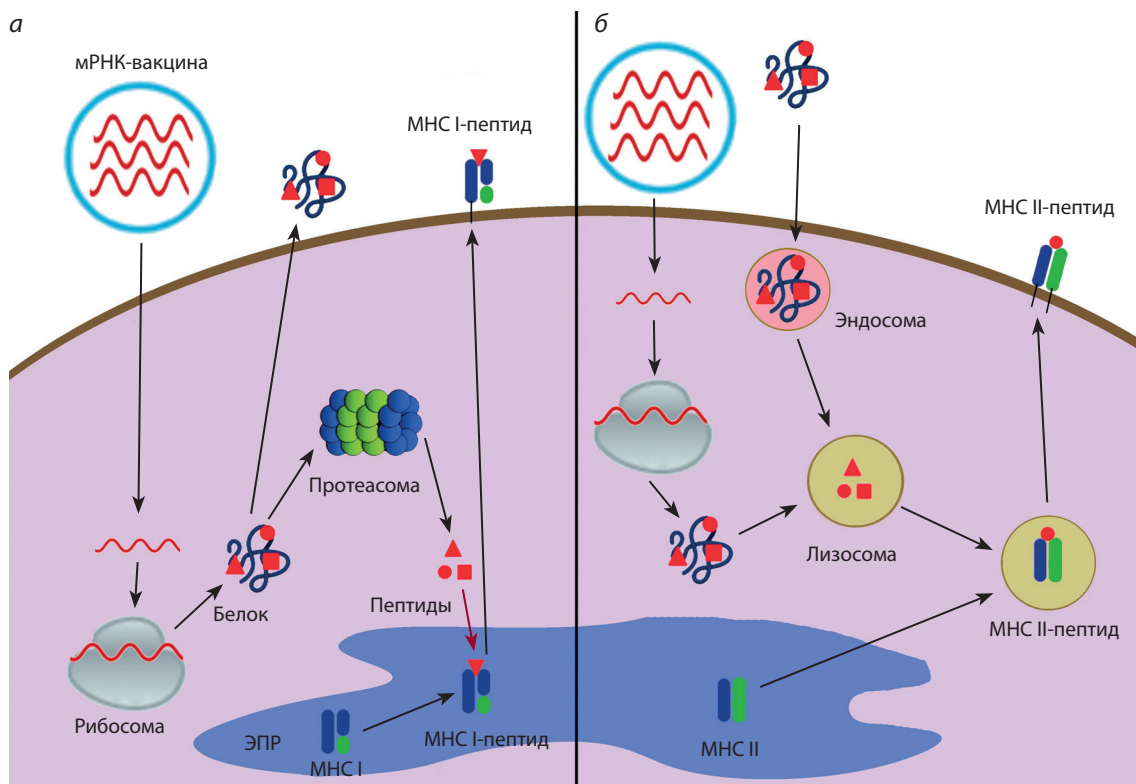
Разрабатываемые вакцины на основе мРНК против COVID-19, зарегистрированные ВОЗ, по данным на 2 октября 2020 г.

Кандидатные вакцины на стадии клинических исследований	
Вектор и(или) тип кандидатной вакцины	Разработчик, стадия испытания, регистрационный номер клинических исследований
мРНК, инкапсулированная в липидные наночастицы	Moderna / Национальный институт аллергии и инфекционных заболеваний США (NIAID): фаза 1 – NCT04283461, фаза 2 – NCT04405076, фаза 3 – NCT04470427  BioNTech / Fosun Pharma / Pfizer: фаза ½ – 2020-001038-36 ChiCTR2000034825, фаза 3 – NCT04368728
мРНК	Arcturus / Медицинская школа Duke-NUS: фаза ½ – NCT04480957  Curevac: фаза 1 – NCT04449276, фаза 2 – NCT04515147  Академия военных наук Народно-освободительной армии Китая (People's Liberation Army Academy of Military Sciences) / Walvax Biotech: фаза 1 – ChiCTR2000034112
мРНК, инкапсулированная в липидные наночастицы	Имперский колледж Лондона (Imperial College London): фаза 1 – ISRCTN17072692
Кандидатные вакцины на стадии доклинических исследований	
Вектор и(или) тип кандидатной вакцины	Разработчик
мРНК	Сельчукский университет (Selcuk University)
мРНК, инкапсулированная в липидные наночастицы	Translate Bio / Sanofi Pasteur  CanSino Biologics / Precision NanoSystems
Смесь нескольких мРНК, инкапсулированных в липидные наночастицы	Фуданьский университет (Fudan University) / Шанхайский университет транспорта (Shanghai Jiao Tong University) / RNACure BioPharma
мРНК, кодирующая RBD, инкапсулированная в липидные наночастицы	
РНК SARS-CoV-2, дефектная по репликации	Национальный центр биотехнологий Высшего совета по научным исследованиям Испании (The National Centre for Biotechnology, Spain)
мРНК, инкапсулированная в липидные наночастицы	Токийский университет (University of Tokyo) / Daiichi-Sankyo
мРНК, инкапсулированная в липосомы	BIOCAD (Россия)
Смесь РНК-кандидатов	RNA immune Inc.
мРНК	ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора (Россия)  Китайский центр по контролю и профилактике заболеваний (China CDC) / Университет Тунцзи (Tongji University) / Stermina
мРНК, инкапсулированная в липидные наночастицы	Chula Vaccine Research Center / Пенсильванский университет (University of Pennsylvania)
мРНК – интраназальная система доставки	eTheRNA
мРНК	Greenlight Biosciences  IDIBAPS-Hospital Clinic, Испания
Самореплицирующаяся мРНК	Gennova

тить, что мРНК-вакцины способны эффективно активировать оба звена иммунитета – Т-клеточный и гуморальный ответы (Zhang et al., 2019).

Вакцины на основе РНК разделяют на два типа: нереплицирующиеся и самоамплифицирующиеся (Iavarone et al., 2017). Нереплицирующиеся РНК-вакцины – это мРНК со всеми необходимыми элементами, обеспечивающими процесс трансляции, кодирующая аминокислотную по-

следовательность целевого белка-иммуногена. Самоамплифицирующиеся РНК-вакцины – это репликоны, сконструированные на основе положительных одноцепочечных РНК-вирусов, таких как альфа- и флавивирусы. Данные репликоны обычно состоят из двух частей: одна из них кодирует неструктурные белки, обеспечивающие репликацию вирусной РНК, тогда как другая – целевой белок-иммуноген (Iavarone et al., 2017). Для самоампли-



мРНК-вакцинация и презентация антигена.  
а – клетки мышцы; б – антигенпрезентирующие клетки.

фицирующихся РНК-вакцин характерен более высокий и продолжительный уровень экспрессии целевого гена по сравнению с нереплицирующимися аналогами. Однако эти РНК-репликоны очень чувствительны к размеру целевой встройки. Кроме того, большой размер вектора (около 10 кб) может ограничивать эффективность интернализации клеток (Schwendener, 2014).

Механизм действия мРНК-вакцин схематически представлен на рисунке. После проникновения мРНК в клетку происходит ее трансляция с использованием клеточного механизма синтеза белка. Трансляция может быть как на рибосомах, находящихся в цитоплазме в свободном виде, так и на рибосомах, ассоциированных с мембранами эндоплазматического ретикула.

Синтезированный белок может развиваться по трем сценариям (см. рисунок).

1. Белок может поступать в протеасому, где подвергается процессингу и расщепляется на пептиды – антигенные эпитопы. Далее эпитопы переносятся в просвет эндоплазматического ретикула с помощью транспортных белков ТАР (transporter associated with antigen processing), где связываются с образующимися молекулами МНС I класса. Образовавшийся комплекс в составе везикулы направляется к плазматической мембране клетки и экспонируется на поверхности клетки, где распознается рецепторами  $CD8^+$ -цитотоксических лимфоцитов, что приводит к стимуляции специфического цитотоксического клеточного ответа.
2. Белок может попадать в лизосомы, где антиген расщепляется на пептидные фрагменты под действием

кислых протеаз. Лизосома сливается с везикулой, которая несет молекулу МНС II класса. Внутри этой структуры образуется комплекс эпитопа с МНС II. Комплекс транспортируется к мембране клетки и выносится на поверхность, где распознается рецепторами  $CD4^+$ -лимфоцитов. В результате происходит активация как Т-хелперного ответа, так и гуморального иммунитета (активация В-лимфоцитов).

3. Белок может секретироваться из клетки и, встречаясь с В-лимфоцитом, активировать гуморальный иммунный ответ, т.е. синтез антител.

Вакцины на основе мРНК имеют ряд преимуществ в сравнении с другими типами вакцин, такими как классические (на основе «живого», аттенуированного, или инактивированного вирусов), белковые и ДНК-вакцины. В первую очередь это безопасность. Известно, что мРНК, в отличие от классических вирусных вакцин, неинфекционны и обладают низкой реактогенностью. Кроме того, важным отличием является отсутствие строгого контроля температуры для хранения препаратов на основе мРНК. В настоящее время большинство используемых вакцин необходимо транспортировать и хранить в непрерывном процессе холодной цепи, что вызывает серьезные трудности с их доставкой в отдаленные регионы. Лиофилированная мРНК-вакцина может быть стабильной при  $5-25\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 36 мес. В сравнении с ДНК-вакциной мРНК не может интегрироваться в геном клеток и вызывать мутации. Таким образом, отсутствует риск инсерции чужеродной генетической информации в геном пациента. Матричная РНК, являясь минимальным генетическим век-

тором, не приводит к антивекторному иммунному ответу, наблюдаемому при использовании вирусных носителей, а следовательно, может вводиться повторно.

Матричная РНК подвержена физиологическому разрушению в результате процессов, происходящих в клетке. Период ее полувыведения можно регулировать с помощью модификаций последовательности РНК и различных способов доставки (Kauffman et al., 2016; Guan, Rosenecker, 2017).

Существенным преимуществом мРНК-вакцин является быстрое недорогое масштабируемое и однотипное производство, обеспечивающее высокие выходы желаемого продукта в условиях *in vitro*. Оно не требует культивирования бактерий и использования клеточных культур или куриных эмбрионов, необходимых для большинства типов противовирусных вакцин. Все что нужно для производства мРНК-вакцины, это ДНК-матрица, несущая под контролем промотора фага T7 целевой ген, и набор ферментов для матричного синтеза. После синтеза и процедуры очистки технологически гораздо проще добиться получения препарата мРНК инъекционной чистоты, чем ДНК-вакцин. Таким образом, производство мРНК путем транскрипции *in vitro* предпочтительнее в сравнении с производством ДНК-вакцин, так как в действительности является химическим процессом без использования клеток (Liu et al., 2019).

Важный, но не до конца исследованный аспект технологии мРНК-вакцин – доставка. Для выполнения своей задачи мРНК должна попасть в цитоплазму клетки, где происходит трансляция закодированного в ней белка. Описан ряд методов доставки мРНК: введение вакцины с помощью электропорации, инъекционно – в мышцы, лимфатические узлы или непосредственно в органы, а также интраназально, ректально или перорально (Gómez-Aguado et al., 2020; Wadhwa et al., 2020). Помимо клеточной мембраны препятствием для мРНК-вакцинации является ее деградация различными внеклеточными рибонуклеазами, которые в избытке присутствуют в тканях и межклеточном пространстве (Houseley, Tollervey, 2009).

Для доставки и защиты мРНК от деградации нуклеазами используют ряд подходов. Липидные наночастицы на сегодняшний день – одни из наиболее часто применяемых средств доставки мРНК. Стандартные липидные наночастицы состоят из четырех компонентов, включая катионный липид, холестерин, а также вспомогательные фосфолипиды и полиэтиленгликоль. Значительный потенциал для доставки нуклеиновых кислот имеют такие катионные полимерные материалы, как дендримеры, полиэтиленимин и др. Кроме того, можно использовать генную пушку и электропорацию (Capasso et al., 2018; Kowalski et al., 2019). Повысить стабильность молекулы мРНК можно путем включения аналогов нуклеотидов, например псевдоуридина, метилпсевдоуридина, метилцитозина и др. Однако иногда использование таких модификаций приводит к снижению эффективности трансляции.

Важным преимуществом мРНК-вакцин по сравнению с вакцинами на основе инактивированного вируса или рекомбинантного белка является возможность быстрого прохождения всех этапов разработки. Этот параметр крайне важен для создания вакцин против вирусных патогенов,

основной проблемой борьбы с которыми является временной разрыв между эпидемией и разработкой вакцины. Для предотвращения всплеск вновь возникающих и быстро эволюционирующих патогенов первостепенное значение имеет скорость реагирования на пандемию путем создания профилактической вакцины. Недавно показано, что с помощью метода синтетической биологии, включающего биоинформатику, прототип вакцины в формате мРНК против целевого вирусного патогена можно наработать в недельные сроки (Rauch et al., 2018).

Так, американские разработчики мРНК-вакцины против SARS-CoV-2 (компания Moderna Inc. совместно с Национальным институтом аллергии и инфекционных заболеваний, NIAID) создали прототип вакцины мРНК-1273 в беспрецедентно короткие сроки. Потребовалось всего 63 дня от выбора вирусной последовательности для создания вакцины до проведения первой фазы клинических испытаний, в которых 45 добровольцам были введены три разные дозы в течение шести недель с целью получения начальных данных о безопасности и демонстрации желаемого иммунного ответа<sup>2</sup>.

Стоит отметить, что вакцина мРНК-1273 не проходила полных доклинических испытаний и после доказательства специфической активности была использована в первой фазе клинических испытаний. Чем руководствовались исследователи из США, чтобы решиться на это? Прежде всего, в основу разработки легли проекты вакцин этих разработчиков против предыдущих типов коронавируса – SARS и MERS, которые, к сожалению, так и не были завершены. Кроме того, имеются десятки работ по использованию мРНК в виде терапевтических вакцин для лечения онкологических заболеваний, при этом существенных отрицательных реакций на вакцину не наблюдалось (Sebastian et al., 2014; Pardi et al., 2020).

Таким образом, можно с определенной долей уверенности утверждать, что вакцины на основе РНК могут быть эффективным средством против пандемий, вызванных вирусами, в том числе SARS-CoV-2, поскольку данные препараты предлагают сравнительно простое и быстрое решение для вновь возникающих и возвращающихся вирусных патогенов.

## Список литературы / References

- Capasso P.U., Kaczmarek J.C., Fenton O.S., Anderson D.G. Poly(beta-amino ester)-co-poly(caprolactone) Terpolymers as Nonviral Vectors for mRNA Delivery In Vitro and In Vivo. *Adv. Healthc. Mater.* 2018;7(14):e1800249. DOI 10.1002/adhm.201800249.
- de Wit E., Feldmann F., Cronin J., Jordan R., Okumura A., Thomas T., Scott D., Cihlar T., Feldmann H. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2020;117(12):6771-6776. DOI 10.1073/pnas.1922083117.
- Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. World Health Organization. 2020. Available at: <https://www.who.int/who-documents-detail/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
- Gómez-Aguado I., Rodríguez-Castejón J., Vicente-Pascual M., Rodríguez-Gascón A., Solinís M.A., Del Pozo-Rodríguez A. Nanomedicines to Deliver mRNA: State of the Art and Future Perspectives

<sup>2</sup> Пресс-релиз Moderna, <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-ships-mrna-vaccine-against-novel-coronavirus-mrna-1273>

- tives. *Nanomaterials (Basel)*. 2020;10(2):364. DOI 10.3390/nano10020364.
- Guan S., Rosenecker J. Nanotechnologies in delivery of mRNA therapeutics using nonviral vector-based delivery systems. *Gene Therapy*. 2017;24(3):133-143. DOI 10.1038/gt.2017.5.
- He Y., Li J., Heck S., Lustigman S., Jiang S. Antigenic and immunogenic characterization of recombinant baculovirus-expressed severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein: Implication for vaccine design. *J. Virol*. 2006;80:5757-5767. DOI 10.1128/JVI.00083-06.
- Houseley J., Tollervey D. The Many Pathways of RNA Degradation. *Cell*. 2009;136(4):763-776. DOI 10.1016/j.cell.2009.01.019.
- Iavarone C., O'hagan D.T., Yu D., Delahaye N.F., Ulmer J.B. Mechanism of action of mRNA-based vaccines. *Expert Rev. Vaccines*. 2017;16(9):871-881. DOI 10.1080/14760584.2017.1355245.
- Kauffman K.J., Webber M.J., Anderson D.G. Materials for non-viral intracellular delivery of messenger RNA therapeutics. *J. Control. Release*. 2016;240:227-234. DOI 10.1016/j.jconrel.2015.12.032.
- Kim J.H., Kang M., Park E., Chung D.R., Kim J., Hwang E.S. A Simple and Multiplex Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) Assay for Rapid Detection of SARS-CoV. *Biochip J.* 2019;13(4):341-351. DOI 10.1007/s13206-019-3404-3.
- Kowalski P.S., Rudra A., Miao L., Anderson D.G. Delivering the Messenger: Advances in Technologies for Therapeutic mRNA Delivery. *Mol. Ther.* 2019;27(4):710-728. DOI 10.1016/j.ymthe.2019.02.012.
- Liu M.A. A comparison of plasmid DNA and mRNA as vaccine technologies. *Vaccines*. 2019;7(2):37. DOI 10.3390/vaccines7020037.
- Ng O.-W., Chia A., Tan A.T., Jadi R.S., Leong H.N., Bertoletti A., Tan Y.-J. Memory T cell responses targeting the SARS coronavirus persist up to 11 years post-infection. *Vaccine*. 2016;34(17):2008-2014. DOI 10.1016/j.vaccine.2016.02.063.
- Pardi N., Hogan M.J., Porter F.W., Weissman D. mRNA vaccines – a new era in vaccinology. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2018;17(4):261-279. DOI 10.1038/nrd.2017.243.
- Pardi N., Hogan M.J., Weissman D. Recent advances in mRNA vaccine technology. *Curr. Opin. Immunol.* 2020;65:14-20. DOI 10.1016/j.coi.2020.01.008.
- Rauch S., Jasny E., Schmidt K.E., Petsch B. New vaccine technologies to combat outbreak situations. *Front. Immunol.* 2018;9:1963. DOI 10.3389/fimmu.2018.01963.
- Schwendener R.A. Liposomes as vaccine delivery systems: A review of the recent advances. *Ther. Adv. Vaccines*. 2014;2(6):159-182. DOI 10.1177/2051013614541440.
- Sebastian M., Papachristofilou A., Weiss C., Früh M., Cathomas R., Hilbe W., Wehler T., Rippin G., Koch S.D., Scheel B., Fotin-Mleczek M., Heidenreich R., Kallen K.-J., Gnad-Vogt U., Zippelius A. Phase Ib study evaluating a self-adjuvanted mRNA cancer vaccine (RNAActive®) combined with local radiation as consolidation and maintenance treatment for patients with stage IV non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2014;14:748. DOI 10.1186/1471-2407-14-748.
- Tang F., Quan Y., Xin Z.T., Wrammert J., Ma M.-J., Lv H., Wang T.-B., Yang H., Richardus H.J., Liu W., Cao W.-Ch. Lack of peripheral memory B cell responses in recovered patients with severe acute respiratory syndrome: A six-year follow-up study. *J. Immunol.* 2011; 86(12):7264-7268. DOI 10.4049/jimmunol.0903490.
- Wadhwa A., Aljabbari A., Lokras A., Foged C., Thakur A. Opportunities and challenges in the delivery of mRNA-based vaccines. *Pharmaceutics*. 2020;12(2):102. DOI 10.3390/pharmaceutics12020102.
- Yang Z.Y., Kong W.P., Huang Y., Roberts A., Murphy B.R., Subbarao K., Nabel G.J. A DNA vaccine induces SARS coronavirus neutralization and protective immunity in mice. *Nature*. 2004;428(6982):561-564. DOI 10.1038/nature02463.
- Zhang C., Maruggi G., Shan H., Li J. Advances in mRNA vaccines for infectious diseases. *Front. Immunol.* 2019;10:594. DOI 10.3389/fimmu.2019.00594.
- Zhou P., Yang X.-L., Wang X.-G., Hu B., Zhang L., Zhang W., Si H.-R., Zhu Y., Li B., Huang C.-L., Chen H.-D., Chen J., Luo Y., Guo H., Jiang R.-D., Liu M.-Q., Chen Y., Shen X.-R., Wang X., Zheng X.-S., Zhao K., Chen Q.-J., Deng F., Liu L.-Li., Yan B., Zhan F.-X., Wang Y.-Y., Xiao G.-F., Shi Z.-L. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-273. DOI 10.1038/s41586-020-2012-7.
- Zhou Y., Jiang S., Du L. Prospects for a MERS-CoV spike vaccine. *Expert Rev. Vaccines*. 2018;17(8):677-686. DOI 10.1080/14760584.2018.1506702.

#### ORCID ID

A.A. Ilyichev orcid.org/0000-0001-5356-0843  
L.A. Orlova orcid.org/0000-0001-7214-1855  
S.V. Sharabrin orcid.org/0000-0003-0664-3587  
L.I. Karpenko orcid.org/0000-0003-4365-8809

**Благодарности.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора.

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

Поступила в редакцию 25.05.2020. После доработки 12.10.2020. Принята к публикации 13.10.2020.