

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ВАКЦИН ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ COVID-19

В. И. Петров^{1,2}, *А. С. Герасименко*¹,
*В. С. Горбатенко*¹, *О. В. Шаталова*¹, *А. В. Пономарева*^{1,3}

Волгоградский государственный медицинский университет, Россия,
¹кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии;
²Научный центр инновационных лекарственных средств, Россия;
³Волгоградский научный медицинский центр,
лаборатория клинической фармакологии, Россия

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), принявшая характер пандемии с марта 2020 г., сохраняет высокие темпы распространения, несмотря на усиленные меры профилактики и лечения, осуществляемые во всем мире. Одним из наиболее перспективных методов борьбы с COVID-19 считается вакцинация. В настоящее время уже доступен ряд вакцин различных производителей и проводится активная кампания по вакцинации населения. В обзоре резюмируются данные о вакцинах, зарегистрированных в России и других странах, приводится информация о различных видах вакцин, их эффективности по результатам клинических исследований, об особенностях дозирования и побочных эффектах.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, вакцины.

Заболевание, вызванное оболочечным РНК вирусом SARS-CoV-2, было впервые зарегистрировано в декабре 2019 г. в китайском городе Ухань и получило название новой коронавирусной инфекции. COVID-19 быстро распространился по всему миру, приняв характер пандемии в марте 2020 г. и став причиной более 160 млн случаев заболевания и более 3 млн смертей. Несмотря на все усилия по борьбе COVID-19, предпринимаемые медицинским сообществом, во всем мире продолжается рост числа больных. С начала весны 2021 г. регистрируется увеличение случаев заболевания во многих странах, связанных, в том числе, с распространением новых штаммов коронавируса [6].

На сегодняшний день одним из наиболее перспективных методов борьбы с COVID-19 считается вакцинация. По состоянию на 04.05.2021 г. в разработке находится 280 вакцин-кандидатов от COVID-19, из них 96 вакцин проходят испытания на людях и 184 находятся на стадии доклинических испытаний [9]. Разработка вакцин, которая раньше могла продолжаться в течение нескольких лет, в условиях пандемии достигла стремительных темпов, и в настоящее время несколько вакцин от COVID-19 зарегистрированы и доступны во многих странах [7]. Однако скорость появления новых вакцин рождает законо-

мерные вопросы относительно тщательности изучения их эффективности и безопасности в рамках клинических исследований и является причиной опасений как со стороны населения в целом, так и со стороны некоторых представителей медицинского сообщества, что служит основной причиной низких показателей вакцинации во всем мире [8].

Целью написания данного обзора было резюмировать имеющуюся в настоящий момент информацию относительно эффективности и безопасности доступных вакцин для профилактики COVID-19.

Характеристика типов вакцин

Существует три основных подхода к созданию вакцин – применение для синтеза цельного вируса, отдельных его компонентов или генетического материала [26]. Все эти три подхода используются для создания вакцин против SARS-CoV-2.

К вакцинам на основе цельного вируса относятся инактивированная, живая аттенуированная и вакцина на основе вирусного вектора. Для изготовления первых двух типов вакцин используются целевой вирус, вызывающий заболевание, но в инактивированном или ослабленном виде. Инактивированный вирус не способен к репликации, поэтому его использование

в вакцине с целью стимуляции иммунного ответа является безопасным [29]. Примерами таких вакцин для профилактики COVID-19 являются вакцины CoronaVac от SinovacBiotech (NCT04756830, NCT04747821, NCT04775069, NCT04789356, NCT04754698, NCT04801888) и BBV1P-CoV от Sinopharm (NCT04510207), которые в настоящий момент проходят заключительные этапы клинических испытаний, а также российская вакцина «КовиВак» от «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН».

В векторных вакцинах для доставки целевого вируса используется другой аттенуированный или нерепликативный вирус, в структуру которого встраивают частицы патогенного микроорганизма. С помощью такой технологии были синтезированы Спутник V от ФГБОУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи», AZD1222 от AstraZeneca и Ad26.COV2.S от Janssen/Johnson & Johnson, во всех вакцинах за основу был взят вектор аденовируса [9, 19, 21]. Аденовирусы с дефектом репликации являются предпочтительными векторами для разработки вакцины против COVID-19, так как они соответствуют критериям высокой эффективности трансдукции, высокого уровня экспрессии трансгена и широкого диапазона вирусного тропизма [4].

Вакцины, состоящие из отдельных фрагментов вируса, например белков, называются субъединичными. Субъединичные вакцины за счет использования более мелких компонентов позволяют снизить частоту развития аллергических реакций, кроме того, отдельные фрагменты вируса не способны к репликации, следовательно, такой тип вакцины также является безопасным [16]. Субъединичными вакцинами для профилактики COVID-19 являются «ЭпиВак-Корона2» от ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» [2] и SARS-CoV-2 rS/MatrixM1-Adjuvant от Novavax (NCT04611802, NCT04583995).

Вакцины на основе нуклеиновых кислот способны доставлять генетический код к рибосомам клеток человека и запускать, таким образом, синтез вирусного белка. Когда кодируемый вирусный белок синтезируется, иммунная система будет распознавать его и вызывать иммунный ответ [17]. Примерами таких вакцин являются мРНК-1273 от Moderna [10] и BNT162b2 от BioNTech/Pfizer [20]. Разработка

мРНК-вакцин против SARS-CoV-2 послужило первым опытом широкого применения данной технологии на практике.

Вакцины, используемые для профилактики COVID-19

В связи со сложной эпидемической ситуацией и необходимостью принятия мер для предотвращения распространения новой коронавирусной инфекции, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) одобрила процедуру ускоренной регистрации вакцин против SARS-CoV-2, и несколько вакцин уже доступны для применения в ряде стран. По состоянию на 04.05.2021 регистрацию в ВОЗ прошли вакцины BNT162b2 от BioNTech/Pfizer, мРНК-1273 от Moderna, Ad26.COV2.S от Janssen/Johnson & Johnson, ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 от AstraZeneca/University of Oxford [24].

Вакцина BNT162b2 (BioNTech/Pfizer) показала эффективность профилактики COVID-19, равную 95% (95% доверительный интервал (ДИ) 90,3–97,6) в исследовании с участием 43 448 человек, 21 720 из которых получали вакцину, а 21 728 – плацебо [20]. Препарат вводится внутримышечно двумя дозами с интервалом в три недели. Из 10 случаев тяжелого COVID-19, развившегося после первой дозы, 9 произошли в группе плацебо и 1 в группе BNT162b2. Спустя 7 дней после введения второй дозы было зарегистрировано 8 случаев заболевания в группе с вакциной и 162 случая в группе плацебо. Эффективность BNT162b2 варьировала в зависимости от возраста, пола, сопутствующей патологии, но составляла не менее 90% во всех подгруппах. Вакцина была зарегистрирована к применению на территории США, Канады, Великобритании и стран Европейского союза [4, 12, 13, 30].

Согласно результатам исследования с участием более 30 тыс. человек в США, вакцина мРНК-1273 (Moderna) показала 94,1%-ю эффективность в профилактике COVID-19 (95 % ДИ 89,3–96,8) [10]. Вакцина вводится внутримышечно двумя дозами с интервалом 28 дней. Спустя 14 дней после введения второй дозы заражение SARS-CoV-2 было зафиксировано у 11 человек в группе вакцинированных и 185 в группе плацебо. Вакцина мРНК-1273 была одобрена к применению в США, Великобритании и странах Европейского союза [11, 14].

Эффективность вакцины ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 (AstraZeneca / University of Oxford) оценивалась в исследованиях с участием в общей сложности 11 636 человек и составила 70,4 % (95 % ДИ 54,8–80,6) спустя 14 дней после введения двух доз с интервалом от 4 до 12 недель [30]. При этом было отмечено, что эффективность вакцины была выше в группе людей, которые получили первую сниженную дозу, а вторую стандартную, по сравнению с теми, кто получил две стандартных дозы [62,1 % (95 % ДИ 41,0–75,7) против 90,0 % (95 % ДИ 67,4–97,0)]. Был зафиксирован 131 случай COVID-19 в течение двух месяцев после вакцинации – 30 в исследуемой группе и 101 в контрольной. При последующем анализе исследований также было отмечено, что эффективность вакцинации возрастала при удлинении интервала между прививками ≥ 12 недель [23]. С чем связаны результаты, наблюдаемые при снижении первой дозы вакцины и удлинении интервала между прививками, на данный момент не ясно.

В исследовании с участием почти 40 тыс. человек вакцина Ad26.COV2.S (Janssen/Johnson & Johnson) показала эффективность в профилактике умеренного-тяжелого/критического COVID-19 от 66,9 % (95 % ДИ 59,0–73,4) спустя 14 дней после однократного введения до 66,1 % (95 % ДИ от 55,0 до 74,8) спустя 28 дней [19]. Эффективность вакцины была выше против тяжелой/критической формы заболевания – 76,7 % (95 % ДИ, 54,6–89,1) спустя ≥ 14 дней после инъекции и 85,4 % (95 % ДИ, от 54,2 до 96,9) спустя ≥ 28 дней. Показатели эффективности варьировали в зависимости от региона (США, Бразилия, Южная Африка), но были сопоставимы в отношении профилактики тяжелого течения COVID-19.

В Российской Федерации на данный момент зарегистрированы четыре вакцины от SARS-CoV-2 – «Гам-КОВИД-Вак» / «Спутник V» и «Спутник Лайт» от ФГБОУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи», «ЭпиВакКорона» от ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» и «КовиВак» от «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН».

Исследование вакцины «Гам-КОВИД-Вак» / «Спутник V» с участием около 20 тыс. человек продемонстрировало 91,6%-ю эффективность (95 % ДИ 85,6–95,2) в профилактике COVID-19 при двукратном введении препарата с интервалом в 21 день [18].

Через 21 день после первой инъекции заболевание было зарегистрировано у 16 человек из 14 964 в группе вакцинированных и у 62 человек из 4 902 в группе плацебо.

«Спутник Лайт» представляет собой первый компонент вакцины «Гам-КОВИД-Вак» / «Спутник V» и предполагает однократное введение [23]. Исследование препарата в группе из 30 здоровых добровольцев продемонстрировало формирование гуморального иммунитета у 96,88 % участников на 28-й день, а клеточного иммунитета против S белка SARS-Cov2 у всех участников, при этом у лиц с предшествующим иммунитетом к коронавирусу отмечался выраженный рост титра антител на 10-й день после вакцинации. Данные о клинической эффективности отсутствуют, в настоящий момент идут испытания 1-й, 2-й фазы (NCT04713488), которые должны завершиться в июле 2021 г.

Вакцина «ЭпиВакКорона» прошла 1-ю и 2-ю фазы клинических исследований с участием 14 и 86 человек соответственно, в результате которых было показано, что двукратное введение препарата с интервалом в 21 день приводило к выработке антител у 100 % добровольцев к 42-му дню после первой инъекции [22].

Исследование 3-й фазы с участием 3 тыс. добровольцев, оценивающее клиническую эффективность вакцины, планируется завершить к сентябрю 2021 г. [26]

Вакцина «КовиВакот» «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН» была зарегистрирована на территории РФ в феврале 2021 г., однако никаких данных о проводимых или планируемых исследованиях на момент написания статьи не опубликовано.

Данные об эффективности вакцин, полученные в клинических исследованиях, резюмированы в таблице.

Эффективность вакцин для профилактики COVID-19, по данным клинических исследований

Название	Разработчик	Технология	Исследование	Эффективность	Режим дозирования	Регистрация ВОЗ
BNT162b2	Pfizer/BioNTech	мРНК	Фаза 3 – 43 448 участников	95 %	2 дозы с интервалом 21 день	+
мРНК-1273	Moderna	мРНК	Фаза 3 – 30 420 участников	94,1 %	2 дозы с интервалом 28 дней	+
ChAdOx1 nCoV-19 / AZD1222	AstraZeneca / University of Oxford	Аденовирусный вектор	Фаза 3 – 11 636 участников	70,4 %	2 дозы с интервалом 28 дней	+
Ad26.COV2.S	Janssen/Johnson&Johnson	Аденовирусный вектор	Фаза 3 – 19 630 участников	66,1 %	1 доза	+
«Гам-КОВИД-Вак» / «Спутник V»	ФГБОУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи»	Аденовирусный вектор	Фаза 3 – 19 866 участников	91,6 %	2 дозы с интервалом 21 день	На стадии рассмотрения
«ЭпиВакКорона»	ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	S белок SARS-CoV-2	Фаза 3 – 3000 участников	Результаты в сентябре 2021	2 дозы с интервалом 21 день	-
«СпутникЛайт»	ФГБОУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи»	Аденовирусный вектор	Фаза 1, 2	Результаты в июле 2021	1 доза	-
«КовиВак»	ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН	Инактивированный вирус	Нет информации	Нет информации	2 дозы с интервалом 14 дней	-

Безопасность вакцин против COVID-19 и их применение в особых группах населения

Систематический обзор 11 исследований выявил, что большинство реакций, возникавших после введения вакцин от COVID-19 были от легкой до умеренной степени тяжести и разрешались в течение 3–4 дней [3]. К наиболее частым местным реакциям относились боль в месте инъекции, отек и покраснение, системные реакции включали лихорадку, утомляемость, миалгию и головную боль. В нескольких клинических испытаниях сообщалось о серьезных побочных эффектах, но ни у одного из них не было подтвержденной взаимосвязи с введением вакцины.

Другой обзор исследований вакцин от COVID-19, зарегистрированных на территории Европейского союза, продемонстрировал аналогичные результаты – наиболее частые побочные эффекты, о которых сообщалось после введения этих вакцин, состояли из местных реакций в виде болезненности и эритемы места инъекции с последующими неспецифи-

ческими системными эффектами (миалгия, озноб, утомляемость, головная боль и лихорадка), которые возникали вскоре после прививки и быстро разрешались [22].

После применения векторных вакцин ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 (AstraZeneca) и Ad26.COV2.S (Janssen/Johnson&Johnson) были отмечены случаи развития тромбоза с тромбоцитопенией по механизму, схожему с развитием гепарин-индуцированной тромбоцитопении, большинство из которых произошли у женщин в возрасте до 60 лет [5, 27, 28]. Однако частота развития подобных событий среди вакцинированных была крайне низкой, а причинно-следственная связь неподтвержденной. По этой причине FDA и EMA пришли к выводу, что польза от вакцинации Ad26.COV2.S и AZD1222 превышает потенциальный риск, и останавливать применение вакцин не следует [5].

Что же касается безопасности применения вакцин в особых группах населения (дети, беременные, пожилые, коморбидные пациенты), то этот вопрос остается открытым. В исследо-

вания зарегистрированных на данный момент вакцин не включались беременные женщины, а возраст участников, как правило, варьировал от 18 до 60 лет.

В исследовании Pfizer-BioNTech вакцина BNT162b2 показала 100%-ю эффективность в профилактике COVID-19 у детей от 12 до 15 лет по сообщениям пресс-релиза, однако применение вакцины у подростков пока не одобрено и находится на рассмотрении в FDA [31].

Некоторые исследования, проходящие в настоящее время, включают детей старшей возрастной категории, одним из них является испытание 3-й фазы вакцины «ЭпиВакКорона» (NCT04611802).

В исследованиях вакцин BNT162b2, мРНК-1273 подгруппа пациентов старше 65 лет включала существенное количество участников (более 7 тыс. человек). Эффективность вакцинации в данной возрастной категории была сопоставима с эффективностью в общей группе для обоих исследований, а местные и системные нежелательные реакции реже встречались в старших возрастных категориях [10, 20]. В исследовании Ad26.COVS.2 эффективность вакцины в подгруппе пациентов старше 60 лет (14 672 человек) была несколько ниже, а местные и системные поствакцинальные реакции возникали реже, чем у пациентов более молодого возраста [19].

В опубликованных исследованиях других зарегистрированных вакцин подгруппа пациентов пожилого возраста представлена небольшим количеством участников или не представлена совсем. В исследования также не включались пациенты с аутоиммунными или иммунодефицитными состояниями, онкологической патологией.

Заключение

Несмотря на ограниченные данные по безопасности вакцин против SARS-CoV-2, их применение в условиях пандемии не только оправдано, но и необходимо.

Вакцины, прошедшие регистрацию в ВОЗ, уже подтвердили свою эффективность и безопасность, для ряда вакцин (включая «Гам-КОВИД-Вак» / «Спутник V») разрешение должно быть получено в ближайшее время после завершения процедуры проверки.

Согласно рекомендациям ВОЗ, вакцинация показана всем людям, не имеющим противопоказаний (беременность, детский возраст, острое инфекционное или неинфекционное заболевание), включая уже перенесших COVID-19, ввиду риска повторного заражения, и людей с сопутствующей патологией, ввиду того, что польза от вакцинации превышает возможный риск [15]. Для тех категорий населения, у которых применение вакцин ограничено из-за недостаточных данных о безопасности (дети, беременные женщины), ожидается получение такой информации в ближайшем будущем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Спутник Лайт Векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2 (дата обращения 06.05.2021). – Текст : электронный. – URL : https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b93914f5-4c51-4241-a002-8522f203fc6c&t=
2. 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) / A. B. Ryzhikov, E. A. Ryzhikov, M. P. Bogryantseva [et al.] – Electronic text // Russian Journal of Infection and Immunity. – 2021. – Vol. 11, № 2. – P. 283 – 296. – URL : <https://doi.org/10.15789/2220-7619-ASB-1699>
3. Adverse Events Reported From COVID-19 Vaccine Trials: A Systematic Review / R. J. Kaur, S. Dutta, P. Bhardwaj [et al.]. – Text (visual) : unmediated // Indian J Clin Biochem. – 2021. – P. 1 – 13. doi:10.1007/s12291-021-00968-z
4. Canada. Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine: Authorization information (Accessed on December 09, 2020). – Electronic text. – URL : <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/covid19-industry/drugs-vaccines-treatments/vaccines/pfizer-biontech/authorization.html>
5. CDC. Cases of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after receipt of the Johnson & Johnson COVID-19 vaccine. Health Alert Network (HAN). Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; April 13, 2021. – Electronic text. – URL : <https://emergency.cdc.gov/han/2021/han00442.asp>

6. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update (Accessed 06.05.2021). – Electronic text. – URL : <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>
7. COVID-19: Insights into Potential Vaccines / K. Y. Loo, V. Letchumanan, H. L. Ser [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Microorganisms*. – 2021. – Vol. 9, № 3. – P. 605. doi:10.3390/microorganisms9030605
8. COVID-19: Vaccines to prevent SARS-CoV-2 infection (Accessed 06.05.2021). – Electronic text. – URL : https://www.uptodate.com/contents/covid-19-vaccines-to-prevent-sars-cov-2-infection?search=undefined&source=covid19_landing&usage_type=main_section#H2043777381
9. Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines (Accessed 06.05.2021). – Electronic text. – URL : <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
10. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine / L. R. Baden, H. M. El Sahly, B. Essink [et al.]. – Electronic text // *N Engl J Med*. – 2021. – Vol. 384, № 5. – P. 403.
11. Emergency Use Authorization (EUA) of the Moderna COVID-19 Vaccine to prevent Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Factsheet for healthcare providers administering vaccine (Accessed on December 18, 2020). – Electronic text. – URL : https://www.fda.gov/media/144637/download?utm_medium=email&utm_source=govdelivery
12. Emergency Use Authorization (EUA) of the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine to Prevent Coronavirus. Fact sheet for healthcare providers administering vaccine (Accessed on February 25, 2021). – Electronic text. – URL : <https://www.fda.gov/media/144413/download>
13. European Medicines Agency. EMA recommends COVID-19 Vaccine Moderna for authorisation in the EU (Accessed on January 06, 2021). – Electronic text. – URL : <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-covid-19-vaccine-moderna-authorisation-eu>
14. European Medicines Agency. EMA recommends first COVID-19 vaccine for authorisation in the EU (Accessed on January 04, 2021). – Electronic text. – URL : <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-first-covid-19-vaccine-authorisation-eu>
15. Getting the COVID-19 Vaccine (Accessed 10.05.2021). – Electronic text. – URL : <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/getting-the-covid-19-vaccine>
16. **Moyle, P. M.** Modern subunit vaccines: development, components, and research opportunities / P. M. Moyle, I. Toth. – Text (visual) : unmediated // *Chem Med Chem*. – 2013. – Vol. 8, № 3. – P. 360 – 376. doi: 10.1002/cmdc.201200487
17. New Vaccine Technologies to Combat Outbreak Situations / S. Rauch, E. Jasny, K. E. Schmidt, B. Petsch. – Text (visual) : unmediated // *Front. Immunol*. – 2018. – № 9. – P. 1963. doi: 10.3389/fimmu.2018.01963
18. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: An interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia / D. Y. Logunov, I. V. Dolzhikova, D. V. Shcheblyakov [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Lancet*. – 2021. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8.
19. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19 / J. Sadoff, G. Gray, A. Vandebosch [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *N Engl J Med*. – 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2101544
20. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine / F. P. Polack, S. J. Thomas, N. Kitchin [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *N. Engl. J. Med*. – 2020. – № 383. – P. 2603 – 2615. doi: 10.1056/NEJMoa2034577
21. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: An interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK / M. Voysey, S. A. C. Clemens, S. A. Madhi [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Lancet*. – 2021. – № 397. – P. 99 – 111. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1
22. Safety of COVID-19 vaccines administered in the EU: Should we be concerned? – Text (visual) : unmediated / A. F. Hernández, D. Calina, K. Poulas [et al.] // *Toxicol Rep*. – 2021. – № 8. – P. 871 – 879. doi:10.1016/j.toxrep.2021.04.003
23. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials / M. Voysey, S. A. Costa Clemens, S. A. Madhi [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Lancet*. – 2021. – Vol. 397, № 10277. – P. 881.
24. Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL/PQ evaluation process (Accessed 04.05.2021). – Electronic text. – URL : https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_04May2021.pdf
25. Study of the Tolerability, Safety, Immunogenicity and Preventive Efficacy of the EpiVacCorona Vaccine for the Prevention of COVID-19 (Accessed 10.05.2021). – Electronic text. – URL : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04780035?term=NCT04780035&draw=2&rank=1>

26. The different types of COVID-19 vaccines (Accessed 07.05.2021). – Electronic text. – URL : <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-race-for-a-covid-19-vaccine-explained>
27. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination / N. H. Schultz, I. H. Sørvoll, A. E. Michelsen [et al.]. – Text (visual) : unmediated // N Engl J Med. – 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2104882
28. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination / A. Greinacher, T. Thiele, T. E. Warkentin [et al.]. – Text (visual) : unmediated // N Engl J Med. – 2021. – Apr 9. Doi: 10.1056/NEJMoa2104840
29. Understanding modern-day vaccines: What you need to know / V. Vetter, G. Denizer, L. R. Friedland [et al.]. – Text (visual) : unmediated // Ann. Med. – 2018. – № 50. – P. 110 – 120. doi: 10.1080/07853890.2017.1407035
30. United Kingdom Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. UK medicines regulator gives approval for first UK COVID-19 vaccine (Accessed on December 02, 2020). – Electronic text. – URL : <https://www.gov.uk/government/news/uk-medicines-regulator-gives-approval-for-first-uk-covid-19-vaccine>
31. Pfizer-biontech announce positive topline results of pivotal covid-19 vaccine study in adolescents (Accessed 10.05.2021). – Electronic text. – URL : <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-biontech-announce-positive-topline-results-pivotal>