

**ПРОТОКОЛ**  
**встречи активистов закрытого сообщества в «Телеграме»**  
**с представителями Роспотребнадзора**  
**и научного центра «Вектор»**

*2 февраля 2021 года, 13:00*  
*Вадковский пер., д. 18, стр 5 и 7*

**1. Есть ли возможность сократить сроки клинического исследования для тех, кто получил плацебо?**

*Марина Богрянцева, Представитель руководства по качеству, зав. отделом биологического и технологического контроля ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»:*

Мы постоянно находимся на связи с регулятором, который утверждал протокол клинического исследования.

Оценка профилактической эффективности вакцины - это смысл исследования. В идеале она проверяется на двух равных группах, а нам удалось по согласованию с регулятором добиться дизайна исследования, когда вакцину получают не 50 %, а 75 % участников исследования.

В руководстве по проведению клинических исследований указано, что эффективность проверяется в течение 10-ти месяцев. Мы пошли на то, что у нас эти исследования идут всего полгода. Это нужно принимать во внимание.

Вопрос сроков клинического исследования обсуждается регулятором. В протоколе прописано, что через 42 дня мы подаем промежуточный отчет. На основании этого отчета регулятором может быть принято решение о **сокращении срока исследования до трех месяцев.**

С 9-ти месяцев регулятор уже сократил срок до 6-ти, и со своей стороны мы хотели бы и будем настаивать на том, чтобы этот срок

был сокращен до 3 месяцев от предоставления регулятору промежуточного отчета после 42 дня.

## **2. Будут ли участникам исследования выданы сертификаты о вакцинации?**

*Марина Богрянцева, Представитель руководства по качеству, зав. отделом биологического и технологического контроля ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»:*

Документы по согласованию сертификата находятся на утверждении в Министерстве здравоохранения России. Мы надеемся, что в ближайшее время сертификат участника клинического исследования будет согласован.

## **3. Когда будут опубликованы предварительные результаты I и II этапа исследований вакцины «ЭпиВакКорона»?**

*Александр Рыжиков, Заведующий отделом зоонозных инфекций и гриппа ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»:*

Материалы направлены в рецензируемые медицинские издания и находятся на рецензии. Ожидаем, что публикация выйдет к середине февраля.

## **4. Какой уровень антител, которые определяются тестом в СМД, достаточен для защиты?**

*По итогам встречи было принято решение подготовить выборку результатов исследования направить в научный центр «Вектор» для расшифровки.*

*Копии результатов с сопроводительным письмом направлены в научный центр «Вектор» 9 февраля 2021 года.*

**5. После вакцинации «ЭпиВакКороной» у меня очень низкий уровень антител. Через какой промежуток времени будет безопасно ревакцинироваться или прививаться другой вакциной?**

*Александр Рыжиков, Заведующий отделом зоонозных инфекций и гриппа ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»:*

Мы бы не советовали делать этого сразу.

Мы не запрещаем перепрививаться, но надо думать о том, как работает иммунная система при иммунизации, например, векторной вакциной, пептидной вакциной, инфекцией.

Если говорить о сроках, то рекомендуем выдерживать не менее трех месяцев между вакцинациями.

**6. В клинике дали подписать информированное согласие на прививку «Спутник V», а поставили «ЭпиВакКорону». Это можно считать нарушением? Куда обратиться за защитой своих прав?**

В медицинский центр, где прививались.

**7. Почему вы не удалили метку His-tag и бактериальный компонент белка-носителя? Чем это мотивировано?**

*Александр Рыжиков, Заведующий отделом зоонозных инфекций и гриппа ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»:*

Все обстоятельства были определены сроками изготовления вакцины и технологической простотой.

Эпитопы белка-носителя экранируются пептидами в результате конъюгирования, он не виден иммунологически для антител и бороться за совершенствование этого белка смысла не было.

Другой аргумент: чем больше белок-носитель, тем выше иммуногенность. Увеличение массы белка-носителя нам было на руку.

**8. Почему вы не взяли гемоцианин, который показал в конъюгате с пептидами лучшие результаты по иммуногенности на животных?**

*Александр Рыжиков, Заведующий отделом зоонозных инфекций и гриппа ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»:*

Когда вы узнаете цену и производителя гемоцианина, то вопрос использования его в качестве белка-носителя для отечественной вакцины сам собой закрывается.

Мы провели иммунизацию и выбрали набор пептидов, которые обладают максимальной иммуногенностью. Далее, когда мы меняем белок-носитель, антигенность сохраняется на те антигены, которые мы конъюгируем на белок-носитель.

**9. Мы обнаруживали у многих добровольцев иммунный ответ именно на нуклеокапсидный белок. При этом у них были положительные результаты на антитела к пептидам. В тест-систему включен белок-носитель?**

**У них отрицательные результаты по всем остальным тестам, кроме нуклеокапсидного белка. Белок-носитель доступен для антител?**

*Александр Рыжиков, Заведующий отделом зоонозных инфекций и гриппа ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»:*

Не совсем так. На этапе получения вакцины, в идеальном случае, белок носитель полностью конъюгирует с пептидами, и эта конструкция воспринимается В-клетками как набор эпитопов S-белка.

Но эта конструкция попадает в антиген-презентирующие клетки и остатки белка-носителя в виде отдельных эпитопов могут вызывать иммунный ответ.

**10. Перейдем к пептидам. Каким образом вы подбирали линейные эпитопы? Использовался какой-то известный алгоритм или разработан свой?**

*Александр Рыжиков, Заведующий отделом зоонозных инфекций и гриппа ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»:*

Сторонние алгоритмы по выбору наиболее иммуногенных эпитопов не применялись, потому что наиболее иммуногенные эпитопы часто подвержены мутациям и вирус таким образом способен ускользнуть от иммунного ответа.

Мы рассчитывали наиболее консервативные и наименее кросс-реактивные к человеческим белкам эпитопы, имеющие при этом потенциальную протективность.

**11. Сейчас существуют работы, в которых показано, что на некоторые линейные эпитопы реагируют сыворотки переболевших. Ни один из пептидов, которые представлены в патенте, в них не попал.**

Выбор иммунодоминантного эпитопа не был нашей задачей. Мы сознательно избегали индукции ответа на районы, которые могли бы стимулировать возникновение новых мутаций, позволяющих вирусу ускользнуть от иммунного ответа.

Индукция ответа на пептид тем и хороша, что мы фокусируем иммунный ответ на том, что мы представляем иммунной системе. В случае, когда в организм попадает полноразмерный антиген – иммунная система выбирает наиболее иммунодоминантный район, если же мы даем определенный пептид - ей деваться некуда, приходится работать с ним.

Пока, хочу вас заверить, ни одна из мутаций, которые серьезно встреппенули мир, не попала в наши пептиды.

**12. Большинство В-клеточных эпитопов - конформационные, а презентироваться на МНС II будут не ваши пептиды, а иммунодоминантные участки. Как и почему вы решили, что именно эти пептиды будут процессироваться при встрече с полноразмерным белком?**

При иммунизации формируются клетки иммунологической памяти (В-клетки) на наши пептидные эпитопы.

Когда сформированный иммунный ответ сталкивается с вирусом, а не с вакциной, вирус опознается такими В-клетками, которые уже имеют на своей поверхности высокоафинные рецепторы к нужным районам вирусного антигена. С помощью Т-хелперов запускается клональная экспансия таких В-клеток и секретируются именно такие антитела

Если вы говорите о формировании специфичных Т-хелперов, то для этой цели в качестве-белка носителя используется рекомбинантный нуклеопротеин, который является консервативным вирусным белком и бесценным источником большого количества Т-хелперных эпитопов коронавируса.

**Почему вы считаете, что клетки памяти, сформированные к антигенам вакцины, будут работать при столкновении с полноразмерным антигеном, в котором есть иммунодоминантные эпитопы, на которые будут сильно реагировать иммунные клетки, тогда как поствакцинальные В-клетки памяти так и останутся в тени? Был случай, когда в районе даты второй вакцинации женщина заболела ковидом, но титр антител по внутреннему тесту у нее не изменился с V1: складывается впечатление, что пулы поствакцинальных и постковидных антител не пересекаются**

**Мы имеем несколько результатов, в которых есть антитела к пептидам вакцины, но нет антител больше ни к одному из**

**антигенов, на которые можно проверить антитела в коммерческих доступных тестах.**

**13. Положительный тест только специальный, остальные все отрицательные. Прокомментируйте, пожалуйста.**

У данного человека сформировался иммунный ответ только на вакцину: он достаточно хорошо коррелирует с образованием нейтрализующих антител.

Формирование специфических антител к вирусу, про которые вы говорили, не означает формирование нейтрализующих антител, которые обеспечивают защиту организма от заражения.

Здесь нужно было бы отметить, что вакцинация пептидными антигенами индуцирует меньшее разнообразие антител, но обладающих нейтрализующими свойствами. Большинство коммерческих тестовых наборов нацелены на обнаружение поликлонального ответа на полноразмерные белки (или их рецептор-связывающую часть) и поэтому их чувствительности может быть недостаточно для обнаружения той части антител, которые нацелены на определенные фрагменты, входящие в состав нашей вакцины.

*(Тезисы предыдущих двух абзацев не звучали на встрече – они дополнены научным центром «Вектор» в протокол для пояснения)*

Кроме того, часто вакцинация не гарантирует защиты от заражения, но позволяет снизить вирусную нагрузку и избежать развития тяжелой болезни.

**14. Титры антител у животных на два порядка выше и к пептидам, и на порядок выше к полноразмерному белку.**

Эта ситуация сохраняется до сих пор. То, что вы отметили про титры у животных и человека - это было для нас несколько неожиданно, когда мы начали применять вакцину.

Тем не менее, диапазон в титрах тест-систем, с которыми мы работаем, 1:400 – 1:1600 - это уже начало защиты.

Под защитой мы понимаем отсутствие вируса на слизистой носа после вакцинации и отсутствие заболеваний пневмонией.

Самый устойчивый тест при проведении массовых исследований, я считаю, это сероконверсия. Отсутствие сероконверсии позволяет говорить о контролируемой иммунитетом низкой продуктивности вируса при развитии инфекции.

**15. Это может быть связано с тем, что эти пептиды больше подходят под МНС II кроликов или мышей допустим, а для человеческих они плохо подходят?**

Пока не могу прокомментировать. Этот вопрос интересен, мы в настоящее время продолжаем исследования, направленные на усиление иммуногенности пептидных вакцин.

С другой стороны, гиперстимуляция иммунной системы до добра не доведет. Хотелось бы конечно получить высокий уровень иммунного ответа после однократной вакцинации, но пока мы этого не можем сделать.

Мы сознаем, что почему-то приматы реагируют на вакцину лучше, чем люди.

Наверное, потому что они не пользуются теми благами цивилизации, которыми пользуются люди.

**16. В ответах на наши вопросы из «Вектора» сообщали, что иммунизация пептидами вызывает антителозависимую цитотоксичность. Индуцируется это именно эпитопом, который находится на S2-субъединице. Эпитоп из S2-субъединицы включен в итоговую композицию? То есть, в вакцинную композицию включен или 6 или 7 пептид.**

Да.



**17. На полноразмерном белке они перекрываются. Вы знаете, что там сайт гликозилирования ровно посерединке находится?**

Да. Сайт гликозилирования там сидит.

**18. Как могут образоваться высокоаффинные иммуноглобулины G к участку, на котором висит GlcNAc большой? Как туда подойдет антитело, которое образовано на пептид, на котором нет остатка сахара?**

Длинный пептид выбран специально, поскольку локализация реального эпитопа, который будет работать на пептиде, нам до сих пор не известна. Как вы знаете, В-клеточный эпитоп - это 5-7 аминокислотных остатков.

Вы сделали посыл, что антителозависимая цитотоксичность каким-то образом связана с субъединицей S2. Мы таких комментариев не давали.

Можно называть S2, можно называть S1. Я не могу сказать какие антитела сейчас работают в антителозависимой цитотоксичности. То, что она присутствует, мы измеряем экспериментально.

*Далее была описана суть эксперимента по измерению антителозависимой цитотоксичности, которая подготовлена к публикации.*

**19. Почему вы думаете, что это не кросс-реактивные CD-8?**

У нас есть контроль цитотоксичности без антител, у нас есть контроль с неспецифическими антителами, этого эффекта мы там не наблюдаем.

**20. Вы сказали, что В-клеточный эпитоп около 5 аминокислот. На самом деле Т-клеточные эпитопы такие, которые на НТМ 1 экспонируются они как правило очень короткие. А В-клеточные и которые для НТМ 2 они существенно длиннее. Скорее всего, эта аминокислота,**

**которая гликолизуется, попадет в тот самый эпитоп. Должно быть отражено экспериментально, что это не способствует снижению эффективности.**

Итоговая композиция пептидов, которая входит в состав вакцины, получается путем смешивания ранее проверенных пептидов. Дальше мы начинаем их совмещать. В одном случае идет ингибирование одного пептида другим, в другом случае - усиление суммарной реакции.

Для включения в состав вакцины была получена конструкция, которая дает усиление защиты при смешивании пептидов. Поэтому говорить о том, что он бесполезен и не участвует в формировании протективного иммунитета, а именно, нейтрализующих антител, мы говорить не можем.

Без него защитный иммунитет слабее, и вот поправили состав, защитный иммунитет стал выше. Мы понимаем, что в силу напряженности текущего момента, изучение на молекулярном уровне локализации эпитопа потребует много времени, поэтому сейчас мы можем оценить те эксперименты, которые показывают, что вакцина работает.

## **21. Как вы получали полноразмерный спайк, с которым вы работали в патенте на животных?**

*Александр Рыжиков, Заведующий отделом зоонозных инфекций и гриппа ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»:*

Работа проводилась год назад. Производителей спайка было крайне мало. Мы проверили около 10 различных производителей и победителем в конкурсе белков для работы оказался белок S1, который производит китайская компания. В отличие от большинства других производителей этот белок наработан на культуре клеток человека, что обеспечивает максимальное соответствие его конформации нативному белку S1 в составе вириона коронавируса.

**22. Почему вы считаете, что на тест-системах на полноразмерный белок не должно быть видно этих антител?**

*Александр Рыжиков, Заведующий отделом зоонозных инфекций и гриппа ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»:*

Смысл в том, что конформация S1белка, находящегося в оболочке вируса или на подложке планшета тест-системы, отличается.

Мы выбрали тот белок, где становится доступен тот участок, который нам нужен. Видимо, не случайно оказалось, что этот белок был наработан в клетках человека HEK293.

**23. Почему вы считаете, что конформация китайского антигена лучше соответствует реальной, чем все остальные?**

Нам нужен был белок коронавируса, который видит наш ответ.

Мне непонятен аргумент, почему мы должны подстраиваться под существующие тест-системы.

Мы показываем, что иммунный ответ специфичен к вакцине, вакцина вызывает нейтрализующие антитела, которые работают с вирусом, вакцина вызывает защитное действие по антителозависимой цитотоксичности.

**24. Вы будете публиковать данные по нейтрализации и антителозависимой цитотоксичности получены в рецензируемых изданиях?**

Да, конечно. Материалы еще в прошлом году были направлены и находятся на рецензии. Ожидаем, что публикация выйдет к середине февраля.

**25. С середины января явно изменилась система расчета коэффициента позитивности. Титр – основная**

**количественная характеристика, а коэффициент позитивности – вторичная.**

**КП до середины января соответствовал другим титрам: более низкие КП соответствовали высоким титрам.**

При одном и том же КП могут быть разные титры в связи с аффинностью антител, которые формируются. Более аффинные антитела дольше формируются.

**26. Вы не считаете, что сначала все нюансы нужно было выяснить, а потом начинать испытания на людях?**

По результатам исследований было показано, что вакцина защищает животных от интраназального респираторного заражения коронавирусом. По результатам первой фазы клинических испытаний было показано, что вакцина безвредна для человека.

К вопросу о том, что титр низкий: если он защищает, пусть он будет низкий.

Для того вы и участвуете добровольно в этом исследовании, чтобы определить протективный уровень иммунного ответа.

**27. Среди участников гражданской вакцинации у нас имеется 2 пограничных результата. Тесты делали на 40-42 день. У них еще могут вырасти КП?**

*Александр Рыжиков, Заведующий отделом зоонозных инфекций и гриппа ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»:*

Да, это возможно.

## СПИСОК

### участников встречи активистов закрытого сообщества в «Телеграме» с представителями Роспотребнадзора и научного центра «Вектор»

*2 февраля 2021 года, 13:00  
Вадковский пер., д. 18, стр 5 и 7*

1. РЫЖИКОВ  
Александр  
Борисович — Заведующий отделом зоонозных  
инфекций и гриппа ФБУН ГНЦ ВБ  
«Вектор»
2. БОГРЯНЦЕВА  
Марина  
Поликарповна — Представитель руководства по  
качеству, зав. отделом  
биологического и технологического  
контроля ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»
3. УСОВА  
Светлана  
Владимировна — Уполномоченное лицо по  
фармаконадзору
4. КРИНИЦКИЙ  
Андрей Анатольевич — Участник клинического  
исследования вакцины  
«ЭпиВакКорона», создатель  
сообщества в «Телеграме»
5. ЛАГУТКИН  
Денис Анатольевич — Участник клинического  
исследования вакцины  
«ЭпиВакКорона», молекулярный  
биолог
6. ГАНЗА  
Алексей Николаевич — Участник клинического  
исследования вакцины  
«ЭпиВакКорона»

- |    |                                    |   |  |
|----|------------------------------------|---|--|
| 7. | КАЧАЛИН<br>Михаил<br>Александрович | — | Привился вакциной<br>«ЭпиВакКорона» в рамках<br>гражданской вакцинации |
| 8. | НЕБРАТЕНКО<br>Анна Юрьевна         | — | Участник клинического<br>исследования вакцины<br>«ЭпиВакКорона»        |
| 9. | ЧЕРЕПАНОВА<br>Наталья Николаевна   | — | Участник клинического<br>исследования вакцины<br>«ЭпиВакКорона»        |