

ВАКЦИНЫ ПРОТИВ COVID-19 И ОПРЕДЕЛЕНИЕ НЕЙТРАЛИЗУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ К ВИРУСУ SARS-COV-2 КАК МЕТОД ДЛЯ ПОНИМАНИЯ ИММУНИТЕТА



МЕЛЬНИК А.А., к.б.н.,

руководитель проекта специализированного медицинского центра «Оптима-фарм», г. Киев, Украина

В мире продолжается пандемия, связанная с коронавирусом COVID-19, что сопровождается значительной заболеваемостью и смертностью. По состоянию на начало января 2021 г. имеется уже более 80 миллионов случаев инфицирования людей и около 2 миллионов смертельных исходов. Согласно современному пониманию течения этой болезни, тяжесть COVID-19 варьирует от бессимптомного течения до летального исхода (1).

Практически все основные производители лабораторного оборудования и тест-систем в мире ответили на этот вызов с рекордной скоростью, что позволило охватить большую часть населения, проведя крупномасштабные лабораторные тестирования и получив, таким образом, очень ценную информацию (2–5). В свою очередь, разработчики вакцин также приняли быстрые ответные меры. С момента начала пандемии COVID-19 количество разрабатываемых вакцин против вируса SARS-CoV-2 стремительно растет. По данным Всемирной организации здравоохранения, в разработке находятся 173 кандидата, 31 из которых проходит тестирование в клинической фазе (10 вакцин дошли до III фазы), а 142 — в доклинической.

Необходимо отметить, что за последние десятилетия успехи ученых в таких областях, как молекулярная биология, иммунология, биотехнология, и других смежных дисциплинах позволили значительно усовершенствовать подходы к разработке вакцин. Последовательная смена технологий от классических методов до современных представлена на рис. 1 [6].

Для разработки вакцин против SARS-CoV-2 используются различные платформы [7]. К ним относятся как традиционные технологии производства вакцин, так и инновационные методы, такие как платформы на основе векторов, а также ДНК или РНК. Для разных платформ вакцин требуются разные производственные мощности. Для производства цельновирусных вакцин (живых аттенуированных или цельных инактивированных) следует культивировать большое количество вируса, для чего необходимо соблюдение строгого регулирования по соображениям биологической безопасности. В противоположность вакцинам на основе РНК и ДНК, не требуется био-производство микроорганизмов на базе реакторов. Характеристика вакцин против COVID-19 представлена в табл. 1.

Мировые усилия по созданию безопасной и эффективной вакцины против COVID-19 начинают приносить плоды. В настоящее время во всем мире разрешено производство и применение нескольких вакцин (табл. 2), многие другие остаются в разработке. Для получения подробной информации о статусе той или иной вакцины на сайте <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2020/3/covid-19-vaccine-tracker> предоставлена информация о вакцинах, которые получили разрешение или одобрение регулирующих органов, а также данные о некоторых перспективных кандидатах на ранней стадии разработки. Эта информация обновляется еженедельно.

Однако на сегодняшний день возникает чрезвычайно важный вопрос о том, будут ли пациенты, переболевшие COVID-19, иметь защитный иммунитет и каким образом при использовании вакцины возможно определять нейтрализующие антитела, которые ингибируют вирусную репликацию.

Необходимо отметить, что показателем того, насколько хорошо работает вакцина, является иммуногенность. Она показывает, какой иммунный ответ вы-

зывает вакцина и как он меняется со временем [12]. При измерении иммуногенности определяется, какие типы иммунных ответов активируются, а также то, как меняется сила иммунного ответа с течением времени. Этот анализ не только дает информацию о том, насколько хорошо работает вакцина, но и может помочь при расчете дозировки препарата и определении оптимального графика вакцинации [13]. В отношении COVID-19 ученые до конца не выяснили, что именно представляет собой эффективный естественный иммунный ответ. Без этого трудно однозначно оценить иммунный ответ, вызванный вакциной. Ориентиром в данном случае могут быть результаты первых исследований, а также знания о других коронавирусах, таких как SARS. В частности, в ходе доклинических исследований было выяснено, что антитела, особенно те, которые способны связаться с S-белком вируса SARS-CoV-2 и не допустить проникновения вируса в клетки, известные как нейтрализующие антитела, являются частью механизма защиты от инфекции. Вместе с тем в настоящее время неизвестно, какой уровень (титр) антител необходим для эффективной за-

щиты. Недавние исследования также показали, что количество нейтрализующих антител, образующихся при естественном иммунитете, может уменьшаться в течение нескольких месяцев. Несмотря на то, что данный вывод не стал неожиданностью, пока неизвестно, какое влияние это окажет на продолжительность иммунного ответа.

НЕЙТРАЛИЗУЮЩИЕ АНТИТЕЛА К SARS-COV-2

Антитела к SARS-CoV-2 могут быть направлены на многие кодируемые им белки, включая структурные и неструктурные антигены. До сих пор для серологических исследований в качестве антигенно-мишеней использовались два структурных белка. Один из них — нуклеопротеин (NP), который находится внутри вируса или внутри инфицированных клеток. Однако в связи с тем, что NP защищен от антител вирусной мембраной, является маловероятным, что антитела к NP могут напрямую нейтрализовать SARS-CoV-2. Второй структурный белок, часто используемый в качестве мишени для характеристики иммунного ответа

на SARS-CoV-2, — это S-белок (Spike protein), или белок-шип. S-белок — это большой тримерный гликопротеин, содержащий рецепторсвязывающий домен, который использует вирус для соединения со своим клеточным рецептором, ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ-2). Для вируса SARS-CoV-2 он является основной потенциальной мишенью для нейтрализующих антител [17–19].

S-белок состоит из двух субъединиц — S1 и S2. S1-субъединица взаимодействует с клетками хозяина через рецепторсвязывающий домен (Receptor Binding Domain, RBD) (рис. 2).

Рецепторсвязывающий домен связывается с рецептором АПФ-2, тем самым иницируя процесс внедрения вируса в клетку. Антитела, способные связываться с RBD-доменом, могут блокировать контакт с рецептором АПФ-2 и препятствовать проникновению вируса в клетки человека и его последующему размножению. Анти-RBD-антитела являются вируснейтрализующими (рис. 3).

Моноклональные антитела к субъединице S1, демонстрирующие нейтрализующую активность, используются

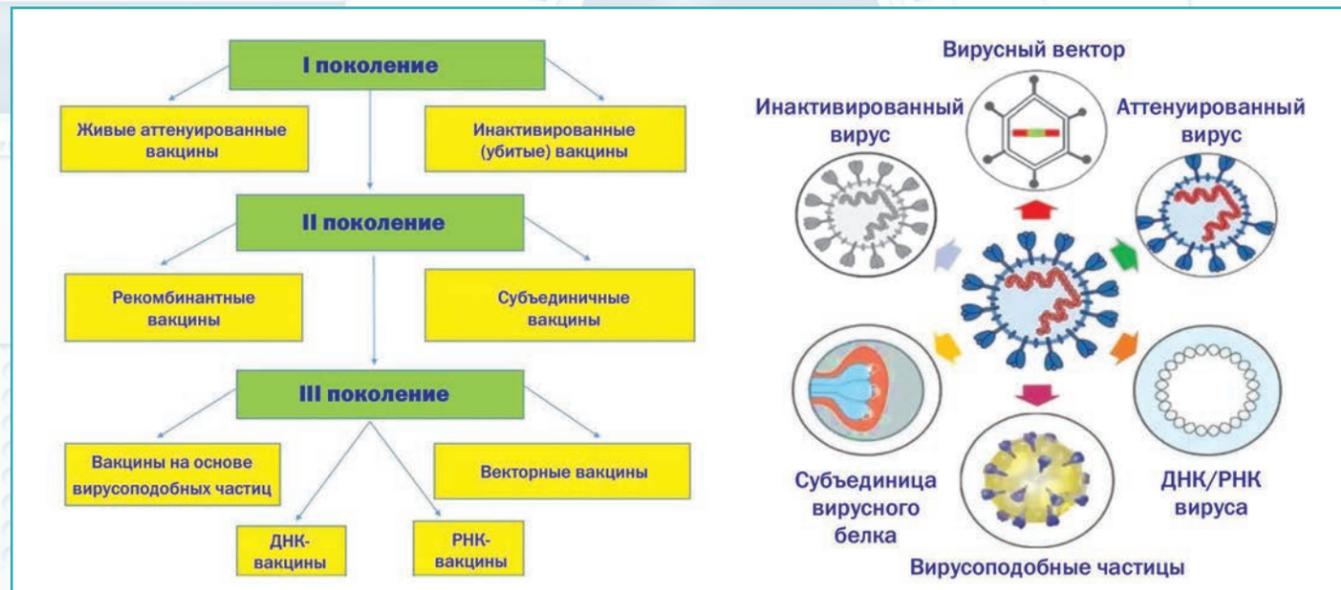


Рисунок 1. Классификация вакцин по поколениям

как потенциальные терапевтические средства для лечения COVID-19. Нейтрализующие антитела к S-белку являются ключевым активным компонентом конвалесцентной плазмы, используемой для терапии пациентов с тяжелым течением COVID-19. Многие из разрабатываемых в настоящее время вакцин против COVID-19 направлены на индукцию нейтрализующих антител к S-белку.

S-белок является главной целью для нейтрализующих антител против SARS-CoV-2, и нейтрализующие антитела к S-белку играют ключевую роль в иммунитете к COVID-19. Однако данные научных исследований четко показали, что не все пациенты с COVID-19 вырабатывают детектируемый уровень антител и абсолютно точно не все пациенты вырабатывают нейтрализующие антитела. Даже среди доноров конвалесцентной плазмы около 10 % образцов не имеют детектируемого уровня нейтрализующей активности, что ставит под сомнение терапевтическую эффективность подобной плазмы. Следовательно, для получения желаемых терапевтических эффектов применения конвалесцентной плазмы и

для оценки эффективности при разработке вакцин против COVID-19 крайне важно измерение нейтрализующей активности антител.

Учитывая гетерогенность иммунного ответа среди пациентов с COVID-19, важно оценить активность нейтрализующих антител как для отдельных пациентов, так и для популяции в целом, чтобы дать ответ на ключевые вопросы об иммунитете к COVID-19, а именно:

- 1) какой уровень нейтрализующих антител достаточен для обеспечения полной защиты;
- 2) как долго держится эта защита.

ИЗМЕРЕНИЕ НЕЙТРАЛИЗУЮЩИХ АНТИТЕЛ

Активность нейтрализующих антител обычно измеряется при помощи биологических методов исследования, в которых имитируется вирусная инфекция на культурах клеток. Эти тесты трудо- и времязатратны и имеют низкую производительность. Операционная сложность данных тестов делает невозможным их масштабирование для рутинного тестирования до размеров

популяции в целом. Такие тест-системы требуют использования вирусных частиц и живых клеток, что также ограничивает возможность их применения в обычной клинической лаборатории. Поэтому существует четкая необходимость в разработке простых в работе серологических тестов в качестве потенциальных тестов для оценки активности нейтрализующих антител на большой популяции пациентов.

НАБОР COVID-SEROKLIR, KANTARO SEMI-QUANTITATIVE SARS-COV-2 IGG ANTIBODY KIT ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ НЕЙТРАЛИЗУЮЩИХ АНТИТЕЛ

EKF Diagnostics, глобальная компания по диагностике *in vitro*, представила один из первых тестов для точного измерения уровней нейтрализующих антител COVID-19 у людей. В отличие от других тестов на антитела, набор для тестирования антител Kantaro COVID-SeroKlir SARS-CoV-2 IgG определяет как наличие, так и конкретное количество человеческих антител IgG к вирусу SARS-CoV-2. Это позволяет использовать широкие

возможности при диагностике и лечении COVID-19, такие как предоставление жизненно важных знаний для углубления понимания защитного иммунитета, оценки реакции на вакцины и терапевтического лечения.

Набор Kantaro COVID-SeroKlir представляет собой прямой тест ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) для количественного определения человеческих антител IgG к вирусу SARS-CoV-2 в образцах сыворотки и плазмы (K2-EDTA/Li-гепарин).

COVID-SeroKlir получил разрешение FDA на использование в чрезвычайных ситуациях (EUA) в ноябре 2020 года (CE — в октябре 2020 года). COVID-SeroKlir продемонстрировал 98,8% чувствительность и 99,6% специфичность для обнаружения антител IgG, специфичных для SARS-CoV-2, против двух вирусных антигенов — полноразмерного S-белка и его рецепторсвязывающего домена. COVID-SeroKlir — это двухэтапный иммуоферментный анализ (ELISA), который может применяться любой лабораторией без необходимости использования специального оборудования.

Таблица 1. Характеристика основных видов вакцин против COVID-19

Вакцины	Процесс изготовления вакцин	Вакцины против SARS-CoV-2
Живые аттенуированные вакцины	Из живых микроорганизмов (вирусы, бактерии), которые ослаблены в лабораторных условиях	Размножаются в организме человека и формируют ответ (могут вызывать заболевание в легкой форме). Живые аттенуированные вакцины производятся путем получения генетически ослабленных версий вируса дикого типа. Эти ослабленные вирусы реплицируются в реципиента, вызывая иммунный ответ, но не вызывают заболевания. Ослабление может быть достигнуто путем генетической модификации вируса или его выращивания в неблагоприятных условиях, так что вирулентность теряется, но иммуногенность сохраняется. Одно из преимуществ живых вакцин состоит в том, что их можно вводить интраназально. Однако проблема безопасности живых аттенуированных вакцин состоит в возможном возвращении к вирусу дикого типа. Несколько живых аттенуированных вакцин против SARS-CoV-2 находятся в стадии доклинических исследований, но ни одна из них не была испытана на людях [8]
Инактивированные вирусные вакцины	Из вирулентных вирусов путем разрушения вирусных детерминант химическими или физическими методами (при этом сохраняется иммуногенность)	Содержат большое количество антигена вируса, чтобы вызвать иммунный ответ и выработку антител. Инактивированные вакцины производятся путем культивирования SARS-CoV-2 в культуре клеток с последующей химической инактивацией вируса [9, 10]. Инактивированный вирус часто комбинируют с адьювантом в вакцине для стимуляции иммунного ответа. Для их производства требуется технологическая установка с уровнем биобезопасности 3. Иммунные ответы на вакцину, инактивированную SARS-CoV-2, будут направлены не только на S-белок, но и на другие компоненты вируса. Прототипы инактивированных вакцин против SARS-CoV-2 разрабатываются в Китае, Индии и Казахстане. Некоторые из них находятся на последних стадиях клинических исследований
Рекомбинантные векторные вакцины	Получают генно-инженерными методами. В качестве векторов используют живые аттенуированные вирусы, бактерии, дрожжи или эукариотические клетки, в которые встраивают ген, кодирующий образование протективного антигена возбудителя, против которого будет направлена вакцина	Преимуществом использования вирусов в качестве вектора является более длительная персистенция вирусов в организме по сравнению с бактериями. Рекомбинантные белковые вакцины состоят из вирусных белков, которые экспрессируются в одной из различных систем, включая клетки насекомых и млекопитающих, дрожжевые клетки и растения. Эти вакцины обычно вводятся внутримышечно. Для них не требуется репликация живого вируса, что облегчает их производство, хотя выход продукции зависит от способности экспрессировать S-белок. Рекомбинантные вакцины против SARS-CoV-2, находящиеся в разработке, включают вакцины с рекомбинантным S-белком, рекомбинантные вакцины RBD и вакцины с вирусоподобными частицами (VLP)
Субъединичные вакцины	Состоят из одной или нескольких субъединиц белков, которые могут индуцировать иммунитет против вирусов. Эти вакцины не содержат живых компонентов патогена, а содержат лишь его антигенные части	Необходимы для выработки протективного иммунитета. Вакцина, в состав которой входит очищенный иммуногенный вирусный белок, безопасна, стабильна, не содержит дополнительных балластных белков и нуклеиновых кислот, которые могли бы вызвать нежелательные побочные реакции при вакцинации
Вакцины на основе вирусоподобных частиц (Virus Like Particle Vaccine — VLPV)	VLPV — это пустые частицы вирусов, состоящие из основных структурных белков, имитирующие организацию и конформацию нативных вирусов	Сохраняется конформационная структура эпитопов, что имеет значение для иммуногенности вакцин. Отсутствует риск получения вирулентных ревертантов, что имеет место при применении живых аттенуированных вакцин
Векторные вакцины	В векторных вакцинах, не способных к репликации, используется другой векторный вирус, который был сконструирован так, чтобы не реплицироваться <i>in vivo</i> и не экспрессировать вирусный белок, который является предполагаемой иммунной мишенью. Многие некомпетентные к репликации векторные вакцины-кандидаты используют аденовирусные векторы	Одним из недостатков векторных вакцин является то, что ранее существовавший иммунитет к вектору может ослаблять иммуногенность вакцины [11]. Этого можно избежать, используя вирусные векторы, которые не распространены у людей (векторы, полученные из вирусов животных, таких как аденовирус шимпанзе). Большинство разрабатываемых векторных вакцин, не способных к репликации SARS-CoV-2, вводятся внутримышечно и сконструированы таким образом, чтобы экспрессировать S-белок, что приводит к иммунному ответу хозяина на этот белок
ДНК-вакцины	Создаются на основе технологии, с помощью которой накопление протективного антигена происходит в организме прививаемого	ДНК-конструкция, которая кодирует синтез протективного антигена, встраивается в вектор, в качестве которого выступают плазмиды, фаги, вирусы, липосомы, эукариотические клетки. Вектор со встроенной ДНК вводится в организм вакцинируемого, в котором происходит наработка протективного антигена. ДНК-вакцины вызывают более слабый иммунный ответ по сравнению с цельновирионными. Для повышения иммуногенности ДНК-вакцин применяют: включение иммуностимулирующих нуклеотидных последовательностей в ДНК-конструкцию, адьюванты, усовершенствованные методы доставки, в частности с использованием липосом. Однако ДНК-вакцины часто обладают низкой иммуногенностью и нуждаются в специальных устройствах для доставки, таких как электропораторы (воздушный пистолет, стреляющий частицами, покрытыми репортными генами), что ограничивает их использование. Кроме того, ДНК-вакцины должны достичь ядра, чтобы транскрибироваться в матричной рибонуклеиновой кислоте (мРНК) и генерировать белки для стимуляции иммунного ответа. Разрабатываемые ДНК-вакцины против SARS-CoV-2 содержат в качестве мишени ген S-белка
РНК-вакцины	Применяются два основных подхода: 1) использование нереплицирующейся мРНК, кодирующей, как правило, только один антиген; 2) получение самоамплифицирующегося РНК-репликона из одноцепочечных (+/-) РНК вирусов, в геноме которых структурные гены заменены на гены, кодирующие необходимые антигены и РНК-полимеразу	Вакцины на основе мРНК получают путем транскрипции <i>in vitro</i> из линейной ДНК-матрицы, в качестве которой выступает плаزمид, с использованием различных РНК-полимераз бактериофагов. При использовании мРНК нет проблем с иммунным ответом на вектор, который часто препятствует повторному введению других вакцин. Кроме того, мРНК не может интегрироваться в геном клетки организма. РНК-вакцины были первыми вакцинами против SARS-CoV-2 и представляют собой совершенно новый подход к вакцинам. После введения РНК транскрибируется в целевой белок, который призван вызвать иммунный ответ. При этом мРНК остается в цитоплазме клетки и не проникает в ядро. мРНК-вакцины не взаимодействуют и не интегрируются с ДНК реципиента. Эти вакцины производятся полностью <i>in vitro</i> , что облегчает производство. Некоторые вакцины необходимо хранить при очень низких температурах. Данная технология является новой

Таблиця 2. Некоторые вакцины против COVID-19, которые начали применять в мире с начала января 2021 г.

Компания-производитель	Pfizer/BioNTech	Moderna	Oxford-Astra Zeneca	НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи	Sinovac Biotech
Страна-производитель	США, Германия	США	Англия	Россия	Китай
Название вакцины	Comirnaty (tozinameran, BNT162b2)	MRNA-1273	AZD 1222 (Covishield)	Sputnik-V (Gam-COVID-Vac)	Vero Cell
Платформа вакцины	мРНК	мРНК	Аденовирусная векторная вакцина	Аденовирусная векторная вакцина	Инактивированная вакцина
Состав вакцины	мРНК, липиды ((4-гидроксипентил) азандиол) бис (гексан-6,1-диол) бис (2-гексил-деканат), 2 [(полиэтиленгликоль)-2000]-N, N-дигидроацетилacetамид, 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин и холестерин), хлорид калия, одноосновный фосфат калия, хлорид натрия, дигидрат двухосновного фосфата натрия и сахараза	мРНК, липиды (SM-102, полиэтиленгликоль [PEG] 2000, димиристоил-глицерин [DMG], холестерин и 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин [DSPC]), трометамин, гидрохлорид трометамина, уксусная кислота, ацетат натрия и сахараза	Векторная вакцина, использующая генетически модифицированный аденовирус шимпанзе ChAdOx1	Технология на основе 2 векторов: аденовирусный вектор-1 (AD26-S), аденовирусный вектор-2 (AD5-S)	Вакцина сделана по самой старой технологии из «убитого» (инактивированного) природного вируса. Производство таких вакцин требует лицензирования по высокому классу биобезопасности, так как производитель работает с «живым» вирусом, а не с его белками или РНК. В состав входит адъювант — гидроксид алюминия
Статус	Утверждена FDA 11 декабря 2020 г. и EMA 21 декабря 2020 г.	Утверждена FDA 18 декабря 2020 г.	Утверждена MHRA (медицинский регулятор в Англии) 30 декабря 2020 г.	Регистрация в МЗ России	
Эффективность	95 %	94,5 %	До 90 %	91,4 %	До 80 %
Дозировка и пути введения	Серия из 2 доз, вводимых с интервалом в 3 недели (внутримышечно)	Вводится внутримышечно серией из 2 доз с интервалом в 1 месяц	Вводится внутримышечно серией из 2 доз с промежуточным интервалом от 4 до 12 недель	Вводится внутримышечно серией из 2 доз с интервалом в 21 день	Вводится внутримышечно серией из 2 доз с интервалом в 28 дней
Хранение	-70 °C	-20 °C	2-8 °C	В жидкой форме — при -18 °C, в лиофилизированной форме Gam-COVID-Vac-Lyo — 2-8 °C	2-8 °C
Ограничения по возрасту	Разрешено к применению для лиц в возрасте 16 лет и старше	Разрешено к применению для лиц в возрасте 18 лет и старше	Разрешено к применению для лиц в возрасте 18 лет и старше	Разрешено к применению для лиц в возрасте 18 лет и старше	Разрешено к применению для лиц в возрасте 18 лет и старше
Стоимость	20 US-\$	33 US-\$	4 US-\$	10 US-\$	20 US-\$

Набор был использован для клинических исследований на очень разнообразной когорте из более чем 75 000 пациентов, в том числе более 30 000 лиц, у которых был диагностирован COVID-19 (это больше, чем у любого другого теста на COVID-19). Кроме того, тест был независимо проверен рецензируемыми журналами, включая Nature и Science [20, 21], а также Национальным институтом здоровья США (NIH) (рис. 4).

ДВУХЭТАПНЫЙ АНАЛИЗ (RBD ELISA и SPIKE ELISA)

Шаг 1. RBD ELISA (определение антител к рецепторсвязывающему домену)

Рекомбинантный антиген SARS-CoV-2 Receptor Binding Domain предварительно нанесен на стенки 96-луноч-

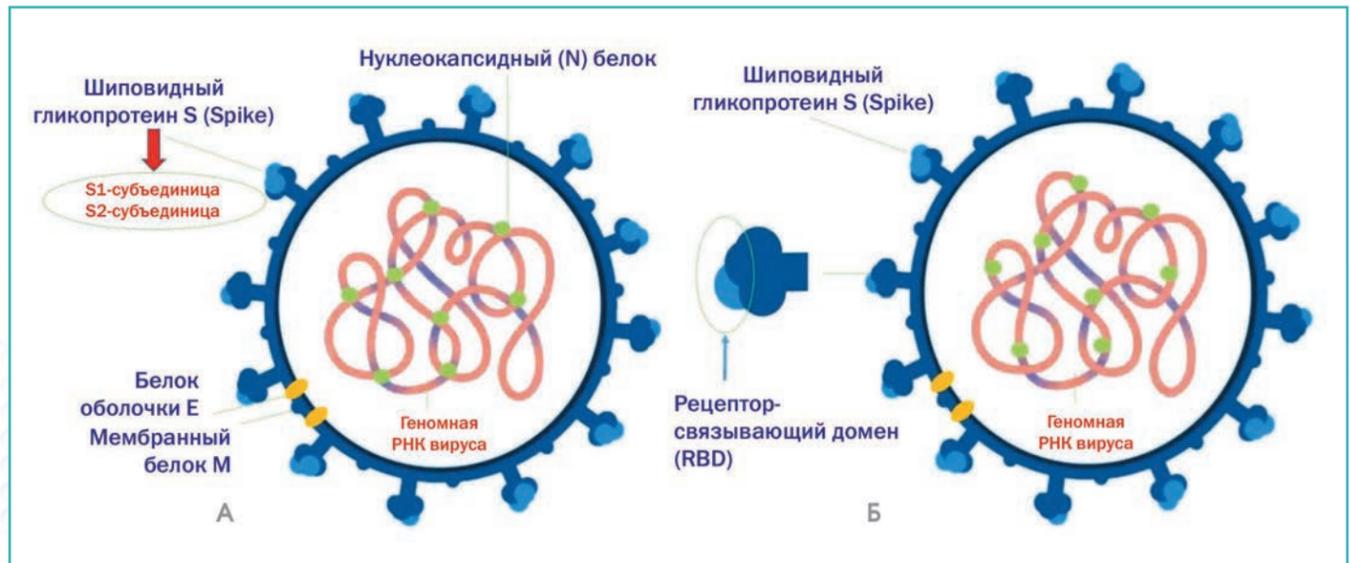


Рисунок 2. Строение вируса SARS-CoV-2 (А) и рецепторсвязывающий домен, являющийся структурным доменом S1-субъединицы гликопротеина S (Б)

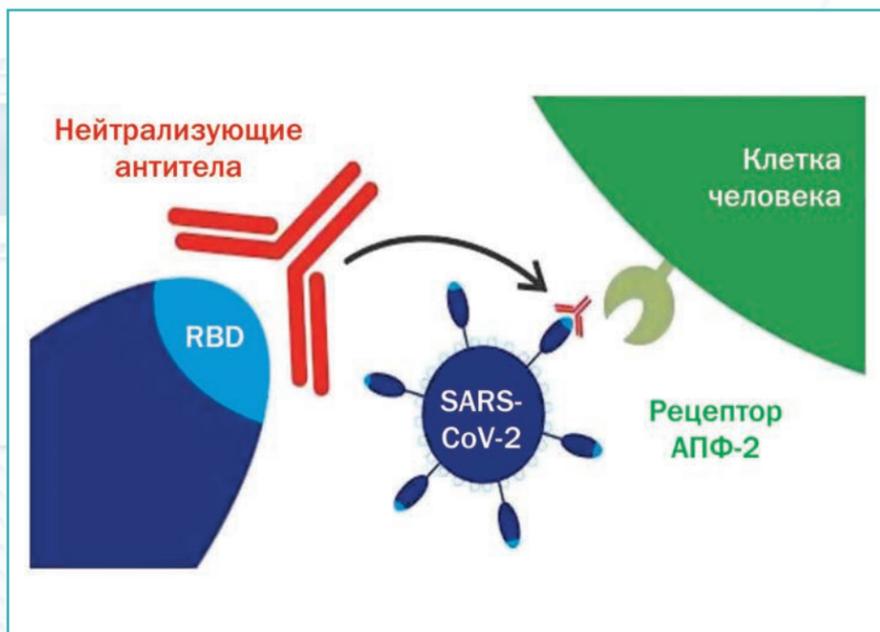


Рисунок 3. Нейтрализующие антитела, способные связываться с RBD-доменом, блокируют контакт с рецептором АПФ-2 и препятствуют проникновению вируса в клетки человека



Рисунок 4. Набор COVID-SeroKlir, Kantaro Semi-Quantitative SARS-CoV-2 IgG Antibody Kit для определения нейтрализующих антител

ного микропланшета. В лунках планшета при добавлении исследуемого во время первой инкубации происходит связывание антигена с антителами и образование комплекса «антиген — антитело». После промывки в лунки добавляются моноклональные антитела, связанные с ферментом, специфичные к человеческому IgG. После повторной промывки добавляется субстрат. Реакцию останавливают стоп-реагентом и измеряют оптическую плотность (ОП) в каждой лунке на микропланшетном ридере при длине волны 450 нм (рис. 5).

Расчет результатов производится по следующей формуле:

$$\text{Cutoff Index (CI)} = \frac{\text{ОП}_{\text{образца}}}{\text{ОП}_{\text{BD положит. контроля}}}$$

Образцы, которые имеют измеренное значение выше заранее определенного порога, считаются положительными на первом этапе RBD ELISA и тестируются на втором этапе Spike ELISA.

Шаг 2. Spike ELISA
(определение антител к S-белку)

Рекомбинантный белок SARS-CoV-2 Spike предварительно нанесен на лунки 96-луночного микропланшета. При добавлении образца с антителами происходит их связывание с белком SARS-CoV-2 Spike. После отмытки от несвязавшихся компонентов добавляют меченные ферментом моноклональные антитела, специфичные к человеческому IgG. После вторичной инкубации и удаления избытка конъюгата антител с ферментом определяют ферментативную активность носителя, которая пропорциональна начальной концентрации SARS-CoV-2 Spike. Сигнал от неизвестных образцов сравнивается с калибровочной кривой для получения окончательного результата в условных единицах на миллилитр (AU/мл) (рис. 6).

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

На этапе RBD ELISA, если рассчитанное значение CI $\geq 0,70$, образец считается положительным и требует подтверждения с помощью Spike ELISA. Если значение CI $< 0,70$, образец определен как отрицательный. На этапе Spike ELISA результаты отображаются в условных единицах на миллилитр (AU/мл). Значение ниже предела количественного определения (LoQ) считается отрицательным. LoQ составляет 3,2 AU/мл. Значение более 3,2 AU/мл считается положительным. Значения выше аналитического диапазона измерения должны указываться как > 125 AU/мл (табл. 3).

Таблица 3. Интерпретация результатов при использовании набора COVID-SeroKlir, Kantaro Semi-Quantitative SARS-CoV-2 IgG Antibody Kit

RBD ELISA (качественный)		Spike ELISA (полуколичественный)		Конечный результат	Описание
CI (Cut-off Index)	Результат	AU/ml	Результат		
$< 0,7$	Отрицательный	–	–	Отрицательный	IgG-антитела к SARS-CoV-2 не обнаружены
$\geq 0,7$	Положительный. Требуется дополнительный тест Spike ELISA	$< 3,2$	Отрицательный	Положительный	IgG-антитела к SARS-CoV-2 обнаружены. Необходимо сообщить об измерении величины AU/ml
		3,2–125	Положительный		
		> 125	Положительный		

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	Blank	S6	S14	S22	S30	S38	S46	S54	S62	S70	S78	S86
B	Pos Control	S7	S15	S23	S31	S39	S47	S55	S63	S71	S79	S87
C	Neg Control	S8	S16	S24	S32	S40	S48	S56	S64	S72	S80	S88
D	S1	S9	S17	S25	S33	S41	S49	S57	S65	S73	S81	S89
E	S2	S10	S18	S26	S34	S42	S50	S58	S66	S74	S82	S90
F	S3	S11	S19	S27	S35	S43	S51	S59	S67	S75	S83	Blank
G	S4	S12	S20	S28	S36	S44	S52	S60	S68	S76	S84	Pos Control
H	S5	S13	S21	S29	S37	S45	S53	S61	S69	S77	S85	Neg Control

Рисунок 5. Планшет для проведения RBD ELISA

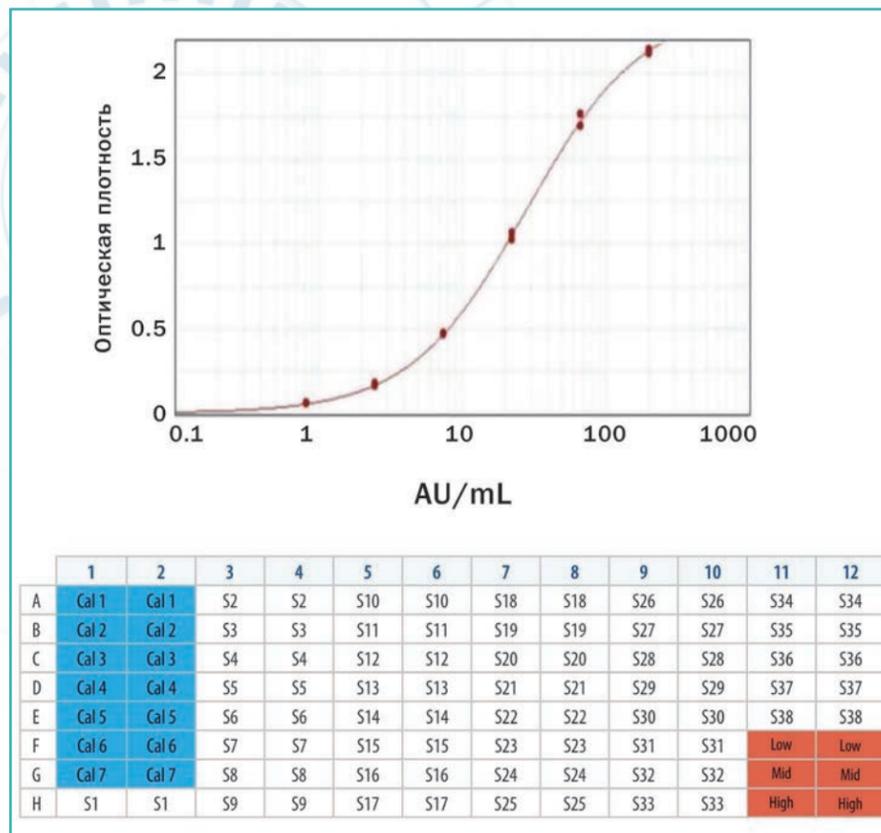


Рисунок 6. Калибровочная кривая для теста Spike ELISA

ВЫВОДЫ

1. Разработка вакцин против SARS-CoV-2 с использованием различных платформ происходит беспрецедентными темпами.
2. В борьбе с пандемией вакцины считаются наиболее многообещающим подходом.
3. Эпидемиологические исследования на людях показывают, что инфекция SARS-CoV-2 приводит к выработке функциональных нейтрализующих антител, которые связаны с защитой от повторного заражения. Эти наблюдения подтверждают идею о том, что вакцина, вырабатывающая нейтрализующие антитела, может также защитить от последующей инфекции. Считается, что нейтрализующие антитела очень важны для снижения риска заболевания.

4. Первичной антигенной мишенью для вакцин против SARS-CoV-2 является S-белок, который связывается с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2.
5. После доступности и широкого распространения вакцин против SARS-CoV-2 необходимо будет оценить вопросы эффективности, которые не были рассмотрены в клинических исследованиях, включая продолжительность защиты и потенциальную потребность в дополнительных дозах, эффективность в субпопуляциях, не включенных в исследования, и влияние на передачу инфекции в обществе.
6. Тест-системы для определения нейтрализующих антител могут быть дополнительным инструментом, который предоставит важную информацию для понимания защитного иммунитета, оценки реакции на вакцины и терапевтического лечения.

7. Возможно, имеет смысл рассмотреть вопрос о внесении данных о нейтрализующих антителах в паспорт вакцинации против COVID-19.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020.
2. Sethuraman N. et al. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA*. Published online May 6, 2020.
3. Melgaço J.G. et al. Protective immunity after COVID-19 has been questioned: What can we do without SARS-CoV-2-IgG detection? *Cellular Immunology*. 2020. № 353. P. 104-114.
4. "Immunity passports" in the context of COVID-19. *Scientific Brief*. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/immunity-passports-in-the-context-of-covid-19>
5. Manners C. et al. Protective Adaptive Immunity Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronaviruses 2 (SARS-CoV-2) and Implications for Vaccines. *Cureus*. 2020. № 12(6). P. e8399.
6. Finco O., Rappuoli R. Designing vaccines for the twenty-first century society. *Frontiers in Immunology*. January 2014. № 5. P. 12.
7. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*. 2020. № 586. P. 516.
8. World Health Organization. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>. (Accessed on October 20, 2020).
9. Plotkin S., Robinson J.M., Cunningham G. et al. The complexity and cost of vaccine manufacturing — An overview. *Vaccine*. 2017. № 35. 4064.
10. Gomes P.L., Robinson J.M. Vaccine Manufacturing. In: Plotkin's Vaccines. Ed. by S. Plotkin, W. Orendtein, P. Offit, K. Edwards. 7th ed. Elsevier, 2018. 51 p.
11. Zhu F.C., Li Y.H., Guan X.H. et al. Safety, tolerability, and immunogenic of a recombinant adenovirus type-5 vectorred COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet*. 2020. № 395. P. 1845.
12. Hodgson S. et al. What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. 2020. Available at: [doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30773-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30773-8), Nov 16 2020.
13. World Health Organisation. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations. 2016. Available at: https://www.who.int/biologicals/BS2287_Clinical_guidelines_final_LINE_NOs_20_July_2016.pdf
14. Wrapp D., Wang N., Corbett K.S., Goldsmith J.A., Hsieh C.-L., Abiona O., Graham B.S., McLellan J.S. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020. № 367. P. 1260-1263.
15. Letko M., Marzi A., Munster V. *Nat. Microbiol*. 2020. № 16. P. 562-569.
16. Amanat F., Krammer F. *Immunity*. 2020. № 52. P. 583-589.
17. Brochot E. et al. Anti-Spike, anti-Nucleocapsid and neutralizing antibodies in 1 SARS-CoV-2 hospitalized patients and asymptomatic carriers. *MedRxiv preprint*. <https://doi.org/10.1101/2020.05.12.20098236>
18. Liu T. et al. Prevalence of IgG antibodies to SARS-CoV-2 in Wuhan — implications for the ability to produce long-lasting protective antibodies against SARS-CoV-2. *MedRxiv preprint*. <https://doi.org/10.1101/2020.06.13.20130252>
19. Luchsinger L.L. et al. Serological Analysis of New York City COVID19 Convalescent Plasma Donors. *MedRxiv preprint*. <https://doi.org/10.1101/2020.06.08.20124792>
20. Amanat F. et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. *Nature Medicine*. 2020. № 26. P. 2033-2036.
21. Wajnberg A. et al. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. *Science*. 2020. 10.1126/science.abd7728. ■

ЩО НОВОГО у дослідженнях

ПОСТИНФЕКЦИОННЫЕ АНТИТЕЛА К ВИРУСУ COVID-19 ВЫСОКОЭФЕКТИВНЫ И ЗАЩИЩАЮТ ОРГАНИЗМ В ТЕЧЕНИЕ НЕСКОЛЬКИХ МЕСЯЦЕВ

Авторы статьи, опубликованной в декабрьском номере *The New England Journal of Medicine*, исследовали новые случаи SARS-CoV-2 инфекции, подтвержденные полимеразной цепной реакцией (ПЦР), у серопозитивных и серонегативных медработников, которым как при отсутствии, так и при наличии симптомов проводился тест на COVID-19 в одном из университетских госпиталей Оксфорда в Великобритании. Исходный уровень антител определялся по количеству IgG к спайк-белку (основной анализ) и по числу IgG к нуклеокапсиду; также медперсонал находился под динамическим наблюдением в течение 31 недели. Было оценено количество новых положительных результатов ПЦР и новых случаев развития симптоматической инфекции на основании анализов на антитела; данные были скорректированы относительно возраста, пола и изменений в количестве новых случаев с течением времени.

В исследовании участвовал 12 541 медработник, у которых был определен уровень IgG к спайк-белку; у 11 364 человек результат был отрицательным, у 1265 — положительным, причем у 88 из них в ходе динамического наблюдения была выявлена сероконверсия. Суммарно у 223 серонегативных

по IgG к спайк-белку медработников был положительный ПЦР-тест (1,09 на 10 000 дней риска), из них у 100 человек отсутствовали симптомы COVID-19, а у 123 человек имелись симптомы на момент скрининга.

В то же время у 2 серопозитивных по IgG к спайк-белку человек ПЦР-тест был положительным (0,13 на 10 000 дней риска), однако симптомы на момент тестирования у них отсутствовали (скорректированное соотношение частоты выявления новых случаев 0,11; 95% доверительный интервал 0,03–0,44; $P = 0,002$). Среди работников, у которых были обнаружены IgG к спайк-белку, не было выявлено случаев симптоматической инфекции. Отношения частоты возникновения новых случаев были одинаковыми при проведении теста только на IgG к нуклеокапсиду и при проведении его в комбинации с тестом на IgG к спайк-белку при определении исходного уровня антител.

Авторы статьи делают вывод, что наличие IgG антител к спайк-белку или к нуклеокапсиду приводит к значительному снижению риска реинфекции SARS-CoV-2 в течение 6 месяцев.

The New England Journal of Medicine.
December 23, 2020. ■

НЕЙРОБИОЛОГИЯ COVID-19

Аносмия, инсульт, паралич, расстройства со стороны черепно-мозговых нервов, энцефалопатия, делирий, менингит и судороги — вот лишь часть неврологических осложнений, возникающих у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Весьма сложным является вопрос, в какой степени неврологические нарушения при COVID-19 вызываются самим коронавирусом, а в какой — избыточным цитокиновым ответом, который он вызывает, и/или возникающей в результате воздействия вируса гиперкоагулопатией и образованием тромбов в сосудах по всему организму в целом и в мозге в частности.

В статье, опубликованной в *Journal of Alzheimer's Disease*, рассмотрены публикации и отдельные сообщения, касающиеся неврологических проявлений у пациентов с COVID-19. Как оказалось, при новой коронавирусной инфекции возможно возникно-

вление острых неврологических симптомов (например, инсульта) даже без типичных респираторных симптомов, таких как лихорадка, кашель или одышка. Также в статье обсуждены различные нейробиологические процессы и механизмы, которые могут лежать в основе связи между новым коронавирусом SARS-CoV-2 и клиническими проявлениями COVID-19 со стороны головного мозга, черепных нервов, периферических нервов и мышц.

Авторы предложили базовую классификационную схему «Нейроковид» («NeuroCovid»), которая интегрирует эти концепции и выделяет как краткосрочные неврологические проблемы, так и долгосрочные последствия COVID-19, такие как депрессия, обсессивно-компульсивные расстройства, бессонница, снижение когнитивной функции, ускорение старения, болезнь Паркинсона или болезнь Альцгеймера.

J. Alzheimers Dis. 2020. 76(1). 3-19. ■

МЕЛАТОНИН, ВОЗМОЖНО, ПОЛЕЗЕН ПРИ COVID-19

Целью исследования специалистов из Кливленда было определение патогенеза, проявлений и лечения COVID-19 с использованием компьютерной аналитической модели.

Помимо прочего, авторы хотели выявить потенциальные препараты, которые можно было бы использовать при лечении новой коронавирусной инфекции. Для этого они применяли сетевое прогнозирование и проанализировали данные 26 779 человек из COVID-19-регистра клиники Кливленда. По результатам исследования получилось, что применение мелатонина было значительно связано со снижением вероятности положительного теста на SARS-CoV-2 на 28% после коррекции по возможным искажающим факторам (возрасту, полу, этнической принадлежности, курению и сопутствующим

заболеваниям). У афроамериканцев снижение этой вероятности было еще больше — на 52% — после коррекции по искажающим факторам. Таким образом, по результатам исследования в качестве возможного кандидата для предупреждения и лечения COVID-19 был назван мелатонин.

«Важно отметить, что эти находки не означают, что люди должны начать принимать мелатонин без консультации врача», — предупреждает главный автор исследования доктор Ченг. «Необходимы большие наблюдательные и рандомизированные контролируемые испытания, чтобы определить наличие клинического преимущества мелатонина для пациентов с COVID-19», — подчеркивает он. Об этом сообщается на портале Medical Xpress.

www.medscape.com ■

ПОСЛЕДСТВИЯ COVID-19 ЧЕРЕЗ ПОЛГОДА ПОСЛЕ ВЫПИСКИ: ДАННЫЕ КИТАЙСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В журнале *The Lancet* опубликовали очень интересную статью китайских исследователей «Последствия COVID-19 через 6 месяцев после выписки: когортное исследование».

Авторы решили изучить долгосрочные последствия у пациентов с перенесенным COVID-19, выписанных из клиник, и выявить связанные факторы риска, в частности тяжесть заболевания.

Это было когортное исследование, включившее пациентов, выписанных между 7 января и 29 мая. При этом исключили пациентов, умерших до окончания периода наблюдения, пациентов с психическими расстройствами и деменцией, не позволявшими принять участие в обследовании, повторно госпитализированных по поводу имеющихся заболеваний, пациентов с ограниченной мобильностью (из-за остеоартрита, инсульта или тромбоза легочной артерии (ТЭЛА)), отказавшихся от участия, живущих за пределами Уханя, а также проживавших в учреждениях по уходу.

У остальных пациентов, которых включили в исследование, проводили опрос, осмотр, брали анализы и проводили тест с 6-минутной ходьбой. У пациентов, участвовавших в исследовании лопинавира, проверяли также наличие антител.

Всего 2469 выписанных, исключили 736 человек (33 из 2469 человек умерли по разным причинам. 25 человек находились на повторной госпитализации во время проводимого опроса (один из них — в связи с дыхательной недостаточностью на фоне фиброза). У трех человек развился ишемический инсульт и ТЭЛА — у одного пациента).

Всего включили 1733 человека. Средний возраст составил 57 лет (межквартильный размах 47,0–65,0). Мужчин было чуть больше половины — 897 (52%). Последующее наблюдение проводили с июня по сентябрь с медианой наблюдения около полугода — 186 дней (175–199).

Наиболее часто пациенты сообщали об утомляемости или мышечной слабости (63%, 1038 из 1655) и нарушениях сна (26%, 437 из 1655).

У 23% пациентов отмечалась тревожность или депрессия (367 из 1617).

У части обследованных пациентов отмечались резидуальные отклонения при компьютерной томографии. Тяжесть заболевания во время острой фазы была независимо связана со степенью нарушения диффузионной способности легких при последующем наблюдении. Снижение диффузионной способности чаще встречалось у пациентов с более тяжелым течением COVID-19. У них также были выявлены более выраженные КТ-изменения: наиболее часто встречались затемнения по типу матового стекла и нерегулярные линейные изменения легочного рисунка.

Из 94 пациентов, обследованных на антитела, сероположительных было меньше, чем в острой фазе (96,2% vs 58,5%), и уровни антител были значительно ниже, чем в острой фазе.

У 107 из 822 участников без острого повреждения почек с рСКФ 90 мл/мин/1,73 м² и более в острой фазе заболевания при последующем наблюдении обнаружилось снижение рСКФ менее 90 мл/мин/1,73 м².

У 76% пациентов отмечался по крайней мере 1 симптом через полгода от начала заболевания, чаще у женщин. Самый большой риск изменений в легких, тревожных

или депрессивных расстройств, усталости и слабости был у женщин и у участников с наиболее тяжелым течением COVID-19.

Сохранение симптомов (утомляемости, мышечной слабости, нарушений сна, тревоги и депрессии) согласуется с данными предыдущих исследований по SARS, напоминают авторы. Так, в одном из них канадские исследователи обнаружили, что большинство выздоровевших хорошо восстанавливались, однако 33% сообщали о значительном ухудшении ментального состояния год спустя. В другом исследовании проблемы с хронической усталостью сохранялись в среднем 41,3 месяца после SARS, приводят они данные предыдущих работ.

Механизмы психических последствий, вероятно, многофакторные и могут включать прямое воздействие вирусной инфекции, иммунологический ответ, терапию кортикостероидами, нахождение в ОПИТ, социальную изоляцию и стигматизацию, пишут авторы.

По результатам этого исследования значимое число выздоровевших — 22–56% в зависимости от тяжести COVID-19 — имели нарушения диффузионной способности легких через полгода, что согласуется с данными исследований по SARS и гриппу. Регрессируют ли окончательно рентгенологические отклонения и нарушения диффузионной способности, покажут дальнейшие исследования, отмечают исследователи.

Что касается внелегочных последствий, обнаруженных авторами, в частности почечных, ACE2 широко представлен в проксимальных почечных канальцах, что могло способствовать проникновению вируса в эпителий с последующими цитотоксическими воздействиями и воспалительной инфильтрацией, пишут авторы.

В данном исследовании получилось, что у 13% участников без острого повреждения почек и нормальной рСКФ в острой фазе заболевания отмечалось снижение рСКФ в периоде последующего наблюдения. Необходимо дальнейшее наблюдение за этими пациентами, не только чтобы выявлять последствия, но и для снижения заболеваемости и летальности с помощью профилактических мер.

У исследования есть ряд ограничений, среди которых следующие: неизвестен исходный уровень функции легких, однако число людей с хроническими заболеваниями легких и сердца, по всей видимости, было невелико, хотя и могло быть недооценено, пишут авторы. Кроме того, симптомы не стратифицировали: персистировали ли они после COVID-19, ухудшились ли после выздоровления или возникли после выписки. Не были включены пациенты с легким течением. Необходимы дальнейшие исследования для сравнения последствий у госпитализированных и амбулаторных пациентов.

В связи с такими снижениями титров антител авторы призывают быть настороженными в отношении реинфекции у пациентов с соответствующими симптомами, однако нужны более масштабные исследования по антителам.

Авторы пишут о высокой необходимости наблюдения за пациентами, перенесшими COVID-19, после выписки.

[www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32656-8/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32656-8/fulltext)
[www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00039-8/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00039-8/fulltext) ■

РАССЛЕДОВАНИЕ ВОЗ: ЧТО СТАЛО ИЗВЕСТНО О ПРОИСХОЖДЕНИИ COVID

Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) подвели итоги своей работы в Китае по изучению происхождения COVID-19. В частности, сократилось число теорий, откуда произошел новый коронавирус.

КАК КОРОНАВИРУС ПОЯВИЛСЯ В КИТАЕ

По словам эксперта ВОЗ Питера Бен Эмбарка, до сих пор не удалось установить, как коронавирус попал на рынок морепродуктов в китайском Ухане. При этом представители организации не уверены, что именно в Китае новый вирус появился впервые.

Эксперты проанализируют новые материалы, в том числе образцы из банка крови, которые могут помочь установить, были ли случаи COVID до декабря 2019 года.

ПЕРВЫЙ ОЧАГ РАСПРОСТРАНЕНИЯ COVID

Эксперты изучили первый известный очаг распространения COVID — рынок морепродуктов в Ухане. Однако ученые подчеркивают, что случаи заражения одновременно фиксировались и в других местах. Поэтому пока неизвестно, были ли на этом рынке именно первые случаи.

Глава группы экспертов по реагированию на COVID-19 Национальной комиссии здравоохранения Китая Лян Ваньянь отмечает, что в других регионах до Уханя могли попросту не регистрировать случаи COVID, поскольку не знали, что это новый коронавирус.

COVID ПРОИЗОШЕЛ ОТ ЖИВОТНЫХ?

Лян Ваньянь отметил, что вирус, возможно, передался от животных, но животные-хозяева еще не определены.

Возможно, это были летучие мыши или ящерицы, но образцы, обнаруженные у этих животных, не были идентичными. Также не исклю-

чено, что коронавирус мог передаваться от кошачьих. Однако пока недостаточно исследований, чтобы знать наверняка.

ПЕРЕДАЧА ОТ ЛЕТУЧИХ МЫШЕЙ МАЛОВЕРОЯТНА

Поскольку в окрестностях Уханя не так много летучих мышей, версия о том, что именно от них коронавирус попал к человеку, маловероятна. На сегодня эксперты сходятся во мнении, что вирус вряд ли изначально был у какого-то конкретного вида.

Образцы из пещер летучих мышей в Ухане и других мест до сих пор не смогли подтвердить наличие коронавируса, который вызывает COVID. Поэтому поиски возможных путей передачи через животных еще продолжают.

КАК КОРОНАВИРУС ПЕРЕДАЛСЯ ЧЕЛОВЕКУ? ЧЕТЫРЕ ГИПОТЕЗЫ

На сегодня эксперты ВОЗ изучают четыре гипотезы о том, как коронавирус передался человеку:

- ➔ прямая передача от зараженных животных. Это возможный путь, но ВОЗ рекомендует провести дальнейшие исследования;
- ➔ от промежуточных носителей, которые потенциально ближе к людям, среди которых вирус может адаптироваться;
- ➔ замороженные продукты как поверхность для передачи вируса человеку;
- ➔ утечка из биологической лаборатории. ВОЗ считает эту гипотезу крайне маловероятной и рекомендует больше не исследовать ее.

ЧТО УЗНАЛА ВОЗ О ПРОИСХОЖДЕНИИ КОРОНАВИРУСА

По словам Питера Бен Эмбарка, по итогам работы экспертов ВОЗ в Китае к знаниям о происхождении коронавируса удалось добавить новые данные. Из наиболее важных — оптовый рынок морепродуктов в Ухане был не единственным местом, где могла начаться пандемия COVID-19. Поскольку в то же время были другие случаи заражения в Ухане, вообще никак не связанные между собой. Детали будут опубликованы в окончательном отчете ВОЗ. На сегодня полученные сведения говорят о естественном происхождении вируса, но окончательного ответа до сих пор нет. Теория об утечке коронавируса из лаборатории «чрезвычайно маловероятна».

«Исследования показывают, что лабораторная гипотеза крайне маловероятна, чтобы объяснить попадание вируса в человеческую популяцию», — сообщил эксперт ВОЗ Питер Бен Эмбарк, уточнив, что организация поэтому не будет предлагать ее дальнейшего изучения.

Ранее участник миссии ВОЗ Фабиан Лендерц заявил, что нет цели найти вину Китая в появлении коронавируса, поскольку он мог возникнуть в другой стране. Эксперты предполагают, что COVID-19 мог циркулировать за пределами китайского города Ухань до первых зарегистрированных случаев. Местом возникновения коронавируса может быть не Ухань.

Напомним, что китайская газета South China Morning Post еще в начале пандемии писала, что нулевой пациент с COVID-19 был зарегистрирован в городе Ухань 17 ноября 2019 года. Всемирная организация здравоохранения, в свою очередь, заявляла, что первый подтвержденный случай заражения коронавирусом датируется 8 декабря. ■

JOHNSON & JOHNSON ПРЕДСТАВИЛА РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ СОБСТВЕННОЙ ВАКЦИНЫ ОТ COVID-19

Американский фармгигант Johnson & Johnson стал очередной компанией, представившей свой препарат для профилактики коронавируса, и, хотя разработка и испытания препарата немного затянулись, вакцину J&J все же однозначно не стоит сбрасывать со счетов.

Препарат от Johnson & Johnson показал относительно скромную среднюю эффективность, наивысший показатель компания получила по результатам клинических исследований в США — 72 %, 66 % эффективности продемонстрировала вакцина в Латиноамериканском регионе, самый низкий уровень эффективности — 57 % был получен в Южной Африке, которая стала родиной одного из недавних высокопатогенных штаммов коронавируса. Вакцина достаточно уверенно про-

тивостояла риску тяжелого протекания COVID-19, защитив пациентов в 85 % случаев. Хотя цифры и не поражают воображение, вакцина от J&J является однодозовой, а значит, не требует повторного визита к врачу, в отличие от конкурентов от Pfizer и Moderna. Кроме того, условия хранения препарата также не требуют очень низких температур, что поможет в распространении препарата в регионах, где нет развитой инфраструктуры для хранения и транспортировки вакцин.

Компания планирует в ближайшие дни подать заявку на одобрение экстренного использования в США, эксперты уверены, что FDA не станет тянуть с одобрением препарата, даже с учетом его невысокой эффективности, в регионах, где распространен новый штамм коронавируса. ■

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

IMF XII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

За підтримки:

Комітету Верховної Ради України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування

Міністерства охорони здоров'я України

Київської міської державної адміністрації

Генеральний партнер:

Canon

Офіційний партнер:

Університет медицини

HCM МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я



X ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

УВАГА! НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ

20–22 квітня 2021 року



II МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС З ЛАБОРАТОРНОЇ МЕДИЦИНИ

Організатори: ВАКХАМ, LMT

ВЕСЬ СПЕКТР МЕДИЧНОГО ТА ЛАБОРАТОРНОГО ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ І ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

ВЦ «КиївЕкспоПлаза», Київська обл., с. Березівка, вул. Амстердамська, 1

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

КРАЇН

25 50

НАУКОВИХ ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ

250 500

ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ

10 000 100

ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

З питань участі у виставках: +38 (099) 532-40-35 @ med@lmt.kiev.ua

З питань участі у конгресах: +38 (067) 427-38-86 @ marketing@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA