

**РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПЫТАНИЯ РЕКОМБИНАНТНОЙ
ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ОМИКРОН-ДЕЛЬТА ШТАММОВ SARS-COV-2****Мусабаев Э.И.¹, Туйчиев Л.Н.¹, Туйчиев Ж.Д.¹, Ахмедова Г.Х.¹**¹Научно-исследовательский институт вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, Ташкент, Узбекистан**SARS-COV-2 NING OMICRON-DELTA SHTAMMLARIGA QARSHI
REKOMBINANT VAKSINANING KLINIK SINOVI NATIJALARI****Musabayev E.I.¹, Tuychiyev L.N.¹, Tuychiyev J.D.¹, Axmedova G.X.¹**¹Respublika ixtisoslashtirilgan epidemiologiya, mikrobiologiya, yuqumli va parazitlar kasalliklar ilmiy-amaliy tibbiyot markazi Virusologiya ilmiy-tekshirish instituti, Toshkent, O'zbekiston**RESULTS OF A CLINICAL TRIAL OF A RECOMBINANT VACCINE
AGAINST OMICRON-DELTA STRAINS OF SARS-COV-2****Musabaev E.I.¹, Tuychiev L.N.¹, Tuychiev J.D.¹, Akhmedova G.Kh.¹**¹Research Institute of Virology of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases,

https://doi.org/10.62209/SPJ/vol3_iss3-4/art5

Аннотация. В данной работе приведены результаты рандомизированного слепого клинического исследования с положительным контролем для оценки иммуногенности и безопасности рекомбинантной новой коронавирусной белковой вакцины штамма Омикрон-Дельта у людей в возрасте 18 лет и старше. В исследовании участвовали всего 400 добровольцев, из них в экспериментальных и контрольных группах по 150 и в группе наблюдения были обследованы 100 волонтеров. Уровень нейтрализующих антител в группе наблюдения был значительно выше по сравнению до вакцинации через 14 дней после усиленной вакцинации. Это доказывает, что вакцинация с одной дозой рекомбинантной белковой вакцины против Омикрон-Дельта штаммов SARS-CoV-2 для людей, завершивших базовую иммунизацию новой вакциной против мРНК коронавируса более 4 месяцев, тоже может побудить организм к созданию хорошего гуморального иммунного ответа против штамма-прототипа, штамма Дельта и штамма Омикрон (BA.1, BA.4/5). В период исследований все проведенные оценки по безопасности показали высокую безопасность вакцины. Отмеченные побочные реакции после вакцины были легкими и проходящими. Применение в практическом здравоохранении высокоэффективной и безопасной новой коронавирусной белковой вакцины штамма Омикрон-Дельта является перспективным.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, Омикрон-Дельта штаммы, рекомбинантная вакцина, клинические испытания

Annotatsiya. Ushbu maqolada 18 va undan katta yoshdagi odamlarda SARS-CoV-2 virusining Omikron-Delta shtammiga qarshi rekombinant oqsilli vaksina immunogenligi va xavfsizligini baholash uchun randomizatsiyalangan, yashirilgan, musbat nazoratli klinik sinov natijalari haqida ma'lumot berilgan. Tadqiqotda jami 400 nafar ko'ngilli ishtirok etdi, eksperimental va nazorat guruhlarida 150 nafar va kuzatish guruhida esa 100 nafar ko'ngilli qatnashdi. Kuzatuv guruhidagi neytrallashtiruvchi antitanachalar miqdori buster emlashdan 14 kun o'tgach, avvalgi emlash bilan solishtirganda sezilarli darajada yuqori bo'lib, bu emlashni tugatgan odamlar uchun SARS-CoV-2 ning Omikron-Delta shtammlariga qarshi rekombinant oqsil vaksinasining bir dozasi bilan emlash yuqori samarali

ekanligini ko'rsatdi. Koronavirus mRNK ga qarshi yangi vaksina bilan 4 oydan ortiq vaqt davomida asosiy immunizatsiya ham organizmda prototip shtammi, Delta va Omikron shtammlariga (BA.1, BA.4/5) qarshi ijobiy gumoral immun javob berishga tayyoerlashi mumkin. Tadqiqot davrida amalga oshirilgan barcha xavfsizlik baholashlari vaksinaning yuqori darajada xavfsiz ekanligini ko'rsatdi. Vaksinadan keyin xabar qilingan salbiy reaksiyalar yengil va vaqtinchalik edi. Amaliy sog'liqni saqlashda Omikron-Delta shtammining yuqori samarali va xavfsiz yangi koronavirus oqsiliga qarshi vaksinasidan foydalanish istiqbolli hisoblanadi.

Kalit so'zlar: SARS-CoV-2, Omikron-Delta shtammlari, rekombinant vaksina, klinik tadqiqot.

Abstract. This paper reports the results of a randomized, blinded, positive-controlled clinical trial to evaluate the immunogenicity and safety of the recombinant novel coronavirus protein vaccine against the Omicron-Delta strains in people aged 18 years and older. A total of 400 volunteers participated in the study, with 150 volunteers each in the experimental and control groups and 100 volunteers in the observation group. The level of neutralizing antibodies in the observation group was significantly higher compared with pre-vaccination 14 days after booster vaccination, demonstrating that vaccination with a single dose of recombinant protein vaccine against Omicron-Delta strains of SARS-CoV-2 for people who have completed full immunization course with the new vaccine against coronavirus mRNA for more than 4 months can also induce the body to create a good humoral immune response against the prototype strain, Delta and Omicron strains (BA.1, BA.4/5). During the research period, all safety assessments performed showed the vaccine to be highly safe. Reported adverse reactions following the vaccine were mild and transient. The use of the highly effective and safe new coronavirus protein vaccine against the Omicron-Delta strains in practical healthcare is promising.

Keywords: SARS-CoV-2, Omicron-Delta strains, recombinant vaccine, clinical trial.

Введение. В условиях роста заболеваемости и ускорения распространения вируса повышается вероятность возникновения новых, часто опасных и более заразных типов вируса, которые способны более легко передаваться людям и вызывать более тяжелое заболевание [1,6]. Исходя из имеющихся на сегодняшний день данных, вакцины демонстрируют эффективность против известных вариантов вируса, особенно в том, что касается профилактики тяжелого заболевания. Однако, перед лицом некоторых вариантов вируса обеспечиваемая вакцинами защита от легких форм заболевания и заражения несколько снижается [2]. Ежегодно вакцины спасают миллионы жизней. Вакцины, скорее всего, остаются по-прежнему эффективными против новых вариантов вируса ввиду вызываемого ими иммунного ответа, однако частые изменения или мутации вируса возможно приведут к частичной потере вакцинами своей эффективности [3,7]. Разработка безопасных и эффективных вакцин против новых штаммов SARS-CoV-2- огромный шаг вперед в глобальных усилиях по прекращению пан-

демии.

Цель научной работы была оценка иммуногенности и безопасности рекомбинантной вакцины против Омикрон-Дельта штаммов SARS-CoV-2 у волонтеров в возрасте 18 лет и старше.

Материалы и методы. Нами было проведено рандомизированное слепое клиническое исследование с положительным контролем для оценки иммуногенности и безопасности рекомбинантной новой коронавирусной белковой вакцины штамма Омикрон-Дельта у людей в возрасте 18 лет и старше.

В исследовании участвовали Научно-исследовательский институт вирусологии Министрство здравоохранения Республики Узбекистан, Центр передовых технологий Министерства науки, образования и инновации Республики Узбекистан и Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical, КНР.

На заседании этического комитета (№7 от 3.11.2022г.) рассмотрев документы, представленные Центром передовых технологий и заключения рецензентов, было одобрено проведение рандомизированного клинического

исследования на добровольцах в Республике Узбекистан. Одновременно в Узбекистане и в Китае в формате видеоконференции 7 ноября 2022г. был дан старт международным клиническим испытаниям новой рекомбинантной белковой вакцины. Клинические испытания проходили в г.Ташкенте, в центре скрининга и вакцинации (Site 1), который был организован на базе Центральной поликлинике МВД по согласованности с руководством медицинской службы МВД РУз. Данный центр был укомплектован обученным мед.персоналом и оснащен необходимой материально-технической базой (реактивы, мед.оборудование, компьютерная техника, средства защиты).

Критериями включения явились следующие:

1. Взрослые в возрасте 18 лет и старше;
2. Добровольное участие и подписание формы информированного согласия;
3. 4 месяца назад и ранее завершившие полный курс базовой иммунизации рекомбинантной вакциной ZF-2001 или мРНК-вакциной против новой коронавирусной инфекции;
4. Согласие использования эффективных мер контрацепции волонтеров репродуктивного возраста в течение периода исследования.

Критериями исключения явились:

1. Предшествующий тяжелый аллергический анамнез на любую вакцину или любой компонент исследуемой вакцины;
2. Подозреваемая или подтвержденная лихорадка в течение 72 часов;
3. Больные с диагнозом COVID-19, у которых обнаружен вирус в течение 6 месяцев до вступления в группу;
4. Лица с врожденным или приобретенным иммунодефицитом;
5. Получение неживой вакцины в течение 14 дней и живой аттенуированной вакцины в течение 30 дней;
6. Пациенты с острыми заболеваниями или обострениями хронических заболеваний;
7. Кормящие или беременные женщины;
8. Наличие любого заболевания или состояния, которое, по мнению исследователя, может подвергнуть испытуемого риску, а также наличие условий, препятствующих оценке реакции на вакцину.

Популяция исследования. В исследование

были вовлечены 400 волонтеров в возрасте 18 лет и старше, завершившие программу базовой иммунизации 4 месяца назад и ранее рекомбинантной вакциной ZF-2001 или мРНК-вакциной против новой коронавирусной инфекции. Все волонтеры были застрахованы от возможных побочных эффектов вакцины. Дизайн исследования и распределение по группам подробно приведены в таб.1. Все добровольцы подписавшие форму информированного согласия, были распределены методом рандомизации в экспериментальную и контрольные группы по 150 человек старше 18 лет в соотношении 1:1. Основным критерием включения в эти группы был факт завершения 4 месяца назад и ранее курса базовой иммунизации рекомбинантной белковой вакциной ZF-UZVAC-2001 против новой коронавирусной инфекции. 100 волонтеров, завершившие курс базовой иммунизации мРНК-вакциной (Moderna (mRNA-1273), Pfizer/BioNTech (BNT162b2)) против новой коронавирусной инфекции 4 месяца назад и ранее составили группу наблюдения

Добровольцы в экспериментальной группе и группы наблюдения были провакцинированы 1 дозой экспериментальной вакцины. В контрольной группе была использована 1 доза контрольной вакцины – ZF-2001.

Для оценки иммуногенности были исследованы средний геометрический титр (GMT) и положительный коэффициент конверсии нейтрализующего антитела к штамму Омикрон BA.4/5 и Дельта штаммов SARS-COV-2 через 14 дней после вакцинации у субъектов в экспериментальной и контрольной группах. В качестве показателей оценки безопасности были изучены частота выявления и тяжесть нежелательных явлений (НЯ) в течение 1 месяца после бустерной вакцинации, а также частота всех серьезных нежелательных явлений (СНЯ), связанных с вакциной, в течение 6 месяцев после вакцинации.

Поствакцинальные антитела GMT логарифмически преобразовались и приспособивались к модели ковариационного анализа для статистического сравнения. В соответствии с моделью рассчитывали среднюю величину

наименьших квадратов значения логарифмического преобразования антител GMT и значения разницы между группами, а также их 95% доверительный интервал для каждой группы после иммунизации; после обратного логарифмического преобразования рассчитывали среднюю величину наименьших

квадратов скорректированных антител GMT и значения отношения GMT (между экспериментальной и контрольной группами), а также их 95% доверительный интервал после иммунизации.

Таблица 1. Распределение по группам лиц, включенных в испытание

Исследовательские группы	Возрастная категория	Численность выборки
Экспериментальная группа	18-59 лет.	120
	60 лет и старше	30
Контрольная группа	18-59 лет.	120
	60 лет и старше	30
Группа наблюдения	18 лет и старше	100
Всего волонтеров		400

Результаты.

Процесс исследования клинического испытания III фазы коронавируса в основном включал скрининг, вакцинацию, наблюдение за безопасностью, иммунологический сбор крови и мониторинг случаев заболевания COVID-19. До вакцинации провели скрининг.

Скрининг и отбор волонтеров для исследования включали набор участников клинического испытания, подписание информированного согласия для участия в исследовании, присвоение номера для проверки, сбор демографических данных, анамнез истории болезни, аллергологического анамнеза, наличие случая комбинированного применения лекарственных препаратов, медицинский осмотр, проверка функций жизненно-важных органов, исследование мочи на беременность у женщин детородного возраста, обнаружение рибонуклеиновой кислоты в мазке, полученного из зева и носа, а также антител к коронавирусу в образцах крови.

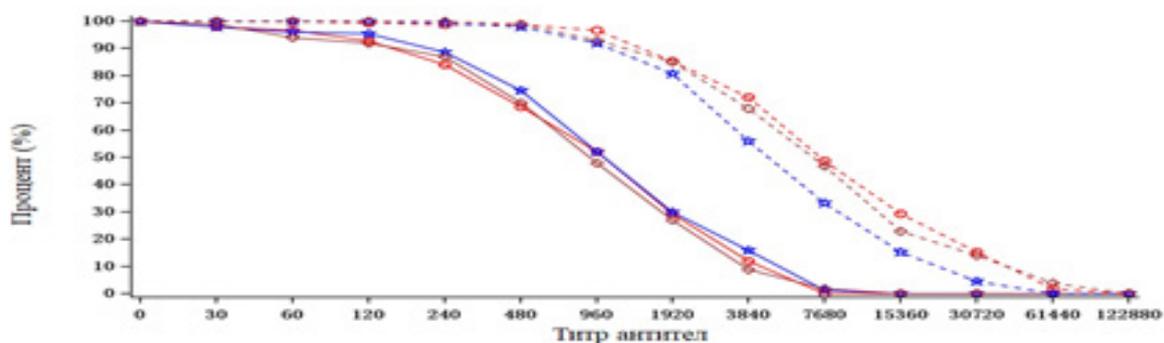
Количество субъектов (волонтеров) в сравниваемых группах

В скрининге приняли участие 425 человек, из них были отобраны 400 добровольцев (Табл.2), из них мужчин было 278 (69,5%), женщин 122(30,5%). Mean (SD) по возрасту составил – 36,4 (13,5). Демографические дан-

ные по возрасту и полу в экспериментальной и контрольной группе другой межгрупповой статистической разницы не было ($P>0,05$). Базовые демографические характеристики каждой группы были сбалансированы. Случаев добровольного выхода из исследований, а также пропущенных визитов среди волонтеров не наблюдалось. Через 14 дней после усиленной вакцинации одной дозой рекомбинантной белковой вакцины против коронавируса нового типа по штамму Омикрон-Дельта для людей, завершенных базовой иммунизации рекомбинантной белковой вакциной против коронавируса нового типа более 4 месяцев, иммуногенность против штамма Дельта и штамма Омикрон (BA.1, BA.4/5) в экспериментальной группе была лучше, чем в контрольной группе, это указывает на то, что рекомбинантная белковая вакцина против Омикрон-Дельта штаммов SARS-CoV-2 может побудить организм к создать лучше гуморальный иммунный ответ против штамма-прототипа, штамма Дельта и штамма Омикрон (BA.1, BA.4/5), чем рекомбинантная белковая вакцина против SARS-CoV-2; а иммуногенность против штамма-прототипа в экспериментальной группе была сопоставима с уровнем в контрольной группе (Рис.1).

Таблица 2. Количество волонтеров в сравниваемых группах, n (%)

Показатели	Экспериментальная группа	Контрольная группа	Группа наблюдения	Итого
Вошли в исследуемую группу	150 (100,0)	150 (100,0)	100 (100,0)	400 (100,0)
Завершили испытание	119 (79,3)	121 (80,7)	73 (73,0)	313 (78,2)
Вышли из испытания	31 (20,7)	29 (19,3)	27 (27,0)	87 (21,7)
Нарушение протокола со стороны волонтеров	31 (20,7)	28 (18,7)	27 (27,0)	86 (21,5)
Летальный случай	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,2)

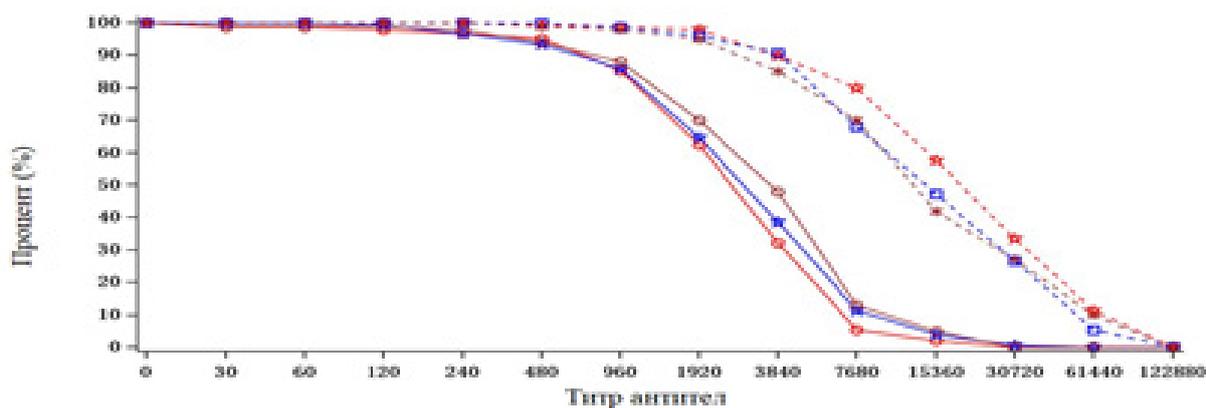


—○—	В экспериментальной группе до вакцинации	—★—	В контрольной группе до вакцинации
—◇—	В группе наблюдения до вакцинации	—○—	Через 14 дней после вакцинации в экспериментальной группе
—★—	Через 14 дней после вакцинации в контрольной группе	—◇—	В группе наблюдения после вакцинации

Рисунок 1. Обратная карта распределения GMT нейтрализующих антител к штамму-мутанту Омикрон BA.4/5 SARS-CoV-2

Уровень нейтрализующих антител в группе наблюдения был значительно выше по сравнению с перед вакцинацией через 14 дней после усиленной вакцинации, доказывая, что вакцинация с одной дозой рекомбинантной белковой вакцины против коронавируса нового типа по штамму Омикрон-Дельта для людей, завершающих базовую иммунизацию новой вакциной против мРНК короны более 4 месяцев, тоже может побудить организм к созданию хорошего гуморального иммунного ответа против штамма-прототипа, штамма Дельта и штамма Омикрон (BA.1, BA.4/5). Положительный коэффициент конверсии нейтрализующего антитела (нарастание в 4 раза): на основе анализа набора PPS, через 14 дней после усиленной вакцинации, положи-

тельный коэффициент конверсии нейтрализующего антитела (рост в 4 раза) к штамму Дельта псевдовirusа у людей в возрасте 18 лет и старше в экспериментальной группе, контрольной группе и группе наблюдения соответственно составил 67,1% (95% CI: 58,9, 74,5), 56,0% (95% CI: 47,6, 64,1) и 45,0% (95% CI: 35,0, 55,3), в экспериментальной группе было выше, чем контрольной группой, и при межгрупповой сравнении была статистическая разница (P= 0,0467), а разница между экспериментальной группой и контрольной группой составила 11,13% (95% CI: 0,2, 22,0) (Рис.2).



—●—	В экспериментальной группе до вакцинации	—★—	В контрольной группе до вакцинации
—○—	В группе наблюдения до вакцинации	—☆—	Через 14 дней после вакцинации в экспериментальной группе
—□—	Через 14 дней после вакцинации в контрольной группе	—✱—	В группе наблюдения после вакцинации

Рисунок 2. Обратная карта распределения GMT нейтрализующих антител к штамму Дельта SARS-CoV-2

Уровень нейтрализующих антител в группе наблюдения был значительно выше по сравнению с перед вакцинацией через 14 дней после усиленной вакцинации, доказывая, что вакцинация с одной дозой рекомбинантной белковой вакцины против коронавируса нового типа по штамму Омикрон-Дельта для людей, завершенных базовой иммунизацией новой вакциной против мРНК короны более 4 месяцев, тоже может побудить организм к создать хороший гуморальный иммунный ответ против штамма-прототипа, штамма Дельта и штамма Омикрон (BA.1, BA.4/5).

Положительный коэффициент конверсии нейтрализующего антитела (нарастание в 4 раза): на основе анализа набора PPS, через 14 дней после усиленной вакцинации, положительный коэффициент конверсии нейтрализующего антитела (рост в 4 раза) к штамму Дельта псевдовируса у людей в возрасте 18 лет и старше в экспериментальной группе, контрольной группе и группе наблюдения соответственно составил 67,1% (95% CI: 58,9, 74,5), 56,0% (95% CI: 47,6, 64,1) и 45,0% (95% CI: 35,0, 55,3), в экспериментальной группе было выше, чем контрольной группой, и при межгрупповой сравнении была статистическая разница ($P=0,0467$), а разница между экспериментальной группой и контрольной группой составила 11,13% (95% CI: 0,2, 22,0) (Рис.2).

Побочными реакциями у всех субъектов после вакцинации с данной вакциной были в основном ожидаемые локальная побочная реакция, в основном проявлявшаяся в виде боли и склеромы в месте вакцинации; ожидаемые системная побочная реакция в основном проявлялась в виде головной боли и кашля, а в экспериментальной группе и контрольной группе межгрупповой разницы НЯ после иммунизации и частоты возникновения побочных реакций не было статистически значимым (Табл.3). Большинство побочных реакций, возникающих во время вакцинации, были 1-й или 2-й уровня, и не было побочных реакций 3-й уровня и выше. СНЯ, связанный с вакциной, не наблюдался, и не наблюдались нежелательные явления, вызывающие особую озабоченность, такие как ADE/VED (Синдром антителозависимого и/или вакцина-ассоциированного усиления инфекции).

Обсуждение. ВОЗ продолжает постоянно анализировать новые данные и будет обновлять свои рекомендации по мере поступления новой информации. Узнать актуальную информацию о том, что мы знаем о новых вариантах COVID-19, можно в сводках ВОЗ [2]. Один из лучших способов защиты от новых вариантов вируса – продолжать соблюдать проверенные профилактические меры и расширять охват вакцинацией.

Таблица 3. Частота нежелательных явлений во время вакцинации, n (%)

Нежелательные явления название	Испытательные группы (n=150)	Контрольная группа (n=150)	Наблюдения группа (n=100)	Итого (n=400)	Значение P
Ожидаемые НЯ	41 (27,3)	47 (31,3)	37 (37,0)	125 (31,2)	0,526
Системные НЯ	16 (10,7)	23 (15,3)	19 (19,0)	58 (14,5)	0,303
Высокая температура	2 (1,3)	2 (1,3)	1 (1,0)	5 (1,2)	1,000
Головная боль	4 (2,7)	5 (3,3)	8 (8,0)	17 (4,2)	1,000
Усталость/ слабость	3 (2,0)	5 (3,3)	2 (2,0)	10 (2,5)	0,722
Тошнота	3 (2,0)	2 (1,3)	2 (2,0)	7 (1,7)	1,000
Рвота	0	1 (0,7)	0	1 (0,2)	1,000
Диарея	0	3 (2,0)	2 (2,0)	5 (1,2)	0,247
Мышечная боль (где не проводилась вакцинация)	3 (2,0)	3 (2,0)	1 (1,0)	7 (1,7)	1,000
Кашель	4 (2,7)	6 (4,0)	4 (4,0)	14 (3,5)	0,749
Острая аллергическая реакция	1 (0,7)	1 (0,7)	1 (1,0)	3 (0,7)	1,000
Местные нежелательные явления	28 (18,7)	31 (20,7)	21 (21,0)	80 (20,0)	0,771
Боль	17 (11,3)	19 (12,7)	14 (14,0)	50 (12,5)	0,859
Припухлость	5 (3,3)	3 (2,0)	0	8 (2,0)	0,722
Узелок	3 (2,0)	5 (3,3)	2 (2,0)	10 (2,5)	0,722
Покраснение	0	4 (2,7)	3 (3,0)	7 (1,7)	0,122
Высыпаний	2 (1,3)	0 (0)	1 (1,0)	3 (0,7)	0,498
Зуд	3 (2,0)	2 (1,3)	3 (3,0)	8 (2,0)	1,000
Неожидаемые НЯ	5 (3,3)	8 (5,3)	9 (9,0)	22 (5,5)	0,572

Все вакцины против COVID-19, одобренные ВОЗ для применения в условиях чрезвычайной ситуации, прошли тщательные испытания, в ходе которых была доказана их способность формировать высокий уровень защиты от тяжелых форм заболевания или смерти. В условиях появления более опасных вариантов вируса крайне важно при первой возможности привиться от COVID-19 [4].

Рекомбинантная белковая вакцина против штаммов Омикрон-Дельта новой коронавирусной инфекции, произведенная компанией

Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical Co., Ltd., была разработана против вариантов Дельта и Омикрон-штаммов нового коронавируса [5]. В антигенную последовательность вакцины, в основе которой лежит антигенная последовательность вакцины первого поколения, введены 17 мутаций локуса аминокислот, в том числе 2 мутационных локуса Дельта-штамма в RBD-домене (рецептор-связывающий домен) и 15 мутационных локусов Омикрон-штамма в RBD-домене, что равносильно последовательному от нача-

ла до конца слиянию Дельта-штамма RBD и Омикрон-штамма RBD.

Рандомизированное клиническое исследование проводилось в соответствии законами и нормативными актами Республики Узбекистан, с клиническим протоколом, стандартам ICH GCP (Good Clinical Practice — Надлежащая клиническая практика) и регламентированы в соответствии с требованиями ВОЗ. Обработка, хранение и транспортировка биологических образцов проводилось в соответствии с SOP.

Заключение.

1. Рекомбинантная белковая вакцина против

Омикрон-Дельта штаммов SARS-CoV-2 была использована для усиленной иммунизации людей в возрасте 18 лет и старше, продемонстрировав хорошую иммуногенность и безопасность;

2. Вакцинация с одной дозой рекомбинантной белковой вакцины против Омикрон-Дельта штаммов SARS-CoV-2 для людей в возрасте 18 лет и старше, может побудить организм к формированию хорошего гуморального иммунного ответа, и в то же время продемонстрировав хорошую безопасность.

Список литературы

1. Li J, Lai S, Gao GF, Shi W. The emergence, genomic diversity and global spread of SARS-CoV-2. *Nature* 2021;600:408-18.
2. COVID-19 vaccine tracker and landscape. Geneva: World Health Organization, March 29, 2022 (<https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>).
3. Pormohammad A, Zarei M, Ghorbani S, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against delta (B.1.617.2) variant: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Vaccines (Basel)* 2021;10:23.
4. Э.И.Мусабаев, Ж.Д.Туйчиев, И.Н.Эгамова, Р.Р.Рахимов, Утегенова С.К. Г.Х.Ахмедова. Опыт Института Вирусологии в проведении III фазы мультицентровых клинических испытаний рекомбинантной вакцины против SARS-CoV-2 // *Инфекция, иммунитет и фармакология*. – Ташкент, 2022. - №2.- С.164-170.
5. Dai L, Gao L, Tao L, Hadinegoro SR, Erkin M, Ying Z, He P, Girsang RT, Vergara H, Akram J, Satari HI, Khaliq T, Sughra U, Celi AP, Li F, Li Y, Jiang Z, Dalimova D, Tuychiev J, Turdikulova S, Ikram A, Flores Lastra N, Ding F, Suhardono M, Fadlyana E, Yan J, Hu Z, Li C, Abdurakhmonov IY, Gao GF; ZF2001 Global Trial Group. Efficacy and Safety of the RBD-Dimer-Based Covid-19 Vaccine ZF2001 in Adults. *N Engl J Med*. 2022 May 4. doi: 10.1056/NEJMoa2202261. Epub ahead of print. PMID: 35507481.
6. Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi SA, Bansal N, Singla V et al. Clinical features of COVID-19 and factors associated with severe clinical course: a systematic review and meta-analysis). *SSRN*. 2020: 3566166. 10.2139/ssrn.3566166.
7. Mullard A. How COVID vaccines are being divvied up around the world. *Nature*. 30.11.2020. <https://www.nature.com/articles/d41586-020-03370-6>.

