

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2021.01.04

Для листування:

Вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010,
Е-пошта: vynogradno@ukr.net

Стаття надійшла: 27.02.2021

Прийнята до друку: 23.04.2021

Опублікована онлайн: 29.06.2021



© Наталія Виноград,
Зоряна Василичин,
Людмила Козак,
Уляна Шуль,
Ірина Байдалка, 2021

ORCID IDs

Nataliya Vynograd
<https://orcid.org/0000-0001-6133-6841>
Zoriana Vasylyshyn
<https://orcid.org/0000-0002-8120-6662>
Lyudmyla Kozak
<https://orcid.org/0000-0001-6835-2684>
Uliana Shul
<https://orcid.org/0000-0003-1650-8944>
Iryna Baydalka
<https://orcid.org/0000-0003-1819-4125>

Конфлікт інтересів: Автори повідомляють, що немає конфлікту інтересів.

Особистий внесок авторів:

Ідея: Наталія Виноград.

Збирання й аналізування даних: Зоряна Василичин, Людмила Козак, Уляна Шуль, Ірина Байдалка.

Написання статті: Наталія Виноград, Зоряна Василичин, Людмила Козак, Уляна Шуль.

Редагування та затвердження остаточного варіанту: Наталія Виноград, Зоряна Василичин, Людмила Козак, Уляна Шуль.

Фінансування. Підготовка цього огляду не потребувала фінансування.

Дозвіл біоетики. Для цього огляду не потрібний.

технологій у XXI сторіччі дозволило удосконалити наявні препарати і створити нові проти хвороби, спричиненої вірусом Ебола (ХВЕ), COVID-19 як актуальних із пандемічним потенціалом ОНІ. Видатні вчені з українським корінням доклалися до створення вакцин від ОНІ: В. Хавкін, Д. Самойлович, В. Жданов.

Висновок. Захист населення від ОНІ є обмеженим у кількості наявних ефективних вакцин. Створення вакцин проти SARS-Cov-2 покращило прогноз щодо стримання пандемії COVID-19.

Ключові слова: вакцини, українські вчені, особливо небезпечні інфекції, ХВЕ, COVID-19.

Вакцинація та особливо небезпечні інфекції: здобутки й перспективи

Наталія Виноград, Зоряна Василичин,
Людмила Козак, Уляна Шуль, Ірина Байдалка

*Кафедра епідеміології Львівського національного
медичного університету імені Данила Галицького,
Львів, Україна*

Вступ. Інфекційні захворювання становили загрозу в усі періоди існування людства. До перших заходів захисту від збудників особливо небезпечних хвороб належали карантин, обсервація і вакцинація. Вакцинація була визначальною у боротьбі з натуральною віспою — єдиним захворюванням, що ліквідували у планетарному масштабі.

Мета роботи — означити основні етапи створення та застосування вакцин щодо захисту від особливо небезпечних інфекцій (ОНІ) та внесок українських вчених у розроблення вакцинних препаратів щодо ОНІ.

Методи. Здійснено аналіз зібраних для нарративного огляду літературних джерел та інтернет-ресурсів, проведено систематизацію даних щодо застосування імунобіологічних препаратів для створення активного імунітету проти низки актуальних ОНІ. Означено участь вчених українського походження у створенні вакцин проти цієї групи хвороб.

Результати. Першим захворюванням, щодо якого відомо про створення специфічного захисту людей, була натуральна віспа (варіоляція в Китаї в XI ст.). До ХХ сторіччя було розроблено перших п'ять вакцин щодо ОНІ: натуральна віспа, сказ, сибірка, холера, чума. У ХХ сторіччі перелік доповнено вакцинами проти висипного тифу, жовтої гарячки, кліщового енцефаліту, туляремії, бруцельозу, коксіельозу (Ку-гарячки), геморагічної гарячки з нирковим синдромом (ГГНС)). Запровадження новітніх

Vaccination and especially dangerous infections: Achievements and prospects

Nataliya Vynograd, Zoriana Vasylyshyn, Lyudmyla Kozak,
Uliana Shul, Iryna Baydalka

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Introduction. Infectious diseases have been a threat during all periods of human existence. Primary measures to protect against extremely dangerous pathogens included quarantine, observation and vaccination. Vaccination was crucial in the fight against smallpox — the only disease, which was eradicated on a global scale.

The aim of the work was to identify the main stages of development and application of vaccines for the protection against especially dangerous infection (EDI) and the contribution of Ukrainian scientists in the development of vaccines for EDI.

Methods. An analysis using the Search Strategy of narrative reviews of literary sources and Internet resource was conducted to systematize data about the application of immunobiological preparations to create an active immunity against several actual EDI. The participation of scientists with Ukrainian roots in the creation of vaccines against this group of diseases is indicated.

Results. Smallpox (variola in China in the 11th century) is known as the first disease against which specific protection was created. Until the 20s century, the first five vaccines against EDI were developed: smallpox, rabies, anthrax, cholera, and plague. In the 20s century, the list was supplemented by vaccines against typhus, yellow fever, tick-borne encephalitis, tularemia, brucellosis, coxiellosis (Q-fever), hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS). The introduction of new technologies in the 21st century allowed improving existing preparations and creating new ones against Ebola viral disease (EVD), COVID-19 as EDIs relevant ones for the pandemic potential.

Outstanding scientists with Ukrainian roots contributed to the creation of vaccines against EDI: V. Khavkin, D. Samoilovich, V. Zhdanov.

Conclusion. Protection of the population against EDIs is limited by the number of available effective vaccines. The development of vaccines against COVID-19 has improved the prognosis for containment of the COVID-19 pandemic.

Keywords: vaccines, Ukrainian scientists, especially dangerous infections, EVD, COVID-19.

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2021.01.04

For correspondence:

Pekarska st, 69, Lviv, Ukraine, 79010
E-пошта: vynogradno@ukr.net

Received: Feb, 27, 2021

Accepted: Apr, 23, 2021

Published online: Jun, 29, 2021



© Nataliya Vynograd,
Zoriana Vasylyshyn,
Lyudmyla Kozak,
Uliana Shul,
Iryna Baydalka, 2021

ORCID IDs

Nataliya Vynograd
<https://orcid.org/0000-0001-6133-6841>
Zoriana Vasylyshyn
<https://orcid.org/0000-0002-8120-6662>
Lyudmyla Kozak
<https://orcid.org/0000-0001-6835-2684>
Uliana Shul
<https://orcid.org/0000-0003-1650-8944>
Iryna Baydalka
<https://orcid.org/0000-0003-1819-4125>

Disclosures. Authors state that there is no conflict of interest

Author Contributions:

Conceptualization: Nataliya Vynograd.
Data collection and analysis: Zoriana Vasylyshyn, Lyudmyla Kozak, Uliana Shul, Iryna Baydalka.

Writing original draft: Nataliya Vynograd, Zoriana Vasylyshyn, Lyudmyla Kozak, Uliana Shul.

Writing review and editing: Nataliya Vynograd, Zoriana Vasylyshyn, Lyudmyla Kozak, Uliana Shul.

Funding. This review did not require funding.

Ethical approval: Not required for this review.

Ранній етап створення вакцин щодо особливо небезпечних інфекцій

Епідемічні ускладнення, зумовлені патогенними біологічними агентами (ПБА), супроводжували людство впродовж усіх періодів його існування. Поширення інфекційних захворювань, в тому числі з групи особливо небезпечних інфекцій (ОНІ), до певного часу було провідною причиною скороченої тривалості життя людей, приводило до значної смертності за рахунок ураження великої кількості населення нерідко усїєї земної кулі. Провідними були збудники натуральної віспи, чуми, холери [1]. Зрозуміло, що лінійка патогенних для людей мікроорганізмів була значно ширшою, але саме про них є найбільше доказів та описів у першоджерелах того часу.

Перші описи натуральної віспи людей датовані IV сторіччям до нашої ери в Китаї, в Єгипті — III сторіччям до нашої ери. Саме в Китаї в XI ст. вперше застосували емпіричний спосіб захисту через втирання здоровим людям у скарифіковану шкіру або вдунання у носову порожнину шкірочок з пустул хворих на натуральну віспу, що дістало назву «варіоляція», за назвою вірусу, який спричиняв це захворювання [2]. Поширення небезпечної хвороби планетою у значний спосіб було пов'язане з розвитком торгівлі й міграцією населення, зокрема походами хрестоносців, що зумовило в XI–XIII ст. появу натуральної віспи в Європейському регіоні. У XVI ст. натуральна віспа поширилася до Англії, в подальшому до Центральної і Південної Америки, спричинивши загибель близько 90 % населення. В окремі роки на-

ступних двох століть в країнах Європи занедужувало на натуральну віспу 10–12 млн осіб, смертність становила 25–40 % [1].

Справжнім поступом у боротьбі з натуральною віспою стала вакцина Едварда Дженнера, створена 1796 року [3], яка за сучасною класифікацією належить до живих вакцин, як і всі решта вакцин, що були зроблені у цей період (табл. 1).

Живі вакцини містять живі атенуовані (ослаблені) мікроорганізми. Вони мають низку переваг, зокрема стимулюють імунну відповідь одразу проти кількох різних антигенів збудника, як наслідок, організм людини індукує клітинний, гуморальний і секреторний імунітет. Здебільшого, живі вакцини формують високонапружений і тривалий імунітет [4].

Технологічно існує кілька напрямків створення живих вакцин: отримання живих атенуованих штамів мікроорганізмів шляхом проведення серії пасажів (цю методику використав Луї Пастер при створенні вакцини проти сибірки) [5]; атенуація через отримання вакцинальних штамів при розмноженні в гетерологічному організмі (Е. Дженнер використав вірус коров'ячої віспи для щеплення людини) [1].

Ще однією складною проблемою для людства у той час була чума. Перший опис пандемії чуми в середині VI ст. стосувався «юстиніанової чуми» (померло близько 100 млн осіб, 50–60 % європейців); а друга пандемія чуми, що дістала назву «чорна смерть»,

Табл. 1

Вакцини для профілактики особливо небезпечних інфекцій, що створені до початку XX сторіччя

№ з/п	Назва інфекції	Рік створення	Тип вакцини	Хто створив
1	Натуральна віспа	1000 р. до н.е.	прототип живої вакцини — «варіоляція»	невідомо
		1796	жива	Едвард Дженер
2	Сказ	1884	жива	Луї Пастер Еміль Ру
3	Сибірка	1886	жива (для тварин)	Лев Ценковський
		1888	жива	Луї Пастер
4	Холера	1870	жива (проти курячої холери)	Луї Пастер
		1892	жива	Володимир Хавкін
		1896	інактивована	Вільгельм Колле
5	Чума	1897	жива	Володимир Хавкін

The early stage of vaccine development for especially dangerous infections

Epidemic complications caused by pathogenic biological agents (PBAs) have accompanied humanity throughout all periods of its existence. For some time, the spread of infectious diseases, including from the group of especially dangerous infections (EDI) was the primary cause of reduced life expectancy and resulted in significant mortality by affecting a large share of the population, often around the globe [1]. The agents of smallpox, plague, cholera were the most common pathogens. Obviously, the range of pathogenic microorganisms for humans was much wider, but these are the ones that have the most evidence and descriptions in the original sources of that time.

The first descriptions of smallpox in humans date back to the IV century BC in China and III century BC in Egypt. An empirical method of protection was applied for the first time in the XI century in China. This method presupposed rubbing into scarred skin or insufflation into the nasal cavity of healthy people particles from the skin of smallpox patients' pustules, which was called «variolation» after the virus that caused the disease [2]. The spread of the dangerous disease throughout the planet was largely associated with the development of trade and migration, including the Crusades, which led to the emergence of smallpox in the European region in the 11–13th centuries. In the 16th century, smallpox spread to England, then to Central and South America causing the death of over 90% of the population. In some years during the next two centuries,

10 to 12 million people contracted smallpox in European countries, and the mortality rate was 25–40% [1].

A real step in the fight against smallpox was the vaccine created by Edward Jenner in 1796 [3], which under current classification belongs to live vaccines, like all other vaccines produced during that period (Table 1).

Live vaccines contain live attenuated (weakened) microorganisms. They have a number of advantages, in particular, they stimulate the immune response against several different pathogen antigens, which results in the human body inducing cellular, humoral and secretory immunity. For the most part, live vaccines form highly strained and long-lasting immunity [4].

Technologically, there are several directions for the creation of live vaccines: obtaining live attenuated strains of microorganisms by conducting a series of passages (this technique was used by L. Pasteur in creating a vaccine against anthrax) [5]; attenuation by obtaining vaccine strains during reproduction in a heterologous organism (E. Jenner used the vaccinia virus to vaccinate humans) [1].

The plague was another complicated problem for humanity at that time. The first description of the plague pandemic dates back to the mid-6th century and concerned the «Justinianic plague» (about 100 million people died, 50–60 % of Europeans). The second plague pandemic, called the «Black Death», occurred in the middle of the 14th century and was the

Table 1

Vaccines for the prevention of especially dangerous infection, created before the beginning of the 20s century

N	Infection	Year of creation	Type of vaccine	Developer
1	Smallpox	1000 BC	Prototype of a live vaccine — «variolation»	unknown
		1796	Live	E. Jenner
2	Rabies	1884	Live	L. Pasteur E. Roux
3	Anthrax	1886	Live (for animals)	L. Tsenkovsky
		1888	Live	L. Pasteur
4	Cholera	1870	Live (against chicken cholera)	L. Pasteur
		1892	Live	V. Khavkin
		1896	Inactivated	W. Kolle
5	Plague	1897	Live	V. Khavkin

виникла в середині XIV ст. і була причиною загибелі третини населення Азії й до половини мешканців Європи. Третя пандемія чуми, яка розпочалася в Китаї в середині XIX ст., за кілька десятків років поширилася на всю планету [6].

Першу у світі вакцину проти чуми розробив вчений з українським корінням Володимир Хавкін (1896 р.). Уроджений в Одесі, він по завершенню навчання в Новоросійському університеті, продовжив навчання в Швейцарії, а наукову діяльність розпочав у Парижі в Інституті Пастера, а потім продовжив її в Індії (Канкутта, Бомбей), де і створив вакцини проти чуми і холери [7].

Ще один із наших співвітчизників — Данило Самойлович, у період епідемії чуми розробив та апробував метод вакцинації проти цього ОНІ з використанням в якості антигену нативного матеріалу від хворих [8].

Окрім чуми, серйозною загрозою людству була холера. Перші наукові описи епідемії холери датовані 1563 р. і до початку XIX ст. реєструвалися виключно на азійському континенті. Протягом XIX століття відбулися п'ять епідемій холери в країнах Південної Азії, померли сотні мільйонів людей цих країн. У період 1817–1926 рр. холера поширилася на усі континенти із розвитком шостої епідемії і значними людськими втратами [9]. Спочатку була створена жива вакцина проти холери (В. Хавкін, 1892 р.) [7], а за короткий час й інактивована (В. Колле, 1896) [10].

Подальші успіхи специфічної імунопрофілактики ОНІ наприкінці XIX сторіччя пов'язані з іменами Еміля Ру (вакцина проти сказу, 1885) [11], Луї Пастера (вакцина проти сибірки, 1888) [5].

Вакцинологія як новий науковий напрям ХХ сторіччя

Початок ХХ сторіччя супроводжувався значним прогресом медико-біологічних наук: виявлення і систематизацією мікроорганізмів, створенням теорій імунітету та розкриттям закономірностей масових інфекційних і паразитарних хвороб [11]. Глобальні катаклізми, такі як Перша світова війна, суттєво загострили проблеми ОНІ, збудники яких на

той час були ідентифікованими. Приміром, від висипного тифу під час Першої світової війни загинуло у двічі більше людей, ніж безпосередньо від бойових дій. За даними офіційної статистики, в цей період, у різних країнах Європи, захворіло від 22 до 30 млн людей, померли — 6 млн [12].

Нагальною постала потреба у створенні вакцин проти нових збудників, у тому числі ОНІ, які спричиняли значні епідемічні ускладнення. У цей період були створені нові живі вакцини проти висипного тифу [12], жовтої гарячки [13], туляремії [14], бруцельозу [4], Ку-гарячки [15].

Саме у цьому сторіччі було здійснено успішні наукові пошуки щодо створення нових типів вакцин: інактивованих цілюноклітинних і субдиничних, анатоксинів, рекомбінантних векторних, синтетичних і генноінженерних [16].

Інактивовані вакцини, створені на основі вбитих мікроорганізмів, стали найпоширенішими, хоча переважно модулювали гуморальну імунну відповідь організму людини. Технологічно ПБА інактивували через вплив хімічних (формалін), фізичних (ультрафіолет) чинників, а також цілеспрямованим пошкодженням нуклеїнових кислот (рибофлавін) при збереженні цілісності білків та вірусних антигенів. Такий тип вакцин містив цільний інактивований мікроорганізм або його окремі компоненти (субдиничні), отримані хімічним, фізичним чи навіть молекулярним шляхом [16]. Так були створені вакцини проти висипного тифу [12], кліщового енцефаліту [17], ГГНС [18].

Значним досягненням цього періоду стало створення рекомбінантних векторних вакцин, які розроблені на основі високоочищених рекомбінантних білків ПБА та специфічних векторів. Вірусні вектори використовували для доставлення вакцинних антигенів (гетерологічних пептидів, білків мікроорганізмів) до відповідної клітини-мішені або тканини в організмі. Рекомбінантні вакцини стимулювали як клітинну, так і гуморальну імунну відповідь [16].

Перелік ефективних вакцинних препаратів суттєво розширився завдяки цій технології з

cause of death for one-third of the population in Asia and up to half of the inhabitants of Europe. The third plague pandemic, which began in China in the middle of the 19th century, spread across the entire planet in a few decades [6].

The world's first vaccine against plague was developed by a scientist with Ukrainian roots V. Khavkin (1896). Born in Odesa, after graduating from Novorossiysk University, he continued his studies in Switzerland. His scientific career started in Paris at the Pasteur Institute and then continued in India (Calcutta, Bombay) where he created vaccines against plague and cholera [7].

Another of our compatriots was Danylo Samoilovich, who developed and tested a method of vaccination against this EDI using as antigen native material from patients during the plague epidemic [8].

In addition to the plague, cholera was a serious threat to humanity. The first scientific descriptions of the cholera epidemic date back to 1563 and until the early 19th century they were registered exclusively on the Asian continent. Five cholera epidemics occurred in South Asia during the 19th century, hundreds of millions of people died. In the period from 1817 to 1926, cholera spread to all continents which led to the sixth epidemic and significant human losses [9]. Initially, a live vaccine against cholera was created by our compatriot V. Khavkin (1892) [7], and in a short time, inactivated vaccine was developed (W. Kolle 1896) [10].

Further advances in the specific immunoprevention of EDIs in the late 19th century are associated with the names of Emile Roux (rabies vaccine, 1885) [11] and Louis Pasteur (anthrax vaccine, 1888) [5].

Vaccinology as a new scientific direction in the 20th century

In the early 20s century, significant progress in medical and biological sciences started: microorganisms were detected and systematized, theories of immunity were created and patterns of the massive infectious and parasitic diseases were revealed [11]. Global cataclysms, such as the First World War,

significantly exacerbated the problems of EDI, whose causative agents were identified at the time. Twice as many people died from typhoid fever than from the hostilities during the First World War. According to official statistics, 22 to 30 million people contracted the disease and 6 million died during this period in different European countries [12].

There was an urgent need to create vaccines against new pathogens, including EDI, which were causing significant epidemic complications. During this period, new live vaccines against typhus [12], yellow fever [13], tularemia [14], brucellosis [4], Q-fever [15] were created.

The successful scientific research was carried out during this century to create new types of vaccines: inactivated whole-cell and subunit vaccines, toxoids, recombinant vector, synthetic and genetically engineered vaccines [16].

Inactivated vaccines created based on killed microorganisms became the most common, although they mainly modulate the humoral immune response of the human body. Technically, PBAs were inactivated by exposure to chemical (formalin), physical (ultraviolet) factors, as well as targeted damage to nucleic acids (riboflavin) while maintaining the integrity of proteins and viral antigens. This type of vaccine contained a whole inactivated microorganism or its individual components (subunits), obtained chemically, physically or even molecularly [16]. This is how vaccines against typhus [12], tick-borne encephalitis [17], HFRS [18] were created.

A significant achievement of this period was the creation of recombinant vector vaccines developed on the basis of highly purified recombinant PBA proteins and specific vectors. Viral vectors were used to deliver vaccine antigens (heterologous peptides, proteins of microorganisms) to the appropriate target cell or tissue in the body. Recombinant vaccines stimulated both cellular and humoral immune responses [16].

The list of effective vaccines has expanded significantly due to this technology while increasing their efficacy and safety. New or improved vaccines against anthrax [19],

одночасним зростанням їхньої ефективності та безпечності. З'явилися нові або удосконалені вакцини проти сибірки [19], лептоспірозу [20], туляремії [21], вірусного кліщового енцефаліту [22], японського енцефаліту [23], жовтої гарячки [24], ГГНС [25].

В історії вакцинології цього періоду залишилися яскравий слід український вчений Віктор Жданов, який доклався до створення вакцинних препаратів проти ОНІ [26].

Сучасні технології у створенні вакцин з огляду нових біологічних загроз

Прогрес людства у новому тисячоріччі супроводжувався зростанням процесів глобалізації, що, своєю чергою, спричинило зміни структури і видів біологічних загроз із появою нових збудників ОНІ та нагальною потребою в захисті людства від них. Актуальними ОНІ залишалися низка захворювань (сибірка, лептоспіроз, туляремія, вірусний кліщовий енцефаліт, японський енцефаліт, жовта гарячка, малярія, ГГНС, ХВЕ, інші геморагічні гарячки тощо).

Найскладніші проблеми у царині біобезпеки спричинила поява нових невідомих збудників ОНІ, які уражали людей, і від того з'явилися нові невідомі раніше захворювання: SARS [27], MERS [28], хвороба Зіка [29], хвороба Маяро [30], COVID-19 [31]. Окрім того, сталися значні епідемічні ускладнення внаслідок поширення відомих ОНІ, таких як ХВЕ [32], гарячка Чикунгунья [29], нові варіанти ГГНС тощо [33].

Перший спалах ХВЕ був зареєстрований 1976 року в Судані, де захворіло 284 особи, з них 151 (53 %) померли. У подальшому збудник ХВЕ поширився у багато країн Африканського континенту. Загальна кількість зареєстрованих випадків ХВЕ у період 1976–2012 рр. становила 2024, з яких 1355 осіб померли (66,95 % випадків). Надалі в епідемічне поширення ХВЕ (2014–2016 рр.) було залучено десять країн світу (Гвінея, Сьєрра-Леоне, Ліберія, Нігерія, Сенегал, Малі, США, Іспанія, Велика Британія, Італія), де зареєстрували 28 647 випадків хвороби, з яких 11 324 із смертельним завершенням. Черговий спалах ХВЕ (2017–2020 рр.), під час якого захворіло 3418 осіб і померло 2240 був зупинений ефективними

протиепідемічними заходами, в тому числі вакцинацією. Рекомбінантну векторну вакцину схвалила Європейська комісія та попередньо кваліфікувала ВООЗ у грудні 2019 р. На початок 2021 року у Гвінеї і Демократичній Республіці Конго оголошено епідемію ХВЕ, для контролю та ліквідації якої активно використовують вакцинацію [32].

Від 2007 року повідомлялося про активне поширення нового захворювання — хвороби Зіка країнами південної Америки, Африки і південно-Східної Азії, найвищий рівень захворюваності реєстрували 2016 року (500 000 випадків) [29].

Глобалізація та зміни клімату в теперішніх умовах сприяли розширенню осередків гарячки Чикунгунья. Збудник гарячки Чикунгунья спричинив спалахи у низці країн Африки, Азії, центральній, південній Америці та Європейських країнах (Італія, Іспанія, Франція) [29].

Актуалізація коронавірусних інфекцій розпочалася у Китайській Народній Республіці (КНР) з виникнення нового захворювання, де від 1 листопада 2002 р. до 16 червня 2003 р. тривало епідемічне ускладнення, зумовлене новим вірусом SARS, що клінічно маніфестувало тяжким гострим респіраторним синдромом (SARS-Cov). Вірус поширився в 33-х країни світу, захворіло 8450 осіб, із них 850 (10,1 %) померли. Хворіли переважно дорослі. Частка летальних завершень для людей у віці >65 років становила більше як 50 %, а для людей у віці до 24 років — менше 1 % [27].

Другим новим коронавірусним захворюванням став близькосхідний тяжкий гострий респіраторний синдром (MERS-Cov), вперше зареєстрований у країнах Близького сходу — Саудівській Аравії в 2012 році, від тоді поширився на 27 країн світу, зареєстрували 2500 випадків тяжких респіраторних уражень, 35 % померло. На сьогодні реєструються спорадичні випадки та кластерна захворюваність [28].

У грудні 2019 року Міністерство охорони здоров'я КНР повідомило світову спільноту про нове інфекційне захворювання, яке дістало пізніше назву COVID-2019. Нова коро-

leptospirosis [20], tularemia [21], tick-borne encephalitis [22], Japanese encephalitis [23], yellow fever [24], and HFRS [25] appeared.

Ukrainian scientist V. Zhdanov left a bright mark in the history of vaccinology of this period, as he contributed to the creation of vaccines against EDI [26].

Modern technologies in the development of vaccines in view of new biological threats

Human progress in the new millennium was accompanied by the growth of the globalization processes, which led to changes in the structure and types of biological threats following the emergence of new pathogens of EDI and the urgent need to protect humanity against them. A number of EDIs were remained relevant (anthrax, leptospirosis, tularemia, viral tick-borne encephalitis, Japanese encephalitis, yellow fever, malaria, HFRS, EVD, other hemorrhagic fevers, etc.).

The most complicated problems in the field of biosafety were caused by the emergence of new unknown EDI pathogens which affected humans and lead to the emergence of new previously unknown diseases: SARS [27], MERS [28], Zika virus [29], Mayaro virus disease [30], COVID-19 [31]. In addition, there have been significant epidemic complications due to the spread of known EDIs, such as EVD [32], Chikungunya fever [29], new HFRS strains, etc. [33].

The first outbreak of EVD was registered in 1976 in Sudan when 284 persons were infected and 151 patients (53 %) died. Later, the EVD pathogen spread to many countries of the African continent. The total number of registered EVD cases in the period from 1976 to 2012 was 2,024, among them 1,355 were lethal cases (66.95 %). Subsequently, the EVD epidemic (2014–2016) spread to 10 countries of the world (Guinea, Sierra Leone, Liberia, Nigeria, Senegal, Mali, USA, Spain, Great Britain, Italy) when 28,647 cases of the disease were registered with 11,324 of them having a lethal outcome. During another EVD outbreak (2017–2020), the total number of infected persons was 3,418 with 2,240 of them resulting in death. It was stopped by effective anti-epidemic measures, including

vaccination. The recombinant vector vaccine was approved by the European Commission and pre-qualified by the WHO in December 2019. As of early 2021, the EVD epidemic was announced in Guinea and the Democratic Republic of the Congo, and vaccination is actively used to control and contain it [32].

Since 2007, the active spread of a new infection — Zika virus has been reported in South America, Africa and Southeast Asia, with the highest incidence registered in 2016 (500,000 cases) [29].

In the current conditions, globalization and climate change have contributed to the expansion of Chikungunya fever foci. The causative agent of Chikungunya fever has led to outbreaks in several countries in Africa, Asia, Central and South America and European countries (Italy, Spain, France) [29].

The actualization of coronavirus infections started in the People's Republic of China with the emergence of a new disease, where a long-lasting epidemic complication caused by the new SARS virus, clinically manifested by the severe acute respiratory syndrome (SARS-Cov), lasted from November 1, 2002 to June 16, 2003. The virus has spread to 33 countries, 8,450 persons were infected and 850 — (10.1%) died. The virus mostly affected adults. The share of deaths for people above 65 years of age was more than 50 %, and for persons under the age of 24 years — less than 1% [27].

The Middle East Severe Acute Respiratory Syndrome (MERS-Cov) was the second new coronavirus disease, first reported in the Middle East (Saudi Arabia) in 2012. Since then, the causative agent spread to 27 countries with 2,500 cases of severe respiratory system damage, 35% of deaths. Today, only sporadic cases and cluster morbidity are registered [28].

In December 2019, the Ministry of Health of the People's Republic of China informed the world community about a new infectious disease, which was later named COVID-2019. The new coronavirus disease caused by the extremely dangerous SARS-Cov-2 virus was first detected in Wuhan, Hubei Province. It spread rapidly to all continents except

новірусна хвороба, яку спричинив особливо небезпечний вірус SARS-CoV-2, вперше була виявлена у м. Вуханю провінції Хубей, швидко поширилася на усі континенти, за винятком Антарктиди, і 11 березня Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) оголосила пандемію COVID-2019 [31].

Дієвим способом контролю епідемічного процесу продовжувала залишатися специфічна профілактика, наукові розробки здійснювали з урахуванням нових викликів: поширення інфекційних захворювань, що повертаються; поява нових високовірулентних штамів збудників та захворювань із високим епідемічним потенціалом (табл. 2) [19].

Зусилля світової спільноти, об'єднаної під егідою ВООЗ, були спрямовані на реалізацію Програми «The R&D Blueprint» як глобальної стратегії щодо готовності і реагування на біологічні загрози. Програма передбачала можливість максимально швидкої активізації науково-дослідного потенціалу світової спільноти у разі виникнення епідемічних ускладнень ОНІ. Завдяки досвіду, отриманого під час епідемії ХБЕ в Західній Африці, у травні 2016 року на Всесвітній Асамблеї охорони здоров'я цей проєкт було затверджено.

У Програмі «The R&D Blueprint» прописаний перелік пріоритетних інфекційних захворювань, для кожного з яких розроблена система реагування і дорожня карта необхідних заходів. Відповідно до Програми, при нешт-

татних ситуаціях, пов'язаних із збудниками ОНІ, держави-члени ВООЗ ведуть моніторинг доступних ефективних тест-систем, вакцин та ліків, які можуть бути використані для порятунку життя населення та запобігання пандемічному поширенню ПБА, а також мобілізують весь необхідний потенціал світової спільноти для їх розроблення і створення.

У штаб-квартирі ВООЗ 11–12 лютого 2020 року під час зустрічі представників членів-країн був створений план системи реагування щодо COVID-19 відповідно до «The R&D Blueprint», включаючи програму розроблення і дослідження вакцин проти вірусу SARS-CoV-2 [34].

Упродовж останніх десятиліть завдяки потужному розвитку молекулярної біології та вакцинології з'явився широкий спектр новітніх технологічних платформ у розробленні вакцин. Технологічні процеси варіюють від використання інактивованих та ослаблених мікроорганізмів, які містяться у вакцинах, до введення у організм людини синтетичних пептидних і рекомбінантно продукованих білкових антигенів, нереплікуючих і реплікуючих вірусних векторів, полісахаридно-білкових кон'югатних і вакцин на основі нуклеїнових кислот (ДНК і РНК), а також синтетичних вірусоподібних частинок (Synthetic Vaccine Particle (SVPP)) [35].

Інженерна атенуація в конструюванні атенуованих вакцин здійснюється через дію на мікроорганізм різних зовнішніх чинників,

Табл. 2

Сучасні досягнення у створенні вакцин проти особливо небезпечних інфекцій

Рік	Досягнення
2008	розпочато під егідою ВООЗ випробування вакцини проти японського енцефаліту
2013	ліцензовані та прекваліфіковані ВООЗ живі та інактивовані вакцини проти японського енцефаліту, розпочато застосування в ендемічних країнах
2015	розпочато наукові дослідження з метою створення і клінічних випробувань вакцини проти ХБЕ схвалено використання першої в світі вакцини від малярії для дітей з рішенням Європейського агентства лікарських засобів
2016	схвалено до застосування вакцину проти холери Держуправлінням щодо продуктів і ліків (FDA) США
2017	розпочато під егідою ВООЗ програму наукових досліджень і розробок нових вакцин проти гарячок денге, Зіка та хвороби ХБЕ з об'єднанням зусиль світової спільноти з терміном до 2030 р.
2019	зареєстровано у країнах ЄС вакцину проти ХБЕ з дозволом до використання у разі надзвичайної ситуації
2020	зареєстровано в США вакцину проти ХБЕ
2020	розроблені вакцини проти коронавірусної хвороби COVID-19 інтенсифіковано роботи щодо розроблення вакцини для профілактики гарячок Чикунгунья, Зіка
2021	розпочато клінічні випробування фази 1В вакцини проти гарячки Ласса

Antarctica and on March 11, the WHO declared a COVID-2019 pandemic [31].

Specific prevention continued to be an effective way of controlling the epidemic process, and scientific research was carried out taking into account new challenges: the spread of recurrent infectious diseases; the emergence of new highly virulent strains of pathogens and diseases with high epidemic potential (Table 2) [19].

The efforts of the world community united under the auspices of the WHO were aimed at implementing «The R&D Blueprint» Program as a global strategy for readiness and response to biological threats. The Program provided for the possibility of activating the scientific and research potential of the world community as soon as possible in case of epidemic complications of EDI. Due to the experience gained during the EVD epidemic in West Africa, this project was successfully approved by the World Health Assembly in May 2016.

«The R&D Blueprint» Program lists priority infectious diseases with a response system and a roadmap of required measures developed for each of them. According to the Program, WHO Member-States monitor available effective test systems, vaccines and medicines that can be used both to save lives and prevent the pandemic spread of PBA and mobilize all the required potential of the world community

for their development and creation in cases of EDI emergencies.

A plan for responding to COVID-19 under «The R&D Blueprint», including a program for the development and research of anti-SARS-CoV-2 vaccines, was devised at the WHO Headquarters on February 11–12, 2020 during a meeting of Member States’ delegates [34].

In recent decades, the powerful development of molecular biology and vaccinology has given rise to a wide range of state-of-the-art technological platforms for vaccine development. Technological processes vary from the application of inactivated and attenuated microorganisms contained in vaccines to the administration of synthetic peptide and recombinantly produced protein antigens, non-replicating and replicating viral vectors, polysaccharide-protein conjugated and nucleic acid-based vaccines into the human body, as well as synthetic vaccine particles (SVP) [35].

Engineering attenuation in the development of attenuated vaccines is carried out by the producing effect of various external factors on the microorganism that can cause mutations followed by the selection of the attenuated strain. The suppression of live pathogens is actively used as a technological platform for the creation of vaccines against COVID-19. American scientists and their colleagues from the Serum Institute of India (Pune, India) are

Table 2

Modern advances in the creation of vaccines against especially dangerous infections

Year	Advances
2008	A trial of the Japanese encephalitis vaccine has been launched under the auspices of the WHO
2013	WHO licensed and pre-qualified live and inactivated vaccines against Japanese encephalitis, the application started in endemic countries
2015	Scientific research was launched to develop and conduct a clinical trial of the vaccine against EVD
	The application of the world’s first malaria vaccine for children was approved by the European Medicines Agency
2016	Cholera Vaccine was approved by the US Food and Drug Administration (FDA)
2017	A program for the research and development of new vaccines against Zika and Dengue fevers, EVD was launched under the auspices of the WHO with the combined efforts of the world community until 2030
2019	Vaccine against EVD was registered in the EU countries with permission for use in case of emergency
2020	A vaccine against EVD was registered in the United States
2020	Vaccines against COVID-19 were developed
	The development of vaccines for the prevention of Chikungunya and Zika fevers intensified
2021	Clinical trials of phase 1B for the Lassa fever vaccine started

що здатні викликати мутації з подальшою селекцією атенуйованого штаму. Ослаблення живих патогенів активно використовується як технологічна платформа для створення вакцин проти COVID-19. Американські вчені разом з колегами в Інституті сироваток крові (м. Пуна, Індія) спільно працюють над живою атенуйованою вакциною проти SARS-CoV-2, використовуючи прийом хімічного синтезу геному через процес його вірусної деоптимізації (пригнічення) [35].

Аналогічна практика мала місце при розробленні вакцин проти вірусу MERS-CoV та вірусу гарячки Зіка, коли їхня ефективність була доведена на лабораторних тваринах. Така ж технологія деоптимізації кодонів для розроблення живої ослабленої вакцини проти COVID-19 активно застосовується в Австралії (університет Ґріффіта, Брісбен) [29].

Занепокоєння, що виникає у фахівців-розробників живих вакцин, пов'язане з тим, що живі атенуйовані вакцинні штами, в тому числі і вірусу SARS-CoV-2, можуть виділятися з випорожненнями щепленої особи і потенційно нести ризик інфікування оточуючих. А також недоліками вважають можливість реверсії вірусу, тобто набуття ним вірулентних властивостей та ризик рекомбінації атенуйованого вакцинного штаму вірусу з диким типом CoV [35].

Актуальним залишилося створення інактивованих вакцин проти COVID-19. Таку вакцину створили науковці Інституту біологічних продуктів Вуханю (Китай) та Пекінського інституту біологічних продуктів (Китай), вона успішно пройшла третю фазу дослідження [35].

Варто зазначити, що робота над культивуванням патогенів ОНІ (зокрема SARS-CoV-2) та подальша їхня інактивація у лабораторіях має здійснюватися з дотриманням правил біобезпеки щодо 3-ї групи ризику за міжнародною класифікацією. Окрім того, неповна інактивація вірусу становить потенційний ризик інфікування працівників, а також може спричинити спалахи хвороб у вакцинованих популяціях та індукувати дефектну імунну відповідь [36].

Перспективними виявилися субодиночні вакцини проти COVID-19. Такі вакцини мо-

жуть мати у складі специфічні нейтралізуючі антигенні епітопи, що у поєднанні з ад'ювантами (підсилювачами), значно підвищують імуногенність та / або ефективність препарату [35].

Патогенетично білок S вірусу SARS-CoV-2 відіграє важливу роль у зв'язуванні рецепторів та злитті мембран клітин при інфікуванні людини, тому технологічна платформа субодиночних вакцин проти COVID-19 передбачає використання білка S та його субодиноць S1, S2, NTD, RBD як основних антигенів, що стимулюватимуть утворення антитіл, які, своєю чергою, блокують зв'язування рецепторів саме через цей білок. Розроблення цього типу вакцин проти COVID-19 має місце у Франції та Великої Британії [37].

Провідним напрямком у створенні вакцин проти COVID-19 стало розроблення векторних вакцин. На сучасному етапі вірусні вектори поділяють на реплікуючі та нереплікуючі. Як вектори, у яких є наявні одразу і реплікуючі та нереплікуючі властивості, використовують деякі штами аденовірусів та поксвірусів. Представники дефектних чи нереплікуючих вірусних векторів включають аденоасоційований вірус, альфавірус та герпесвірус, тоді як реплікуючі вектори базуються на основі штамів вірусів кору, везикулярного стоматиту, поліовірусу та вірусу жовтої лихоманки.

До прикладу, цю технологію активно використовують у світі, зокрема в Нідерландах, для створення векторної вакцини проти COVID-19 на основі штаму аденовірусу 26-го типу. Нещодавно технологічно схожа вакцина проти ХБЕ пройшла клінічне тестування I фази (133), де підтвердилась її імуногенність [38].

Вчені Каліфорнійського університету (США) ініціювали проєкт з розроблення вакцини проти COVID-19 з використанням специфічної технологічної платформи, що містить вектор на основі аденовірусу 5-го типу разом з ад'ювантом TLR3. Цей препарат планують створювати у таблетованій формі, вкритий оболонкою, що вивільняє специфічний вектор у тонкому кишківнику для цілеспрямованої активації імунної відповіді. Аналогічна технологія випробовувалася при створенні пероральної вакцини для профілактики грипу [35].

working together on a live attenuated vaccine against SARS-CoV-2 using the technique of chemical genome synthesis through the process of viral deoptimization (suppression) [35].

A similar practice was observed in the development of vaccines against the MERS-CoV virus and Zika fever when their efficacy was proven on laboratory animals. The same codon deoptimization technology for developing a live attenuated vaccine against COVID-19 is widely applied in Australia (Griffith University, Brisbane) [29].

Scientists developing live vaccines are concerned that live attenuated vaccine strains, including for SARS-CoV-2 virus, may be excreted in the feces of vaccinated persons and can potentially carry the risk of infecting others. Disadvantages also include the possibility of virus reverse, namely the acquisition of virulence properties and the risk of recombination of the attenuated vaccine strain of the virus with the wild-type of CoV [35].

The creation of inactivated vaccines against COVID-19 remains relevant. This vaccine was created by scientists from the Wuhan Institute of Biological Products (China) and Beijing Institute of Biological Products (China) and successfully passed the 3rd phase of the study [35].

It should be noted that the work on the cultivation of EDI pathogens (including SARS-CoV-2) and their subsequent inactivation in laboratories should be carried out in compliance with biosafety rules for the risk group 3 according to the international classification. In addition, incomplete inactivation of the virus poses a potential risk of infection to the staff and can also cause disease outbreaks in vaccinated populations and induce a defective immune response [36].

Subunit vaccines against COVID-19 proved to be promising. Such vaccines may contain specific neutralizing antigenic epitopes, which in combination with adjuvants (enhancers), significantly increase the immunogenicity and/or effectiveness of the preparation [35].

Pathogenetically, the S protein of the SARS-CoV-2 virus plays an important role in binding receptors and cell membrane fusion in human

infection, so the technological platform of subunit vaccines against COVID-19 involves the use of protein S and its subunits S1, S2, NTD, RBD as the main antigens that will stimulate the formation of antibodies, which then block the binding of receptors through this protein. This type of vaccine against COVID-19 is being developed in France and the United Kingdom [37].

The development of vector vaccines has become a leading trend in the creation of vaccines against COVID-19. At the current stage, viral vectors are divided into replicating and non-replicating. Some strains of adenoviruses and poxviruses are used as vectors that have both replicating and non-replicating properties. Representatives of defective or non-replicating viral vectors include adeno-associated virus, alphavirus and herpesvirus while replicating vectors are based on strains of measles, vesicular stomatitis, poliovirus and yellow fever virus.

For example, this technology is actively used in the world, in particular, in the Netherlands, to create a vector vaccine against COVID-19 based on a strain of adenovirus type 26. Recently, a technologically similar vaccine against EVD has passed a clinical trial phase I, which confirmed its immunogenicity [38].

Scientists at the University of California (USA) have initiated a project to develop a vaccine against COVID-19 using a specific technical platform containing a vector based on adenovirus type 5 with adjuvant TLR3. This preparation is to be created in the form of a coated tablet that releases a specific vector in the small intestine for targeted activation of the immune response. Similar technology was tested in the development of an oral vaccine for the prevention of influenza [35].

Researchers at Bristol University (UK) have developed a vector vaccine to prevent Chikungunya fever (based on immunogenic epitopes of adenovirus proteins) and are now working on vaccines against EVD and Lassa fever using the same technology. Replicating viral vectors are also actively used in the development of vaccines for the prevention of Chikungunya fever and MERS-CoV at Pasteur Institute (France) [38].

Науковці Бристольського університету (Велика Британія) створили векторну вакцину для профілактики гарячки Чікунгунья (на основі імуногенних епітопів білків аденовірусу), а також працюють над створенням вакцин проти ХБЕ і гарячки Ласса за цією ж технологією. А в Інституті Пастера (Франція) — реплікуючі вірусні вектори активно використовуються при розробленні вакцин для профілактики гарячки Чікунгунья та MERS-CoV [38].

Незважаючи на сучасні технологічні особливості рекомбінантних векторних вакцин, все ж виділяють кілька недоліків, пов'язаних з використанням векторів з метою доставки генетичного матеріалу до клітини-мішені. По-перше, вектори самостійно можуть спричинити імунну відповідь в організмі, тим самим призводити до зниження ефективності самої вакцини. По-друге, вірусні вектори заборонено повторно вводити пацієнту, якщо вакцина зазнала невдачі на етапі клінічних випробувань. Інші потенційні проблеми, пов'язані з застосуванням вірусних векторів, наприклад, низьку трансгенну експресію та генетичну токсичність, припускають, що можна скорегувати за допомогою специфічних гібридних вірусних векторів [35].

Одним з найсучасніших напрямків у вакцинології є генетична імунізація, яка передбачає введення в організм не антигену, а нуклеїнових кислот (ДНК або РНК) збудника, в яких закодована інформація про білок. Використовуючи один і той же плазмідний або вірусний вектор, можна створювати вакцини проти різних інфекційних захворювань, змінюючи тільки послідовність, що кодує необхідні білки-антигени. ДНК-вакцини містять специфічний ген або гени вірусу у формі ДНК. Для ефективного доставлення нуклеїнових кислот до тканини відповідний ген вмонтовується в плазмід. Після введення в організм, плазмід стимулює імунну відповідь, при цьому ДНК вірусу відіграє роль шаблону для експресії безпечних вірусних протеїнів. Вагомими перевагами цього типу вакцин є відносна безпека та доступність масового виробництва препаратів. ДНК-вакцинація призводить до повноцінної імунної відповіді та забезпечує високий рівень захисту від вірусної інфекції.

Для створення вакцин проти COVID-19 цю технологію активно використовують чима-

ло країн (Індія, Італія, США, Японія, Швеція, Велика Британія тощо). ДНК-вакцини проти S-білка вірусу SARS-CoV-2 базуються на основі розробленої технології доставлення плазмідної ДНК, а також експресійної касети, що містить ділянку кодування відповідного гену у поєднанні з технологією електрогенного переносу (гетерологічний прайм).

Більшість ДНК-вакцин можна вводити внутрішньошкірно за допомогою безін'єкційної системи [39].

РНК-вакцини, аналогічно до ДНК-вакцин, містять конкретні гени вірусу у формі матричної РНК (мРНК), а після внутрішньоклітинного проникнення ці гени транскрибуються у вірусні білки. Проти COVID-19 створена нова вакцина на основі наночастинок ліпідів (LNP) — інкапсульованої мРНК, що кодує антигенні білки повнорозмірних S, S1 або S2 для SARS-CoV.

На сучасному етапі ця технологія також успішно використовується для створення терапевтичних засобів на основі мРНК, зокрема проти раку, за допомогою спеціальних молекули мРНК та системи внутрішньоклітинної доставки [40].

Вакцини на основі синтетичних вакцинних частинок (Synthetic Vaccine Particle — SVP) — це новий сучасний напрямок у вакцинології з використанням нанотехнологій. Ці вакцини формуються із синтетично створених наночастинок (антигенів різної величини молекул, протеїнів, пептидів, олігосахаридів), які здатні імітувати і стимулювати імунну відповідь організму.

Отже, створення вакцин як специфічних препаратів проти особливо небезпечних хвороб стало вагомим внеском у захист населення від біологічних загроз і відкрило перспективи на ефективніше протиепідемічне реагування у сучасних умовах і на майбутнє.

Despite the current technological peculiarities of recombinant vector vaccines, there are still several drawbacks associated with the use of vectors to deliver genetic material to the target cell. First, vectors can stimulate an immune response in the body independently, thereby reducing vaccine efficacy. Second, viral vectors must not be re-administered if the vaccine has failed in a clinical trial. It is suggested, that other potential problems associated with the use of viral vectors, such as low transgenic expression and genetic toxicity, can be corrected using specific hybrid viral vectors [35].

Genetic immunization is one of the latest directions in vaccinology which presupposes the of pathogen's nucleic acids (DNA or RNA) into the body which encodes information about the protein, rather than the antigen. Using the same plasmid or viral vector, vaccines against various infectious diseases can be created by changing only the sequence encoding the required protein-antigens.

DNA vaccines contain a specific gene or genes of the virus in the form of DNA. The corresponding gene is inserted into the plasmid for effective delivery of nucleic acids to tissues. After its administration into the body, the plasmid stimulates the immune response and the virus' DNA acts as a template for the expression of safe viral proteins. Significant advantages of these vaccine types consist in their relative safety and availability of mass production of these preparations. DNA-vaccination leads to a full-fledged immune response and provides a high level of protection against viral infection.

This technology is actively used by many countries (India, Italy, USA, Japan, Sweden, Great Britain, etc.) to create vaccines against COVID-19. DNA vaccines against the S-protein

of the SARS-CoV-2 virus are based on the developed technology of plasmid DNA delivery, as well as the expression cassette containing a site of coding of the corresponding gene in combination with the technology of electrogenic transport (heterogenic prime). Most DNA vaccines can be administered intradermally using a non-injection system [39].

RNA vaccines, similar to DNA vaccines, contain specific virus genes in the form of messenger RNA (mRNA), and upon intracellular penetration, these genes are translated into viral proteins. A new vaccine based on lipid nanoparticles (LNP) — an encapsulated mRNA encoding full-length S, S1 or S2 antigenic proteins for SARS-CoV — has been developed against COVID-19. At present, this technology is also successfully used to create therapeutic preparation based on mRNA, in particular, against cancer, using special mRNA molecules and intracellular delivery systems [40].

Synthetic Vaccine Particle (SVP) — is a new modern direction in vaccinology based on the use of nanotechnology. These vaccines are formed from synthetically created nanoparticles (antigens of different sizes of molecules, proteins, peptides, oligosaccharides), which can imitate and stimulate the body's immune response.

Thus, the creation of vaccines as specific preparations against especially dangerous infections has become a significant contribution in protecting the population from biological threats and opened new prospects for a more effective anti-epidemic response both today and in the future.

References

1. WHO. Smallpox. 2019. Available at: <http://www.who.int/csr/disease/smallpox/en/>
2. Adelon et al.; «inoculation» Dictionnaire des sciences médicales, vol. XXV, C.L.F. Panckoucke, Paris, 1812–1822, lvi (1818).
3. Jenner E. An Inquiry Into the Causes and Effects of the Variolæ Vaccinæ, Or Cow-Pox, 1798 // The Three Original Publications on Vaccination Against Smallpox. New York : P. F. Collier & Son,. 38 (4): 1909–14. (The Harvard Classics),
4. Kovaleva NI. Proizvodstvennoe kultivirovanie bakteriy, Mnogotomn. Rukovodstvo po mikrobiol., klin. i epidemiol. infekts. bolezni., po red. NN Zgukova-Veregnykova. M. 1962; T 1: 288 [Russian].
5. Pasteur L. Translation of an address on the germ theory. The Lancet. 1881; 118: 271-272. DOI:10.1016/S0140-6736(02)35739-8
6. Supotnitskiy MV, Supotnitskaya NS. Ocherki istorii chumy: V 2-h kn. Kn. I: Chuma dobacteriologicheskogo perioda . M.: Vuzovskaya Kniga. 2006; 468 p. [Russian].
7. Sidorchuk LI, Popovych VB, Mihaev AO, Sidorchuk IY, Dguryak. Odyn iz piaty geniiv svitovoi mikrobiologii ta imunologii — Volodymyr Aronovich Havkin. Bukovynskiy medychnyi visnyk. 2020; 24(3), (95): 204-209 [Ukrainian].
8. Kiselyov AF, Klochko VI. Zgyttya i diyalnist pershogo likarya Mykolaivshchyny — syna Vitichyny D.S. Samoylovycha (1744-1805). Mykolaiv: Mykolaivskiy derzhavnyi universytet. 2004; 64 p. [Ukrainian].
9. John Pike. Cholera — Biological Weapons. Globalsecurity.org.: 2010. doi: http://www.globalsecurity.org/wmd/intro/bio_cholera.htm
10. Frosch P, Gotschlich E, Kolle W, Kruse W, Pfeiffer R; herausgegeben von Dr. C. Flügge. Die Mikroorganismen, mit besonderer Berücksichtigung des Ätiologie der Infektionskrankheiten, 3te, völlig umgearbeitete Auflage, bearbeitet. Leipzig : F. C. W. Vogel. 1896; 692 p.
11. Shlegel GG Istoriya mikrobiologii: per s nem. M.: Editorial URSS, 2002; 254 p. [Russian].
12. Weindling P. Between bacteriology and virology: the development of typhus vaccines between the First and Second World Wars. Hist Philos Life Sci. 1995; 17(1): 81-90. PMID: 8552752
13. Guiteras J. Experimental yellow fever at the inoculation station of the Sanitary Department of Havana with a view to producing immunization. American Medicine. 1901; 3: 809–817.
14. Burgasov PN. Vakcynoprofilaktyka tularemii. Ven.-med. Zgurn. 1950; 7: 50 [Russian].
15. Zdorovskiy PF, Golinevich EM. Uchenie o riketsiyah i riketsiozah. 3 izd., pererab. i dop. M.: Medytsyna. 1972; 496 p. [Russian].
16. Makarova OE, Penchuk YuM, Gergel MV. Suchasnyi stan rozrobky ta zastosuvannya vaktsyn. Problemy suchasnoi vaktsynologii. 2011; (4): 39-42 [Ukrainian].
17. Smorodintsev AA, Levkovich EN, Dankovskiy NL. Opyt preduprighdenia vesennio-letnego encefalita v endemicheskoy ohage vaktsynatsiei naselenia ubitym virusom. Arch. biol. nauk. 1940; 59: 1-2 [Russian].
18. Lee HW, Ahn CN. Development of a vaccine against hemorrhagic fever with renal syndrome. J. Korean Soc Virol. 1988; 18: 143-148.
19. Kumar V, Waheed SM, Pant M. Pandemic and Vaccines — The Case of Deadly Anthrax Infection, Vaccine Development and Evolution. Int J Cur Res Rev. 2020; 12 (20): 87-94. DOI: <http://dx.doi.org/10.31782/IJCRR.2020.122019>.
20. Xu Y, Ye Q. Human leptospirosis vaccines in China. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2018; 14(4): 984-993. DOI: 10.1080/21645515.2017.1405884.
21. Roberts LM, Powell DA, Jeffrey A, Frelinger JA. Adaptive Immunity to Francisella tularensis and Considerations for Vaccine Development. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2018; 8(115). <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00115>.
22. Lehrer AT, Holbrook MR. Tick-borne Encephalitis Vaccines. J Bioterror Biodef. 2011; 1: 3. doi: 10.4172/2157-2526.S1-003.
23. Bonville C, Domachowske J. Japanese Encephalitis. In: Domachowske J., Suryadevara M. (eds) Vaccines. Springer, Cham. 2021. https://doi.org/10.1007/978-3-030-58414-6_17.
24. De Oliveira Tosta SF, Passos MS, Kato R et al. Multi-epitope based vaccine against yellow fever virus applying immunoinformatics approaches, Journal of Biomolecular Structure and Dynamics. 2020; 39(1): 219-235. DOI: 10.1080/07391102.2019.1707120.
25. Haese N, Brocato RL, Henderson T et al. Antiviral Biologic Produced in DNA Vaccine Goose Platform Protects Hamsters Against Hantavirus Pulmonary Syndrome When Administered Post-exposure. PLOS Neglected Trop Dis. 2015; 1: 19.
26. Lvov DK, Uryvaev LV. Viktor Myhailovych Zhdanov — uchenyi chelovek i gragdanin XX veka: K 100-letiyu so dnya roghdenia V.M. Zhdanova. Voprosy virusologii. 2013; 1: 5-14 [Russian].
27. McCloskey B, Heymann DL. SARS to novel coronavirus — old lessons and new lessons. Epidemiology and Infection. 2020; 148(e22): 1–4. <https://doi.org/10.1017/S0950268820000254>.

28. Rabaan AA, Al-Ahmed ShH, Sah R, et al. MERS-CoV: epidemiology, molecular dynamics, therapeutics, and future challenges. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2021; 20: 8. <https://doi.org/10.1186/s12941-020-00414-7>.
29. Couto-Lima D, Jácome FC, Caldas GC, Barth OM et al. Dengue, Yellow Fever, Zika and Chikungunya epidemic arboviruses in Brazil: ultrastructural aspects. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 2021; 115, <https://doi.org/10.1590/0074-02760200278>.
30. Ganjian N, Riviere-Cinamond A. Mayaro virus in Latin America and the Caribbean. *Rev Panam Salud Publica.* 2020; 44: e14. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.14>.
31. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2020 Feb 10;41(2):145-151. Chinese. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003. PMID: 32064853.
32. Available at: <https://www.afro.who.int/health-topics/ebola-virus-disease>.
33. Kim W-K, Seungchan Cho S, Lee S-H et al. *Front. Cell. Infect. Microbiol. Genomic Epidemiology and Active Surveillance to Investigate Outbreaks of Hantaviruses.* 2021; 10 (532388). <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.532388>.
34. Available at: <https://www.who.int/teams/blueprint/covid-19>.
35. Frederiksen LSF, Zhang Y. The Long Road Toward COVID-19 Herd Immunity: Vaccine Platform Technologies and Mass Immunization Strategies. *Frontiers in Immunology.* 2020; DOI: 10.3389/fimmu.2020.01817/.
36. Delany I, Rappuoli R, De Gregorio E. Vaccines for the 21st century. *EMBO Mol Med.* 2014; 6: 708-20. doi: 10.1002/emmm.201403876.
37. Zhang N, Zheng BJ, Lu L, Zhou Y, Jiang S, Du L. Advancements in the development of subunit influenza vaccines. *Microbes Infect.* 2015; 17: 123-34. doi: 10.1016/j.micinf.2014.12.006.
38. Molaei S, Dadkhah M, Asghariazar V, Karami Ch. The immune response and immune evasion characteristics in SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2: Vaccine design strategies. *International Immunopharmacology.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107051>.
39. Zhang J, Zeng H, Gu J, Li H, Zheng L, Zou Q. Progress and prospects on vaccine development against SARS-CoV-2. *Vaccines (Basel).* 2020; 8: E153. doi: 10.3390/vaccines8020153.
40. Espeseth AS, Cejas PJ, Citron MP, Wang D, DiStefano DJ, Callahan C, et al. Modified mRNA/lipid nanoparticle-based vaccines expressing respiratory syncytial virus F protein variants are immunogenic and protective in rodent models of RSV infection. *NPJ Vaccines.* 2020; 5: 16. doi: 10.1038/s41541-020-0163-z.