

УДК 615.065:615.37

<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2023-23-431>

Научная статья | Scientific article



Сравнительная оценка безопасности интраназальной и внутримышечной иммунизации вакцинами для профилактики коронавирусной инфекции на основе аденовирусов Ad26 и Ad5

Е.В. Зуев[✉], О.Л. Евдокимова, О.А. Маркова, И.А. Короткевич, Т.В. Григорьева, Р.А. Хамитов

Акционерное общество «ГЕНЕРИУМ», ул. Тестовская, д. 10, Москва, 123112, Российская Федерация

✉ Зуев Евгений Васильевич; evzuev@generium.ru

Резюме

Актуальность. Интраназальная вакцинация может в значительной мере изменить подходы к массовой иммунизации населения для профилактики различных инфекций, меняя акцент с формирования системного гуморального и клеточного ответа на создание барьерной защиты слизистых оболочек — входных ворот возбудителя и на развитие мукозального иммунного ответа. В связи с этим актуальной представляется оценка безопасности применения вакцин для профилактики коронавирусной инфекции при изменении способа введения — с внутримышечного на интраназальный.

Цель. Сравнительная оценка безопасности интраназальной и внутримышечной вакцинации на основании промежуточных результатов клинического исследования III фазы VCI-COV-III с участием здоровых добровольцев.

Материалы и методы. Оценка безопасности проводилась на основании зарегистрированных исследований нежелательных явлений и реакций на момент составления промежуточного отчета по данным 42 дней наблюдения за 137 добровольцами в рамках рандомизированного двойного слепого клинического исследования интраназальной вакцины (ИнВ) Салнавак и внутримышечной вакцины (ВмВ) Гам-КОВИД-Вак для профилактики коронавирусной инфекции.

Результаты. Число добровольцев с зарегистрированными нежелательными реакциями в исследовании составило 17 из 68 (25%) и 30 из 69 (43,5%) человек в группах с введением ИнВ и ВмВ соответственно ($p=0,036$). В группе добровольцев, получавших ИнВ, были зарегистрированы кратковременные общие и местные нежелательные реакции в основном легкой степени. Частота и характер отмечаемых реакций в целом соответствуют таковым при применении иных продуктов с интраназальным путем введения.

Выводы. Предварительные данные клинического исследования показали высокий уровень безопасности исследуемой интраназальной вакцины. Профиль безопасности ИнВ сопоставим с иными интраназальными или внутримышечными вакцинами для профилактики коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция; COVID-19; SARS-CoV-2; иммунизация; вакцина; интраназальная вакцинация; мукозальный иммунный ответ; безопасность; нежелательные явления; нежелательные реакции

Для цитирования: Зуев Е.В., Евдокимова О.Л., Маркова О.А., Короткевич И.А., Григорьева Т.В., Хамитов Р.А. Сравнительная оценка безопасности интраназальной и внутримышечной иммунизации вакцинами для профилактики коронавирусной инфекции на основе Ad26 и Ad5. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2023;23(3):275–289. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2023-23-431>

© Е.В. Зуев, О.Л. Евдокимова, О.А. Маркова, И.А. Короткевич, Т.В. Григорьева, Р.А. Хамитов, 2023

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке АО «ГЕНЕРИУМ» (спонсор).

Конфликт интересов. Существует потенциальный конфликт интересов в силу финансирования данной научной работы компанией АО «ГЕНЕРИУМ». Однако при написании статьи авторы руководствовались соображениями научной ценности полученного материала и заявляют о беспристрастности оценки полученных данных. Р.А. Хамитов — член редколлегии журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение» с 2013 г.

Comparative safety evaluation of intranasal and intramuscular immunisation with Ad26- and Ad5-vectored vaccines to prevent coronavirus infection

Evgeny V. Zuev✉, Olga L. Evdokimova, Oksana A. Markova, Ilya A. Korotkevich, Taisiya V. Grigorieva, Ravil A. Khamitov

GENERIUM JSC, 10 Testovskaya St., Moscow 123112, Russian Federation

✉ Eugene V. Zuev; evzuev@generium.ru

Abstract

Scientific relevance. Intranasal vaccination may dramatically change current approaches to mass immunisation against various infections, shifting the focus from inducing systemic humoral and cellular immune responses to developing mucosal immunity and protective barriers on the mucous membranes, which are entry points for pathogens. Therefore, the safety of switching from intramuscular to intranasal vaccination should be evaluated.

Aim. This study aimed to compare the safety of intranasal and intramuscular vaccination using the intermediate results of the phase III VCI-COV-III clinical trial in healthy volunteers.

Materials and methods. The evaluation of the safety profile was based on the adverse events and adverse drug reactions (ADRs) documented by investigators in the interim report on the randomised, double-blind clinical trial of the Salnavac intranasal vaccine (InV) and the Gam-COVID-Vac intramuscular vaccine (ImV) against coronavirus infection. The report covered 42 days of observation in 137 healthy volunteers.

Results. ADRs were reported for 17/68 (25%) and 30/69 (43.5%) volunteers in the InV group and the ImV group, respectively ($p=0.036$). The ADRs reported for the InV group were systemic and local, short-term, mostly mild, and generally consistent in incidence and nature with the ADRs typically observed with other nasal products.

Conclusions. According to the preliminary data obtained in the clinical trial, the InV demonstrates a high level of safety. Its safety profile is comparable with those of other intranasal and intramuscular vaccines for the prevention of coronavirus infection.

Key words: coronavirus infection; COVID-19; SARS-CoV-2; immunisation; vaccine; intranasal vaccination; mucosal immunity; safety; adverse events; adverse drug reactions

For citation: Zuev E.V., Evdokimova O.L., Markova O.A., Korotkevich I.A., Grigorieva T.V., Khamitov R.A. Comparative safety evaluation of intranasal and intramuscular immunisation with Ad26- and Ad5-vectored vaccines to prevent coronavirus infection. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2023;23(3):275–289. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2023-23-431>

Funding. The study was carried out with financial support of GENERIUM JSC.

Conflict of interest. There is a potential conflict of interest due to the financial support of this study by GENERIUM JSC. However, when writing the article, the authors were guided by considerations of scientific value of the material obtained; the authors declare their impartiality in its assessment. R.A. Khamitov has been a member of the Editorial Board of *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment* since 2013.

Введение

Применение вакцин для профилактики различных заболеваний позволяет спасать во всем мире от 2 до 3 млн жизней каждый год, при этом риск возникновения нежелательных реакций (НР) при применении иммунопрепаратов значительно ниже риска неблагоприятных исходов и осложнений инфекционных заболеваний¹. В период пандемии COVID-19 человечество столкнулось с новыми вызовами, которые потребовали оперативного реагирования [1]. В Российской Федерации во время пандемии было зарегистрировано около 23 млн подтвержденных случаев заболевания и около 400 тыс. летальных исходов². С целью выполнения профилактических мероприятий в мире на август 2023 г. вакцинировано более 5 млрд человек, использовано более 13 млрд доз различных вакцин, что является безусловным рекордом для столь короткого времени пандемии³. В России для профилактики коронавирусной инфекции одобрены к применению девять вакцин, две из которых предназначены для интраназального введения⁴. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 19 препаратов, что составляет около 11% всех вакцин для иммунопрофилактики COVID-19, находящихся на этапе клинических исследований (КИ), относится к мукозальным вакцинам, что говорит об интересе разработчиков и фармпроизводителей к данному направлению исследований⁵. Поскольку входными воротами для возбудителя COVID-19 являются слизистые оболочки дыхательных путей, индукция формирования мукозального иммунитета играет значительную роль в защите от этой инфекции. Согласно данным литературы применение мукозальных вакцин приводит к активации в том числе системного иммунного ответа [2, 3]. Применение мукозальных вакцин для интраназального введения является менее травматичным и требует меньшего вовлечения медицинского персонала, что играет существенную роль в ус-

ловиях неблагополучной эпидемиологической обстановки с необходимостью проведения массовых мероприятий по иммунизации населения, так как снижается риск передачи вирусных гепатитов, ВИЧ и др.

Помимо оценки иммуногенности и профилактической эффективности вакцин представляется важным сделать акцент на изучение их безопасности, принимая во внимание особенности способа доставки антигена в организм человека [4]. Учитывая необходимость введения вакцин большому количеству здоровых лиц для предотвращения заболеваний, уровень безопасности для таких препаратов должен быть очень высоким и охватывать все целевые группы населения независимо от возраста, пола, расы и этнической принадлежности. Необходимость обеспечения безопасности новых вакцин стимулирует процессы их тщательного исследования на всех этапах разработки [5].

В Российской Федерации зарегистрирована комбинированная векторная вакцина (Салнавак, АО «ГЕНЕРИУМ») для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, которая представляет собой интраназальную вакцину на основе аденовирусных векторов Ad26 и Ad5⁶. В настоящее время в мире применяются несколько систем доставки для различных интраназальных вакцин, находящихся как на этапе фармацевтической разработки, так и в процессе КИ (назальные капли, порошок, спрей, гель). Аэрозоль (спрей) представляется наиболее предпочтительной формой выпуска по характеристикам иммуногенности и безопасности [6].

Цель работы – сравнительная оценка безопасности интраназальной и внутримышечной вакцинации на основании промежуточных результатов клинического исследования III фазы VCI-COV-III⁷ с участием здоровых добровольцев. Задачей исследования являлось сравнение количественных и качественных характеристик нежелательных явлений и реакций при применении изучаемых вакцин.

¹ Vaccines and immunization: Vaccine safety. WHO; 2020. <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/vaccines-and-immunization-vaccine-safety>

² WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Russia. WHO; 2023. <https://covid19.who.int/region/euro/country/ru>

³ WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Vaccination. WHO; 2023. <https://covid19.who.int/?mapFilter=vaccinations>

⁴ Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru>

⁵ COVID-19 – Landscape of novel coronavirus candidate vaccine development worldwide. WHO; 2023. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

⁶ Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению препарата Салнавак. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c9d6248c-6301-4a15-8ff9-4910a9a0363f

⁷ Государственный реестр лекарственных средств. Реестр разрешенных клинических исследований. <https://grls.rosminzdrav.ru/>

Материалы и методы

Дизайн клинического исследования

Оценка безопасности иммунопрофилактики препаратами для интраназальной и внутримышечной вакцинации проведена в рамках рандомизированного двойного слепого многоцентрового исследования III фазы, выполняемого с целью сравнения иммуногенности и безопасности комбинированных векторных вакцин в дизайне «double-dummy» для маскировки способа введения. Протокол исследования одобрен Минздравом России (разрешение на проведение КИ № 869 от 20.12.2021), Советом по этике Минздрава России (выписка из протокола № 295 заседания Совета по этике от 07.12.2021) и независимыми локальными этическими комитетами клинических центров⁸. Исследование проводилось в соответствии с Правилами надлежащей клинической практики⁹, требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации¹⁰.

КИ состояло из следующих этапов: процедура скрининга добровольцев (до 7 дней); иммунизация исследуемыми препаратами – компонентом I (день 1) и компонентом II (день 21); период наблюдения I (до 42 дней) и период наблюдения II (до 365 дней). В настоящее время доступны результаты промежуточного анализа данных на 42 день наблюдения. Исследование продолжается¹¹.

Исследуемые препараты. Комбинированные векторные вакцины для профилактики коронавируса: вакцина для интраназального применения (ИНВ) – Салнавак, АО «ГЕНЕРИУМ», и вакцина для внутримышечного применения (ВМВ) – Гам-Ковид-Вак, ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России (препарат сравнения). ИНВ и ВМВ состояли из двух компонентов, включающих рекомбинантный вирусный вектор на основе аденовируса человека 26 серотипа (компонент I) и 5 серотипа (компонент II), несущих ген S-белка вируса SARS-CoV-2. Полная доза обеих вакцин составляла 10^{11} вирусных частиц на дозу для каждого рекомбинантного аденовируса или 0,5 мл на дозу для внутримышечного/интраназального введения. В качестве плацебо применяли

буферную композицию, равную объему вакцины. Препараты вакцин и плацебо изготовлены и хранились в АО «ГЕНЕРИУМ». Исследуемые препараты и плацебо вводили интраназально или внутримышечно в соответствии со схемой рандомизации. Вне зависимости от способа введения компонент I препаратов назначался в день 1 исследования, компонент II – в день 21 исследования.

Интраназальное введение. Для введения исследуемого препарата ИНВ была использована насадка-распылитель производства Aero Pump GmbH (Германия). Анализ распределения частиц (капель) по размеру на примере использования модельного раствора (дистиллированной воды), проведенный с помощью метода лазерной дифракции с использованием прибора Spraytec (Malvern Instruments, Великобритания), показал следующие результаты распределения частиц по диаметру: 10, 50 и 90% частиц от всего распыленного объема имеют диаметр меньше, чем 66,41 (D_{v10}), 154,73 (D_{v50}) и 303,3 мкм (D_{v90}) соответственно; частицы размером менее 10 мкм обнаружены не были. Полученные данные профиля распределения частиц по размеру свидетельствуют о характеристиках частиц, необходимых для их эффективного распределения в верхних дыхательных путях на фоне низкой вероятности попадания в легкие [7].

Критерии отбора добровольцев. Отбор добровольцев для включения в КИ проводился на базе 16 медицинских учреждений Российской Федерации в соответствии с одобренными критериями отбора пациентов.

Критерии включения добровольцев в КИ:

- мужчины и женщины в возрасте от 18 до 60 лет;
- письменное информированное согласие;
- отсутствие значимых отклонений по данным лабораторного, физикального обследования, измерения показателей жизненно важных функций, результатам электрокардиографии;
- индекс массы тела (ИМТ) $18,5 \leq \text{ИМТ} \leq 29,9$ кг/м²;
- согласие на применение эффективных методов контрацепции в ходе всего периода участия в КИ;
- отсутствие острых инфекционных и неинфекционных заболеваний, обострения хро-

⁸ Государственный реестр лекарственных средств. Реестр разрешенных клинических исследований. <https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CISStatementGUID=f6524838-2077-4b6d-b9aa-168a0aee6596&CIPermGUID=b52f67bb-11eb-41db-aaff-0cb8cc1ced61>

⁹ Integrated addendum to ICH E6(R1): Guideline for good clinical practice E6(R2). https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf

¹⁰ WMA Declaration of Helsinki – ethical principles for medical research involving human subjects. <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>

¹¹ Государственный реестр лекарственных средств. Реестр разрешенных клинических исследований. <https://grls.rosminzdrav.ru/>

- нических заболеваний в момент вакцинации и за 14 дней до вакцинации;
- отрицательный тест мочи на запрещенные препараты;
 - отрицательный тест на содержание алкоголя в выдыхаемом воздухе;
 - отсутствие злокачественных новообразований любого характера и локализации.
- Критерии не включения добровольцев в КИ:
- участие добровольца в любом другом исследовании за последние 90 дней (с момента применения исследуемого препарата);
 - любая вакцинация за последние 30 дней;
 - применение любой вакцины для профилактики COVID-19 за последние 6 мес. до введения исследуемых препаратов;
 - наличие в анамнезе заболевания COVID-19 за последние 6 мес. до введения исследуемых препаратов;
 - положительный результат исследования на SARS-CoV-2 методом ПЦР (на этапе скрининга);
 - положительные результаты тестов на выявление антител IgM к SARS-CoV-2;
 - уровень антител IgG к SARS-CoV-2 более 100 BAU/мл;
 - контакт добровольца с заболевшими COVID-19 в течение последних 14 дней;
 - применение стероидных препаратов (кроме гормональных контрацептивных препаратов), иммуноглобулинов и/или других препаратов крови, не завершившееся за 30 дней до рандомизации;
 - затруднение носового дыхания (включая причины анатомического/структурного характера, острый или хронический риносинусит или иные причины);
 - регулярное интраназальное использование топических сосудосуживающих препаратов;
 - регулярное в прошлом или текущее использование наркотических препаратов;
 - прием иммуносупрессивных препаратов, завершившийся менее чем за 3 мес. до рандомизации;
 - положительный тест на беременность по результатам исследования крови или мочи (для женщин детородного возраста) или кормление грудью;
 - положительные тесты на ВИЧ, гепатиты В и С или подтвержденная информация о заболевании из анамнеза;
 - обострение аллергических заболеваний на момент вакцинации или отягощенный аллергологический анамнез (анафилактический

шок, отек Квинке, полиморфная экссудативная экзема, атопия, сывороточная болезнь в анамнезе, гиперчувствительность или аллергические реакции на введение иммунобиологических препаратов, известные аллергические реакции на компоненты препарата и др.);

- систолическое артериальное давление (АД) менее 100 мм рт. ст. или выше 139 мм рт. ст.; диастолическое АД менее 60 мм рт. ст. или выше 90 мм рт. ст.; частота сердечных сокращений (ЧСС) менее 60 уд/мин или более 100 уд/мин;
- аутоиммунные заболевания в анамнезе у самого добровольца и у родственников 1–2 степени родства;
- прием алкоголя, превышающий уровень низкого риска: не более 20 г чистого алкоголя в день, не более 5 дней в неделю, прием алкоголя в течение 48 ч до введения исследуемого препарата;
- госпитализация и/или хирургическое вмешательство в период участия в исследовании, а также за 4 недели до предполагаемой даты введения препарата;
- наличие сопутствующего заболевания, которое может оказывать влияние на оценку результатов исследования или, по мнению исследователя, может быть противопоказанием к участию в исследовании.

Рандомизация и маскировка. После подтверждения критериев отбора все добровольцы были распределены методом блоковой рандомизации (блоки переменного размера 4 или 6) с использованием интерактивной интернет-системы рандомизации (interactive web response system, IWRS)¹² в соотношении 1:1 в две группы: группа 1 получала ИнВ путем интраназального введения и плацебо путем внутримышечной инъекции; группа 2 получала ВмВ внутримышечно и плацебо интраназально. В ходе двойного слепого исследования участники получали препарат/плацебо как интраназально, так и внутримышечно. Препараты и плацебо внешне неотличимы по упаковке, этикетке и содержанию. Данные о групповом распределении были замаскированы для исследователей и добровольцев. В соответствии с протоколом исследования снятие ослепления данных проведено с целью подготовки промежуточного отчета в минимальном объеме, достаточном и необходимом для проведения анализа данных.

Оценка безопасности исследуемых препаратов. Обследование добровольцев с целью изучения безопасности препаратов в рамках

¹² <https://en.ennov.com/solutions/clinical/clinical-data-management/>

промежуточного анализа включало физикальный осмотр, оценку жизненно важных показателей (АД, ЧСС, частота дыхательных движений, температура тела), общий анализ крови (гемоглобин, эритроциты, тромбоциты, лейкоциты и лейкоцитарная формула), биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, общий белок, общий билирубин, общий холестерин, лактатдегидрогеназа, щелочная фосфатаза, глюкоза, креатинин, скорость клубочковой фильтрации), общий анализ мочи (белок, глюкоза), протромбин по Квику и ЭКГ в 12 отведениях.

После начала введения исследуемого препарата любые неблагоприятные изменения в состоянии здоровья добровольцев, которым введен лекарственный препарат, независимо от причинно-следственной связи с его применением, были зарегистрированы в качестве нежелательных явлений (НЯ). Для оценки значимости ряда лабораторных показателей был использован алгоритм, предложенный С.В. Фитилевым с соавт. [8], в остальных случаях использовались клинические рекомендации и рутинные подходы. Регистрация НЯ проводилась до момента завершения участия добровольца в КИ. Классификация НЯ осуществлялась по следующим параметрам: серьезность, степень тяжести, причинно-следственная связь с исследуемой терапией, исход и предпринятые меры. Серьезность события определялась в соответствии со стандартными подходами¹³. В случае развития серьезных НЯ или беременности добровольца (или партнерши добровольца) исследователь должен был сообщить спонсору исследования в течение 24 ч необходимую информацию по форме, утвержденной для данного исследования. Степень тяжести НЯ оценивалась по 5-степенной шкале в соответствии с алгоритмом, основанным на требованиях Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA)¹⁴ и Общих терминологических критериях нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) версии 5.0¹⁵.

На основании имеющихся клинико-лабораторных данных и доступных сведений литературы по исследуемым препаратам проводилось определение уровня причинно-следственной связи НЯ с исследуемой терапией (нет связи, сомнительная, возможная, вероятная, определенная). Нежелательной реакцией (НР) считалась любая непреднамеренная неблагоприятная реакция организма, связанная с применением исследуемого препарата, предполагающая наличие, как минимум, возможной взаимосвязи с применением подозреваемого лекарственного препарата (исследуемого препарата).

Исходы НЯ включали: не разрешилось, выздоровление/разрешение, в процессе выздоровления/разрешения, выздоровление/разрешение с последствиями, летальный исход, неизвестный. НЯ могло купироваться самостоятельно, или для купирования НЯ применялись медикаментозные или иные методы лечения.

Все клинико-лабораторные данные были собраны с использованием платформы для электронного сбора данных (electronic data capture, EDC)¹⁶.

В рамках изучения безопасности препаратов была оценена частота развития НЯ и серьезных нежелательных явлений (СНЯ) по данным субъективных жалоб, физикального осмотра, оценки параметров жизненно важных функций, результатов лабораторных и инструментальных исследований¹⁷.

Статистическая обработка данных

Все сравнения групп добровольцев по частоте НЯ/НР проводились с помощью двусторонних критериев. При сравнении исходных характеристик добровольцев использовался *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок или критерий Манна–Уитни в зависимости от вида распределения добровольцев по значениям этих переменных. Для сравнений групп добровольцев по полу использовался критерий χ^2 . Для проведения статистического анализа было использовано программное обеспечение для статистических расчетов R версии 4.1.218.

¹³ ICH harmonised tripartite guideline. Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting E2A. https://database.ich.org/sites/default/files/E2A_Guideline.pdf

¹⁴ Toxicity grading scale for healthy adult and adolescent volunteers enrolled in preventive vaccine clinical trials. Guidance for industry. FDA; 2007. <https://www.fda.gov/media/73679/download>

¹⁵ Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). Version 5.0. U.S. department of health and human services; 2017. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf

¹⁶ <https://en.enov.com/solutions/clinical/clinical-data-management/>

¹⁷ Государственный реестр лекарственных средств. Реестр разрешенных клинических исследований. <https://grls.rosminzdrav.ru/>

¹⁸ <https://www.R-project.org/>

Так как исходные характеристики, исследованные в рамках промежуточного анализа, будут повторно анализироваться и сравниваться между группами в рамках окончательного анализа всего объема данных за период от процедуры скрининга до дня 42, все сравнения между добровольцами в группах по препаратам корректировались поправками на множественные сравнения. При сравнении добровольцев по исходным характеристикам в группах по препаратам нулевая гипотеза об отсутствии различий между группами отвергалась и принималась альтернативная гипотеза о наличии различий между группами при уровне $p < 0,000001$.

Данные по НЯ/НР описаны с помощью абсолютного числа наблюдений за добровольцами с НЯ/НР и долей в процентах с агрегацией предпочтительных терминов (preferred term, PT) по классам систем органов (system organ class, SOC) в соответствии с медицинским словарем регуляторной деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) версии 25.0¹⁹. Сравнения между группами по числу добровольцев с НЯ/НР, а также по частоте исходов НЯ и предпринятых мер проводились с помощью точного критерия Фишера; нулевая гипотеза об отсутствии различий между группами отвергалась и принималась альтернативная гипотеза о наличии различий между группами при уровне $p < 0,05$.

Сравнения между группами по числу добровольцев с НЯ/НР в пределах отдельных SOC/PT, а также сравнения частот НР с данными исследований других вакцин проводились с помощью z-теста для пропорций; нулевая гипотеза об отсутствии различий между группами отвергалась и принималась альтернативная гипотеза о наличии различий между группами при уровне $p < 0,05$.

Сбор данных проводился исследователями с верификацией данных персоналом спонсора с использованием программного обеспечения ENNOV CLINICAL S.A.S. (Франция)²⁰. Статистический и медицинский анализы данных, а также подготовка промежуточного отчета об исследовании были выполнены спонсором.

Результаты

На момент проведения промежуточного анализа КИ был проведен скрининг 703 добровольцев, 138 из которых (19,6%) соответствовали всем критериям отбора и были рандомизированы в две группы вакцинопрофилактики. Один

из рандомизированных добровольцев отозвал информированное согласие до введения компонента I вакцины, что было расценено как ошибка рандомизации. Полную анализируемую совокупность (full analysis set, FAS) и популяцию безопасности, включающую всех добровольцев, получивших как минимум один компонент вакцины, составили 137 добровольцев (рис. 1).

Добровольцы в сравниваемых группах не отличались между собой по исходным характеристикам (полученные для всех показателей уровня p больше уровня, заданного для сравнения между группами по демографическим и исходным характеристикам на промежуточном этапе – $p < 0,000001$) (табл. 1).

В ходе исследования 137 добровольцев двух групп исследования получили, по крайней мере, компонент I и 132 добровольца получили компонент I и компонент II (через 21 день после компонента I) исследуемого препарата ИнВ или препарата сравнения ВмВ. Режим дозирования был одинаков в двух группах для всех участников КИ. Препараты вводились строго в рекомендованных дозах.

Зарегистрированные нежелательные явления

Всего в исследовании было выявлено 219 эпизодов НЯ, развившихся у 83 из 137 участников КИ (60,58%), которые равномерно распределились по исследуемым группам. В анализируемый период НЯ были зарегистрированы у 42 из 68 (61,8%) добровольцев в группе с применением препарата ИнВ и у 41 из 69 (59,4%) – в группе с применением препарата ВмВ ($p = 0,92$).

Наиболее часто ($\geq 10\%$) нежелательные явления регистрировались в следующих классах систем органов (SOC) согласно классификации MedDRA: в группе добровольцев, получивших ИнВ, это были отклонения лабораторных и инструментальных данных (30,9%), общие нарушения и реакции в месте введения (16,2%), нарушения со стороны нервной системы (13,2%), инфекции и инвазии (13,2%), нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения (11,8%), а для группы добровольцев, получивших ВмВ, – общие нарушения и реакции в месте введения (37,7%), отклонения лабораторных и инструментальных данных (15,9%), нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения (14,5%), инфекции и инвазии (14,5%), нарушения со стороны нервной системы (10,1%).

¹⁹ Medical dictionary for regulatory activities. <https://www.meddra.org/>

²⁰ <https://en.ennov.com/solutions/clinical/clinical-data-management/>

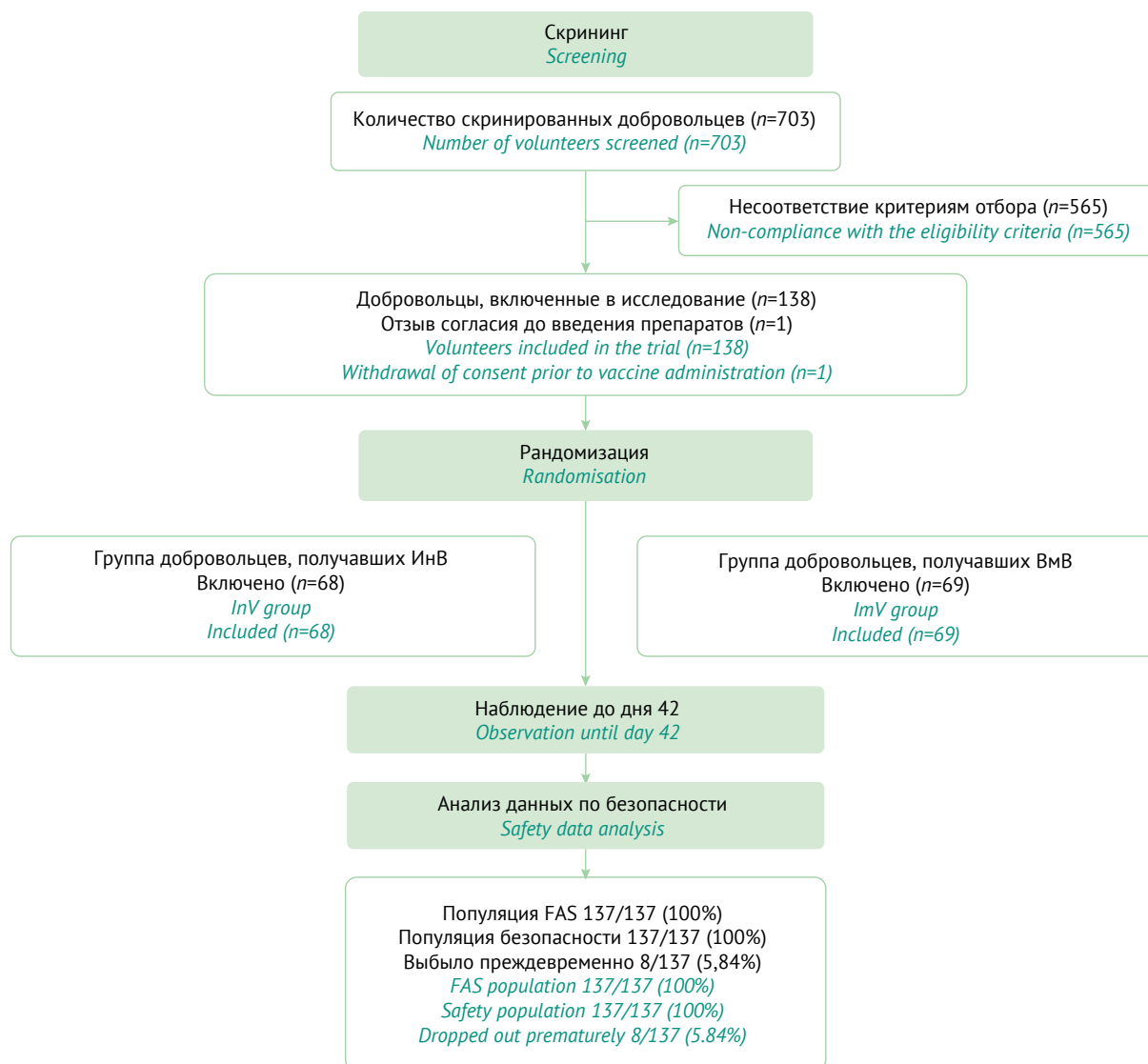


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 1. Схема клинического исследования и распределение добровольцев по группам. ИнВ — интраназальная вакцина; ВмВ — внутримышечная вакцина; FAS — full analysis set (полная анализируемая совокупность).

Fig. 1. Clinical trial design and assignment of volunteers to groups. InV, intranasal vaccine; ImV, intramuscular vaccine; FAS, full analysis set.

У большинства участников КИ — 60,3% в группе добровольцев, получивших ИнВ, и 60% в группе с применением ВмВ — были зарегистрированы НЯ 1 степени тяжести (легкие). Только одно из НЯ (пирексия) обладало максимальной степенью тяжести 3 в группе добровольцев, получивших ИнВ. Большинство НЯ разрешилось на момент окончания сбора данных для промежуточного анализа (82,6% НЯ в группе добровольцев, получивших ИнВ, и 89% НЯ в группе добровольцев, получивших ВмВ) (рис. 2). При этом с целью купирования неблагоприятных событий в 21,8 и 33,1% случаев на фоне применения ИнВ и ВмВ соответственно были применены медикаментозные

или иные способы медицинского вмешательства (рис. 3).

Зарегистрирован один эпизод беременности партнерши добровольца 1979 года рождения со спонтанным прерыванием в срок 11 недель. По мнению исследователей, исход беременности не был связан с исследуемой терапией. Случаев серьезных НЯ в период КИ не выявлено.

Зарегистрированные нежелательные реакции

Доля участников КИ с зарегистрированными НР в исследовании составила 47 из 137 (34,3%) с достоверным преобладанием событий в группе сравнения: 17 из 68 (25%) и 30 из 69 (43,5%)

в группах добровольцев, получивших ИнВ и ВмВ соответственно ($p=0,036$).

Наиболее часто НР в группах добровольцев, получивших ИнВ и ВмВ, наблюдались среди нарушений со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения (7,4 и 10,1% соответственно) и общих нарушений и реакций в месте введения (10,3 и 37,7% соответственно). Реже в группах участников КИ, получивших ИнВ и ВмВ, регистрировались НР среди отклонений лабораторных и инструментальных данных (5,9 и 0%), при нарушениях со стороны нервной системы (2,9 и 4,4%), со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани (1,5 и 2,9%), при инфекциях и инвазиях (1,5 и 2,9%), желудочно-кишечных нарушениях (1,5 и 0%), нарушениях со стороны кожи и подкожной клетчатки (1,5 и 0%), нарушениях со стороны органа зрения (0 и 1,5% соответствен-

но) (рис. 4). При этом статистически значимые различия между группами отмечались только по числу добровольцев с НР из SOC «Общие нарушения и реакции в месте введения» согласно классификации MedDRA ($p<0,001$).

При сравнении долей НР по отдельным предпочтительным терминам (preferred terms, PT) согласно классификации MedDRA различий между группами по большей части выявлено не было, за исключением боли в месте инъекции (1,5% в группе добровольцев, получивших ИнВ, и 17,4% в группе с применением ВмВ ($p=0,004$)).

Были выявлены ожидаемые различия по доле участников КИ с НР, связанных с особенностями способа применения препаратов исследуемой терапии. Так, боль, отек или эритема в месте инъекции чаще регистрировались в группе участников исследования, получивших ВмВ (23,2% против 1,5% в группе добровольцев, получивших

Таблица 1. Исходные характеристики добровольцев
Table 1. Baseline characteristics of volunteers

Параметр <i>Parameter</i>	Группа добровольцев, получивших ИнВ <i>InV group</i> (<i>n</i> =68)	Группа добровольцев, получивших ВмВ <i>ImV group</i> (<i>n</i> =69)	Уровень <i>p</i> / критерий <i>p-level /</i> <i>criterion</i>
Женщины, <i>n</i> (%) <i>Female, n (%)</i>	31 (45,6)	31 (44,9)	1 / χ^2
Мужчины, <i>n</i> (%) <i>Male, n (%)</i>	37 (54,4)	38 (55,1)	1 / χ^2
Возраст, лет Среднее (СО) <i>Age, years</i> <i>Mean (SD)</i>	34,43 (8,99)	36,25 (9,18)	0,24 / <i>t</i> -критерий Стьюдента <i>Student's t-test</i>
Систолическое АД, мм рт. ст. Медиана (IQR) <i>Systolic BP, mm Hg</i> <i>Median (IQR)</i>	118 (110,00;124,25)	120 (112;125)	0,31 / критерий Манна–Уитни <i>Mann-Whitney criterion</i>
Диастолическое АД, мм рт. ст. Медиана (IQR) <i>Diastolic BP, mm Hg</i> <i>Median (IQR)</i>	75 (70;80)	75 (68;80)	0,38 / критерий Манна–Уитни <i>Mann-Whitney criterion</i>
Частота сердечных сокращений Медиана (IQR) <i>Heart rate</i> <i>Median (IQR)</i>	71,5 (67,00;79,25)	69 (68;76)	0,14 / критерий Манна–Уитни <i>Mann-Whitney criterion</i>
Частота дыхательных движений Медиана (IQR) <i>Respiratory rate</i> <i>Median (IQR)</i>	16 (16;17)	16 (16;17)	0,8 / критерий Манна–Уитни <i>Mann-Whitney criterion</i>
Температура тела Медиана (IQR) <i>Body temperature</i> <i>Median (IQR)</i>	36,5 (36,4;36,6)	36,5 (36,4;36,6)	0,94 / критерий Манна–Уитни <i>Mann-Whitney criterion</i>

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

Примечание. СО — стандартное отклонение; IQR — межквартильный размах; АД — артериальное давление.
Note. SD, standard deviation; IQR, interquartile range; BP, blood pressure.

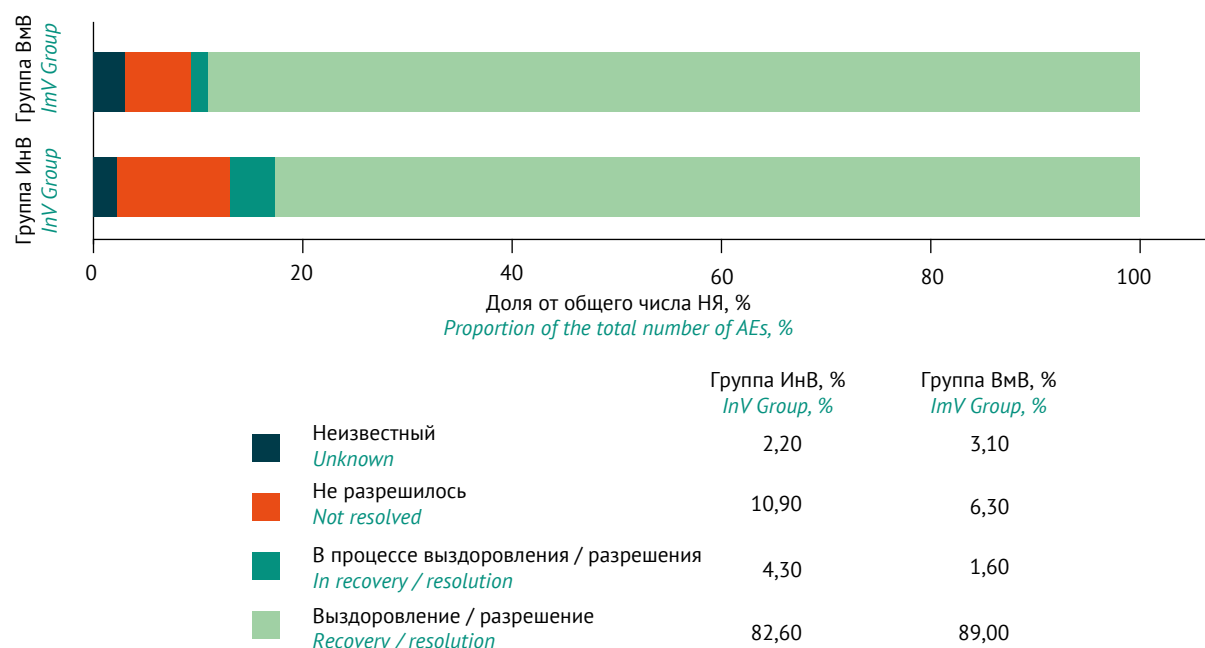


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 2. Исходы нежелательных явлений (НЯ), зарегистрированных в анализируемый период, после введения добровольцам исследуемых препаратов: интраназальной вакцины (группа ИнВ) и внутримышечной вакцины (группа ВмВ). Популяция безопасности ($n=137$). Результаты представлены в виде доли от общего числа НЯ в популяции безопасности.

Fig. 2. Outcomes of the adverse events (AEs) registered in volunteers during the analysed period after administration of the intranasal vaccine (InV group) and the intramuscular vaccine (ImV group). Safety population ($n=137$). The results are presented as a proportion of the total number of AEs in the safety population.

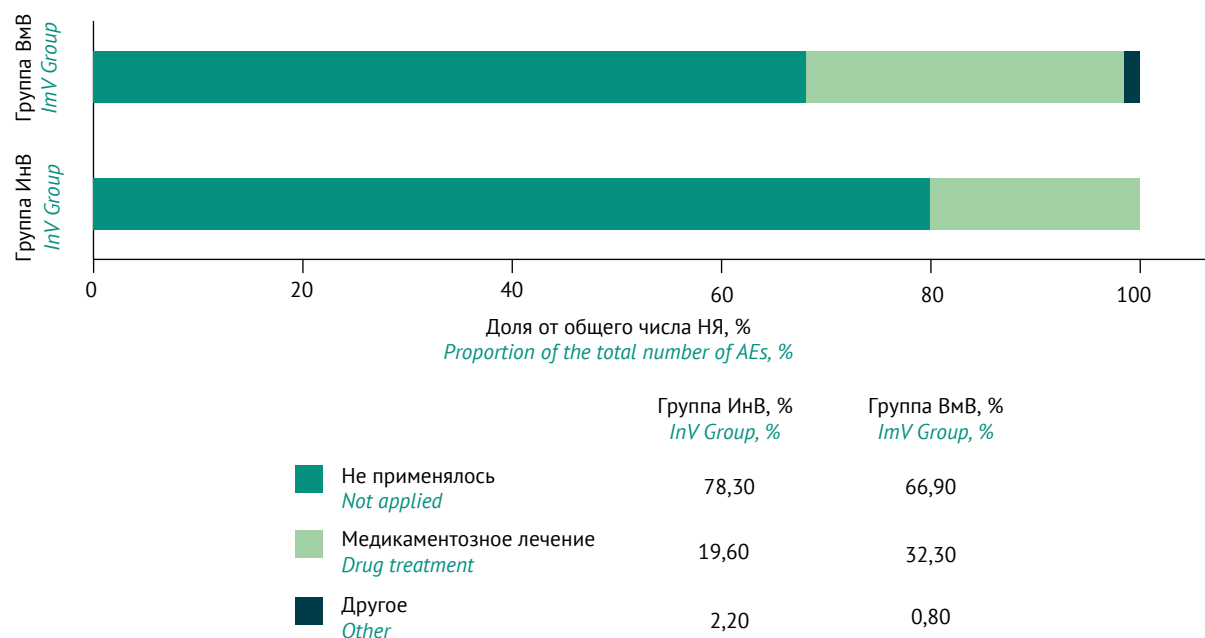


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 3. Меры, предпринятые в связи с нежелательными явлениями (НЯ), зарегистрированными у добровольцев в анализируемый период в группах с введением исследуемых вакцин: интраназальной вакцины (группа ИнВ) и внутримышечной вакцины (группа ВмВ). Популяция безопасности ($n=137$). Результаты представлены в виде доли от общего числа НЯ в популяции безопасности.

Fig. 3. Measures taken for the adverse events (AEs) registered in volunteers during the analysed period after administration of the intranasal vaccine (InV group) and the intramuscular vaccine (ImV group). Safety population ($n=137$). The results are presented as a proportion of the total number of AEs in the safety population.

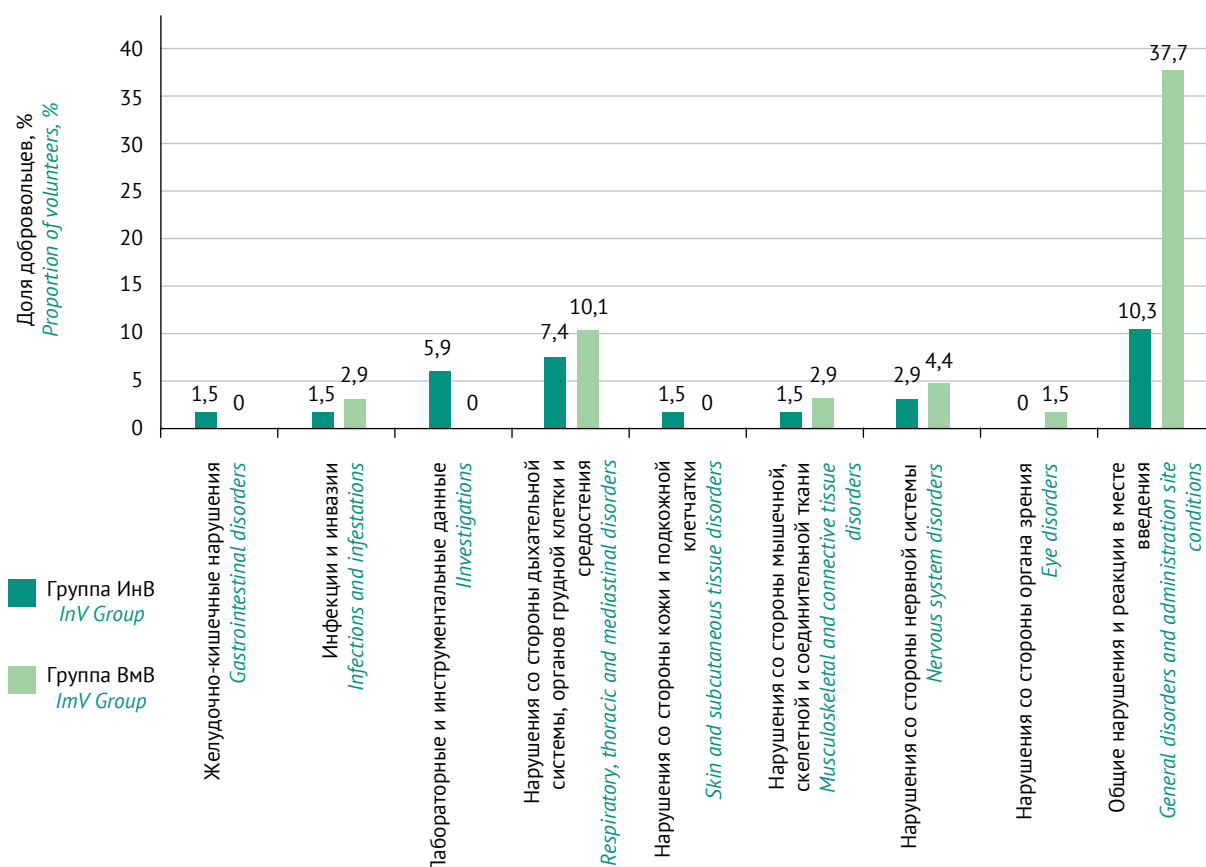


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 4. Доля добровольцев с зарегистрированными нежелательными реакциями (НР) по классам систем органов (SOC, согласно классификации MedDRA) на фоне применения исследуемых вакцин: интраназальной вакцины (группа ИнВ) и внутримышечной вакцины (группа ВмВ). Ось абсцисс — классы систем органов. В группе добровольцев, получавших ИнВ, нарушения со стороны органа зрения выявлены не были. В группе добровольцев, получавших ВмВ, нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки, отклонения в лабораторных и инструментальных данных отсутствовали.

Fig. 4. Proportion of volunteers with adverse drug reactions (ADRs) registered after administration of the intranasal vaccine (InV group) and the intramuscular vaccine (ImV group) by system organ class (SOC) according to MedDRA classification. The X-axis shows organ system classes. The InV group had no eye disorders; the ImV group developed no skin and subcutaneous tissue disorders and no ADRs in the Investigations SOC.

ИнВ, $p < 0,001$). В это же время заложенность носа, ринорея, чихание, сухость слизистых оболочек дыхательных путей и иные нарушения со стороны слизистой оболочки носа составили 8,8 и 5,8% в группах добровольцев, получивших ИнВ и ВмВ, и были сопоставимы, что можно объяснить воздействием идентичного буферного раствора для препарата и плацебо на слизистую оболочку носа (рис. 5).

Среди НР, обуславливающих хорошо описанную системную реакцию на проведение иммунопрофилактики, были зарегистрированы миалгия, головная боль, астения, гипертермия, гриппоподобное заболевание и пирексия, которые реже встречались в группе участников исследования, получивших ИнВ: 11,8% против

26,0% человек в группе добровольцев, получивших ВмВ ($p = 0,002$).

Обсуждение

В последнее время в научном сообществе высказывалось мнение, что вакцины, вводимые внутримышечно, обеспечивая хорошую защиту от тяжелого течения COVID-19, недостаточно влияют на цепочку передачи инфекции, особенно в случае новых вариантов вируса SARS-CoV-2, таких как вариант «омикрон». Интраназальные вакцины потенциально способны обеспечить прерывание передачи инфекции и, как ожидается, формируют барьерный иммунитет слизистой оболочки верхних дыхательных путей, помимо системного гуморального и клеточного [9].

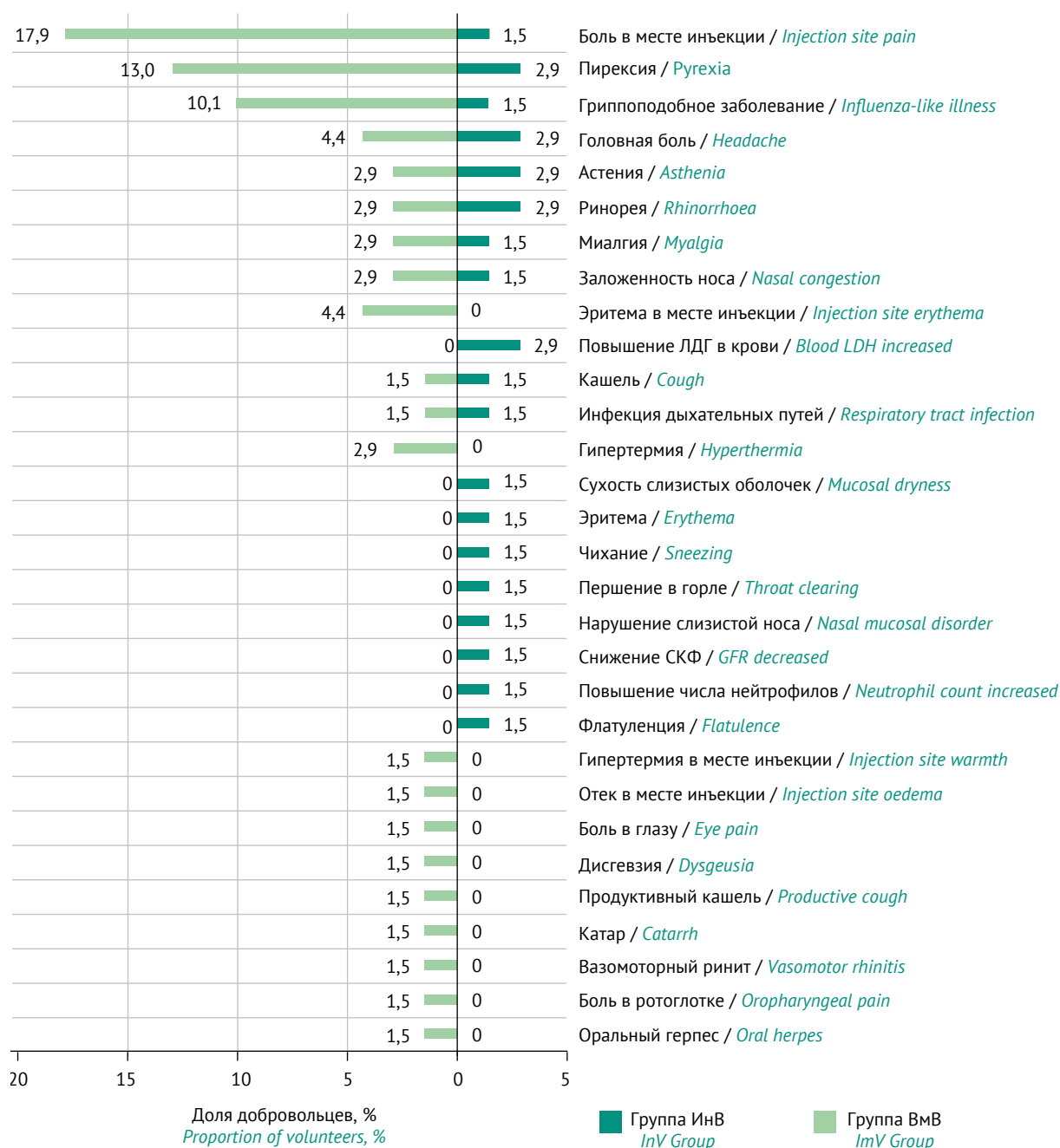


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 5. Доля добровольцев с зарегистрированными нежелательными реакциями (НР) по предпочтительным терминам (РТ, согласно классификации MedDRA) на фоне применения исследуемых вакцин: интраназальной вакцины (группа ИнВ) и внутримышечной вакцины (группа ВМВ). Ось ординат — НР; ось абсцисс — доля добровольцев в группе (%).

Fig. 5. Proportion of volunteers with adverse drug reactions (ADRs) registered after administration of the intranasal vaccine (InV group) and the intramuscular vaccine (ImV group) by preferred terms (PT) according to MedDRA classification. Y-axis shows ADRs; X-axis shows the proportion of volunteers in the group (%).

Полученные в ходе КИ VCI-COV-III²¹ результаты, в целом соответствуют данным инструкции по медицинскому применению и результатам КИ III фазы препарата ВМВ (Гам-КОВИД-Вак),

по данным которых чаще возникают кратковременные общие (непродолжительный гриппоподобный синдром, характеризующийся ознобом, повышением температуры тела, артралгией, ми-

²¹ Государственный реестр лекарственных средств. Реестр разрешенных клинических исследований. <https://grls.rosminzdrav.ru/>

алгией, астенией, общим недомоганием, головной болью) и местные (болезненность в месте инъекции, гиперемия, отечность) НР²² [10]. Некоторое отличие по числу системных реакций в группе интраназальной иммунизации, вероятно, связано с меньшим системным иммуногенным воздействием интраназальной вакцины, а меньшее число реакций в месте инъекции препарата сравнения компенсируется большей частотой различных реакций со стороны слизистой оболочки носа. Данные различия отчасти подтверждаются тем, что, несмотря на наличие высоких и достаточных для защиты титров вируснейтрализующих (ВНА) антител в сыворотке крови, выявленных при оценке иммуногенности в рамках VCI-COV-III, среднее геометрическое значение ВНА в группе добровольцев, получивших ИнВ, значительно ниже, чем в группе участников исследования, получивших ВмВ, — 243,85 (3,33) и 526,5 (3,76) соответственно²³.

Опубликованные данные КИ безопасности и иммуногенности однокомпонентной вакцины Ad5-nCoV (CanSino Biologics, Китай), вводимой аэрозольно (через ротовую полость) с помощью небулайзера в двух дозах, показали наличие НР у 19% добровольцев при введении в низкой дозе и у 24% участников исследования при введении в высокой дозе, что соответствует частоте регистрации НР в группе добровольцев, получивших ИнВ ($p=0,37$ и $p=0,96$ соответственно). Наиболее распространенными НР в группе получивших препарат в низкой дозе являлись утомляемость (у 13% добровольцев), головная боль (8%) и лихорадка (6%). В числе НР, развившихся в группе добровольцев, получивших ИнВ, отсутствовали утомляемость и лихорадка; доля участников исследования с головной болью статистически значимо не отличалась от таковой в исследовании вакцины Ad5-nCoV (2,9% против 8%, $p=0,29$). Было отмечено наличие местных реакций на введение вакцины Ad5-nCoV в виде сухости во рту (4%) и отека глотки (4%),

что патогенетически соответствует назальным симптомам (заложенность носа (1,5%), ринорея (2,9%), чихание (1,5%), сухость слизистых оболочек дыхательных путей (1,5%) и иные нарушения со стороны слизистой оболочки носа (1,5%) и першение в горле (1,5%), зарегистрированным на фоне применения ИнВ [11]. В то же время наиболее распространенными НР в ходе КИ интраназальной вакцины ChAdOx1 (AstraZeneca, Великобритания) были боль в горле (52%), выделения из носа (45%), головная боль (48%) и утомляемость (48%) [12].

Для объективности следует отметить, что в указанных КИ ранних фаз информация о НР регистрировалась по данным активного опроса, с применением наводящих вопросов, что отличается от практики регистрации НР по мере поступления жалоб и данных обследования в настоящем исследовании III фазы.

Заключение

В ходе клинического исследования показан высокий уровень безопасности интраназальной вакцинации исследуемым препаратом интраназальной вакцины (Салнавак) с некоторым отличием профиля нежелательных реакций от наблюдаемого при применении внутримышечной формы вакцины (Гам-КОВИД-Вак). В группе с введением исследуемой интраназальной вакцины были зарегистрированы кратковременные общие и местные нежелательные реакции, характерные для вакцин, применяемых с целью профилактики коронавирусной инфекции. Частота и характер отмечаемых нежелательных реакций в целом соответствуют таковым при применении иных мукозальных вакцин. Требуется дальнейшее проведение клинического исследования с целью получения сравнительной информации о безопасности исследуемых режимов вакцинопрофилактики и оценкой отношения ожидаемой пользы к возможному риску.

Литература/References

1. Солдатов АА, Горенков ДВ, Меркулов ВА, Бондарев ВП. Особенности и проблемы регистрации и применения препаратов для профилактики COVID-19 в период пандемии. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2022;22(4):361–81.
Soldatov AA, Gorenkov DV, Merkulov VA, Bondarev VP. Aspects and issues of marketing authorisation and use of medicinal products for COVID-19 prevention during the pandemic. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2022;22(4):361–81 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2022-22-4-361-381>
2. Almeida AJ, Alpar HO. Nasal delivery of vaccines. *J Drug Target*. 1996;3(6):455–67.

²² Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гам-КОВИД-Вак. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e0733ef9-3857-441e-b1cc-4423e5bbe329

²³ Государственный реестр лекарственных средств. Реестр разрешенных клинических исследований. <https://grls.rosminzdrav.ru/>

- <https://doi.org/10.3109/10611869609015965>
3. Boyaka PN, Tafaro A, Fischer R, Leppla SH, Fujishashi K, McGhee JR. Effective mucosal immunity to anthrax: neutralizing antibodies and Th cell responses following nasal immunization with protective antigen. *J Immunol.* 2003;170(11):5636–43. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.170.11.5636>
 4. Kenigsberg TA, Hause AM, McNeil MM, Nelson JC, Shoup JA, Goddard K, et al. Dashboard development for near real-time visualization of COVID-19 vaccine safety surveillance data in the Vaccine Safety Data-link. *Vaccine.* 2022;40(22):3064–71. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.04.010>
 5. Dermody TS, DiMaio D, Enquist LW. Vaccine safety, efficacy, and trust take time. *Annu Rev Virol.* 2021;8(1):iii–iv. <https://doi.org/10.1146/annurev-vi-08-102220-100001>
 6. Ramvikas M, Arumugam M, Chakrabarti SR, Jagannathan KS. Nasal vaccine delivery. *Micro and Nanotechnology in Vaccine Development.* 2017;279–301. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-39981-4.00015-4>
 7. Morawska L, Buonanno G, Mikszewski A, Stabile L. The physics of respiratory particle generation, fate in the air, and inhalation. *Nat Rev Phys.* 2022;4:723–34. <https://doi.org/10.1038/s42254-022-00506-7>
 8. Фитилев СБ, Возжаев АВ, Шкребнева ИИ, Ключев ДА, Вдовина АА, Мясникова ЛА. Значение референтных интервалов лабораторных показателей при проведении клинических исследований ранних фаз с участием здоровых добровольцев. *Качественная клиническая практика.* 2018;(2):64–72. <https://doi.org/10.3109/10611869609015965>
 9. Fraser R, Orta-Resendis A, Mazein A, Dockrell DH. Upper respiratory tract mucosal immunity for SARS-CoV-2 vaccines. *Trends Mol Med.* 2023;29(4):255–67. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2023.01.003>
 10. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet.* 2021;397(10275):671–81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8)
 11. Li JX, Wu SP, Guo XL, Tang R, Huang BY, Chen XQ, et al. Safety and immunogenicity of heterologous boost immunisation with an orally administered aerosolised Ad5-nCoV after two-dose priming with an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in Chinese adults: a randomised, open-label, single-centre trial. *Lancet Respir Med.* 2022;10(8):739–48. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00087-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00087-X)
 12. Madhavan M, Ritchie AJ, Aboagye J, Jenkin D, Provstgaard-Morys S, Tarbet I, et al. Tolerability and immunogenicity of an intranasally-administered adenovirus-vectored COVID-19 vaccine: An open-label partially-randomised ascending dose phase I trial. *eBioMedicine.* 2022;85:104298. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104298>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: **Е.В. Зуев** — разработка концепции, планирование и дизайн исследования, анализ или интерпретация результатов исследования, написание текста рукописи; **О.Л. Евдокимова** — организация производства и маркировки препарата, выбор средства доставки; **О.А. Маркова** — научное консультирование и руководство, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; **И.А. Короткевич** — статистическая обработка данных; **Т.В. Григорьева** — организация работы врачей, набора пациентов, операционное управление исследованием; **Р.А. Хамитов** — общее руководство исследованием, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации. Все авторы имели доступ к данным клинического исследования и одобрили окончательный вариант настоящей рукописи.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен Минздравом России (разрешение на проведение клинического исследования № 869 от 20.12.2021), Советом по этике Минздрава России (выписка из протокола № 295 заседания Совета по этике от 07.12.2021) и независимыми локальными этическими комитетами клинических центров. Исследование проводилось в соответствии с Правилами надлежащей клинической практики, требованиями

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. **E.V. Zuev** conceptualised, planned, and designed the study, analysed and interpreted the study results, and drafted the manuscript. **O.L. Evdokimova** organised the production and labelling of a medicinal product and selected the drug delivery method. **O.A. Markova** provided scientific advice and guidance, approved the final version of the manuscript for publication. **I.A. Korotkevich** conducted statistical analysis of data. **T.V. Grigorieva** coordinated the work of doctors and the recruitment of patients, provided operational management of the study. **R.A. Khamitov** provided general management of the study, approved the final version of the manuscript for publication. All the authors had access to the clinical trial data and the manuscript and approved the final version of the manuscript for publication.

Ethics approval. The study was approved by the Russian Ministry of Health (clinical trial authorisation No. 869 dated December 20, 2021), the Ethics Council of the Ministry of Health (meeting minutes No. 295 dated December 7, 2021), and the independent local ethics committees of the clinical centers involved. The study has been carried out according to the requirements of Good Clinical Practice and the Declaration of Helsinki of the World Medical Organisation. The Sponsor guarantees

Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Спонсор гарантирует, что публикация соответствует протоколу и другим документам исследования.

Согласие пациентов. Получено информированное добровольное согласие участников исследования на обработку персональных данных и их использование с научной и образовательной целью, в том числе на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

Благодарности. Исследование выполнено в сотрудничестве с исследователями: С.Б. Фитилев, А.С. Андреева, В.А. Дедкова, В.В. Евдокимов, С.А. Зенохов, А.М. Сергеев, Н.А. Еремина, А.С. Агафьина, И.И. Исакова, Т.Е. Морозова, Е.Н. Медуницына, А.Н. Грацианская.

that the publication corresponds to the protocol and other study documents.

Informed consent. The patients gave informed consent for the processing of their protected personal and health information, as well as for its use and anonymised publication for scientific and educational purposes.

Acknowledgements. The study was carried out in cooperation with investigators: S.B. Fitilev, A.S. Andreeva, V.A. Dedkova, V.V. Evdokimov, S.A. Zenokhov, A.M. Sergeenko, N.A. Eremina, A.S. Agafina, I.I. Isakova, T.E. Morozova, E.N. Medunitsyna, and A.N. Gratsianskaya.

Об авторах / Authors

Зуев Евгений Васильевич

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5519-8358>

evzuev@generium.ru

Евдокимова Ольга Львовна, канд. хим. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5347-3731>

evdokimova@ibcgenerium.ru

Маркова Оксана Анатольевна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1179-3881>

oamarkova@generium.ru

Короткевич Илья Александрович

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1872-419X>

iakortkevich@generium.ru

Григорьева Таисия Викторовна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8658-7142>

tvgrigorieva@generium.ru

Хамитов Равиль Авгатович, д-р мед. наук, проф.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1314-894X>

khamitov@ibcgenerium.ru

Evgeny V. Zuev

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5519-8358>

evzuev@generium.ru

Olga L. Evdokimova, Cand. Sci. (Chem.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5347-3731>

evdokimova@ibcgenerium.ru

Oksana A. Markova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1179-3881>

oamarkova@generium.ru

Ilya A. Korotkevich

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1872-419X>

iakortkevich@generium.ru

Taisiya V. Grigorieva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8658-7142>

tvgrigorieva@generium.ru

Ravil A. Khamitov, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1314-894X>

khamitov@ibcgenerium.ru

Поступила 10.03.2023

После доработки 06.07.2023

Принята к публикации 07.06.2023

Received 10 March 2023

Revised 6 July 2023

Accepted 7 June 2023