

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ



Оригинальное исследование
<https://doi.org/10.36233/0372-9311-661>



Исследование безопасности и иммуногенности вакцины для профилактики COVID-19 на основе вирусоподобных частиц в рамках I фазы клинических испытаний

Гребенникова Т.В.[✉], Зайкова О.Н., Плотников А.А., Костина Л.В., Чернорыж Я.Ю.,
Елисеева О.В., Латышев О.Е., Ларичев В.Ф., Федякина И.Т., Лосич М.А.,
Кириллов И.М., Филатов И.Е., Баландина М.В., Цибезов В.В., Юрлов К.И.,
Леснова Е.И., Кондратьева В.М., Козлова А.А., Баранец М.С., Гинцбург А.Л.

Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия

Аннотация

Введение. Одним из перспективных направлений в предупреждении распространения инфекций, в том числе COVID-19, является получение вакцин на основе вирусоподобных частиц (virus like particles, VLP). В НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи разработана вакцина на основе VLP против COVID-19.

Цель работы — оценить переносимость, безопасность и иммуногенность новой вакцины для профилактики COVID-19 на основе VLP в сравнении с плацебо на протяжении 21 сут после двукратного внутримышечного введения в рамках I фазы клинических испытаний.

Материалы и методы. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование переносимости, безопасности, и иммуногенности вакцины для профилактики COVID-19 на основе VLP проводили с дозой введения препарата, содержащего 40 и 80 мкг антигена, плацебо — 0,9% NaCl. У 180 добровольцев в возрасте 18–55 лет отмечали наличие или отсутствие нежелательных явлений (НЯ) после вакцинации, оценивали показатели крови, напряжённость гуморального и клеточного иммунитета до и после вакцинации с помощью иммуноферментного анализа, реакции нейтрализации, реакции бласттрансформации лимфоцитов и проточной цитометрии.

Результаты. Анализ переносимости и безопасности новой вакцины против COVID-19 на основе VLP показал, что большинство НЯ регистрировались в течение первых 10 сут после вакцинации, преимущественно после 1-й вакцинации. В период с 11-х по 21-е сутки после вакцинации НЯ отмечались в единичных случаях. Летальных исходов, серьёзных и иных НЯ не зарегистрировано. Введение исследуемой вакцины добровольцам не оказало негативного влияния на основные жизненные показатели. Сравнительная характеристика показателей иммуногенности у добровольцев показала, что введение вакцины с содержанием антигена как 40, так и 80 мкг приводит к выраженному и достоверному росту уровня специфических иммуноглобулинов, вируснейтрализующих антител и активации клеточно-опосредованного иммунного ответа. В рамках I этапа клинических исследований доза 80 мкг была выбрана как оптимальная.

Заключение. Новая вакцина для профилактики COVID-19 на основе VLP с содержанием антигена 40 и 80 мкг при введении добровольцам внутримышечно не вызывает серьёзных НЯ и индуцирует напряжённый гуморальный и клеточный иммунный ответ.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, вирусоподобные частицы, вирусоподобные частицы

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен на заседании Совета по этике Департамента регулирования обращения лекарственных средств и медицинских изделий Министерства здравоохранения Российской Федерации (№ 310 от 31.05.2022).

Благодарность. Авторы статьи выражают благодарность за сотрудничество ООО «РИК-Фарма», ГБУЗ МО «Электростальская центральная городская больница», ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева» РАН.

Источник финансирования. Государственное задание Министерства здравоохранения Российской Федерации 121092400113-8 «Клинические испытания вакцины на основе VLP для профилактики COVID-19 (1–2 фазы)».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Гребенникова Т.В., Зайкова О.Н., Плотников А.А., Костина Л.В., Чернорыж Я.Ю., Елисеева О.В., Латышев О.Е., Ларичев В.Ф., Федякина И.Т., Лосич М.А., Кириллов И.М., Филатов И.Е., Баландина М.В., Цибезов В.В., Юрлов К.И., Леснова Е.И., Кондратьева В.М., Козлова А.А., Баранец М.С., Гинцбург А.Л. Исследование безопасности и иммуногенности вакцины для профилактики COVID-19 на основе вирусоподобных частиц в рамках I фазы клинических испытаний. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2025;102(2):135–149.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-661>

EDN: <https://www.elibrary.ru/LKOJHI>

Original Study Article

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-661>

A study of the safety and immunogenicity of a new vaccine for the prevention of COVID-19 based on virus-like particles in phase I clinical trials

Tatiana V. Grebennikova[✉], Olga N. Zaykova, Alexey A. Plotnikov, Lyudmila V. Kostina, Yana Yu. Chernoryzh, Olesia V. Eliseeva, Oleg E. Latyshev, Viktor F. Larichev, Irina T. Fedyakina, Milana A. Losich, Ilya M. Kirillov, Ilya E. Filatov, Marina V. Balandina, Valery V. Tsibezov, Kirill I. Yurlov, Ekaterina I. Lesnova, Valeria M. Kondratieva, Alina A. Kozlova, Marina S. Baranets, Aleksandr L. Gintsburg

National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. One of the more promising developments in preventing the spread of infections, including COVID-19, is the production of vaccines based on virus-like particles (VLP). Currently, in the National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russia has developed a VLP-based vaccine against COVID-19.

The aim of this study is to evaluate the tolerability, safety and immunogenicity of a new vaccine for the prevention of COVID-19 based on VLP compared with placebo for 21 days after two intramuscular injections in phase I clinical trials.

Materials and methods. A double-blind, placebo-controlled study of the tolerability, safety and immunogenicity of a vaccine for the prevention of COVID-19 based on VLP was conducted with a dose of the drug containing 40 and 80 micrograms of antigen, the placebo being 0.9% NaCl. The presence or absence of adverse events (AEs) after vaccination was noted in 180 volunteers aged 18 to 55 years; clinical and biochemical blood parameters, the intensity of humoral and cellular immunity before and after vaccination were assessed using enzyme immunoassay, neutralization reactions, lymphocyte blast transformation reactions and flow cytometry.

Results. An analysis of the tolerability and safety of the new COVID-19 VLP-vaccine showed that most adverse events were registered within the first 10 days after vaccination, mainly after the first vaccination. In the period from 11 to 21 days after vaccination, AEs were observed in isolated cases. No deaths, serious or other AEs have been reported. The administration of the studied vaccine to the volunteers had no negative effect on the basic vital signs. A comparative analysis of immunogenicity indicators in volunteers showed that the administration of a vaccine with both an antigen content of 40 µg and an antigen content of 80 µg leads to a pronounced and significant increase in the level of specific immunoglobulins, virus neutralizing antibodies and activation of a cell-mediated immune response. As part of the phase I clinical trials, a dose of 80 µg was selected as optimal.

Conclusion. It has been shown that a new vaccine for the prevention of COVID-19 based on VLP with an antigen content of 40 and 80 µg when administered intramuscularly to volunteers does not cause serious adverse events and induces a tense humoral and cellular immune response.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, virus-like particles, VLP

Ethics approval. The study was conducted with the voluntary informed consent of the patients. The study protocol was approved at a meeting of the Ethics Council of the Department of Regulation of the Circulation of Medicines and Medical Devices of the Ministry of Health of the Russian Federation (No. 310, dated 05.31.2022).

Acknowledgement. The authors of the article express their gratitude for the cooperation of RIC-Pharma, Elektrostal City Hospital, N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences

Funding source. State assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation 121092400113-8 «Clinical trials of a VLP-based vaccine for the prevention of COVID-19 (phases 1-2)».

Conflict of interests. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Grebennikova T.V., Zaykova O.N., Plotnikov A.A., Kostina L.V., Chernoryzh Ya.Yu., Eliseeva O.V., Latyshev O.E., Larichev V.F., Fedyakina I.T., Losich M.A., Kirillov I.M., Filatov I.E., Balandina M.V., Tsibezov V.V., Yurlov K.I., Lesnova E.I., Kondratieva V.M., Kozlova A.A., Baranets M.S., Gintsburg A.L. A study of the safety and immunogenicity of a new vaccine for the prevention of COVID-19 based on virus-like particles in phase I clinical trials. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2025;102(2):135–149.
DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-661>
EDN: <https://www.elibrary.ru/LKOJHI>

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции поставила перед службами здравоохранения всего мира серьёзные задачи по профилактике, терапии и диагностике данного заболевания. COVID-19 — тяжёлая острая респираторная инфекция, вызываемая вирусом SARS-CoV-2 (*Coronaviridae*, *Orthocoronavirinae*, *Betacoronavirus*, *Sarbecovirus*), характеризуется высокой летальностью, которая, по данным разных исследований, колеблется от 0,5 до 15% [1–3].

Первые случаи заболевания, обусловленного вирусом SARS-CoV-2, были зарегистрированы в декабре 2019 г. в Китае. Вирус достаточно быстро распространился на все континенты, и, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на декабрь 2021 г. в мире было зарегистрировано более 260 млн подтверждённых случаев заболевания COVID-19, в том числе 5,2 млн смертельных исходов¹.

Наиболее тяжёлые проявления коронавирусной инфекции — интерстициальная пневмония с нарушением дыхательной функции и полиорганная недостаточность, которые часто становились причиной смертельного исхода [4–6]. Длительность постинфекционного иммунитета до конца не изучена [7].

По данным Роспотребнадзора, на 12.05.2024 в мире выявлено около 785 млн случаев, наиболее неблагополучен Западно-Тихоокеанский регион. В России с 02.03.2020 по 05.05.2024 было зарегистрировано порядка 24 млн случаев заболевания в 85 субъектах². Несмотря на заявления ВОЗ, что COVID-19 перешёл в разряд сезонных инфекций и периодически вызывает вспышки заболевания наряду с гриппом и острыми респираторными вирусными заболеваниями, вирус SARS-CoV-2

продолжает инфицировать людей и уносить их жизни³.

Изменчивость SARS-CoV-2, а именно мутации в рецептор-связывающем домене (receptor binding domain, RBD) S-белка, привели к появлению в мире разнообразия вариантов вируса, из которых наиболее эпидемически значимы и вызывают озабоченность ВОЗ на данный момент Alpha (линия B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2) и Omicron (B.1.1.529) [8]. Появление новых вариантов вируса, в том числе имеющих пониженную чувствительность к вируснейтрализующим антителам и вакцинации уже имеющимися вакцинами, требует проведения регулярного молекулярно-генетического мониторинга SARS-CoV-2 и разработки новых высокоэффективных вакцин, способствующих формированию напряжённого и длительного иммунитета в отношении актуальных штаммов возбудителя коронавирусной инфекции [8].

Эффективная вакцина против COVID-19 должна быть безопасной, ареактогенной и индуцировать образование вируснейтрализующих антител в титрах, достаточных для предотвращения развития инфекционного процесса. Кроме того, вакцина должна способствовать формированию эффективного иммунного ответа при наименьшем количестве используемого антигена. Это снижает стоимость вакцины и делает её доступной [9].

В НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи разработана вакцина на основе вирусоподобных частиц (virus like particle, VLP) для профилактики COVID-19. VLP сформированы из 4 рекомбинантных структурных белков (S, M, E, N) и схожи по строению с вирионом SARS-CoV-2, но без вирусной РНК. Поверхностный S-белок (S-spike) SARS-CoV-2 является ответственным за связывание со специфическими рецепторами на поверхности чувствительных клеток. В составе вакцины используются частицы, содержащие S-белок с консенсусными мутациями кладов 19A, Delta и Omicron. Таким образом, предполагается, что после иммунизации в организме будут синтезироваться антитела к штаммам данных кладов.

Структурные шиповидный и мембранный белки претерпевают значительные мутационные изменения, в то время как белки оболочки и нуклеокапсида являются высококонсервативными, что

¹ WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. 11 March 2020. URL: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
WHO. COVID-19 Epidemiological Update. 06.11.2024. URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/covid-19-epi_update_173.pdf?sfvrsn=457952e6_4&download=true

² Эпидемиологическая обстановка и распространение COVID-19 в мире по состоянию на 8 мск от 12.05.2024 г. ФКУН РосНИПЧИ «Микроб». Федеральная служба по защите прав потребителей и благополучия человека. URL: <https://www.rospotrebnadzor.ru/12.05.2024%20г.%20Информация%20о%20случаях%20заболевания.docx>

³ Число подтвержденных случаев COVID-19, зарегистрированных в ВОЗ/WHO Coronavirus (COVID-19) dashboard. URL: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases>

указывает на дифференциальное давление отбора, которому подвергался SARS-CoV-2 в ходе эволюции. При этом вклад вирусных белков М, Е, N в формирование В- и Т-клеточного иммунитета не менее важен, что подтверждается разработкой вакцин на основе этих белков [10, 11]. Было показано, что разрабатываемая вакцина уже после 1-й иммунизации стимулирует Т-клеточный иммунный ответ у золотистых хомяков, который также обеспечивает защиту против различных штаммов SARS-CoV-2 [12].

Данные о доклинических испытаниях препарата были представлены в Министерство здравоохранения РФ. Получено разрешение на проведение клинических исследований от 16.02.2022 № 115.

Целью данной работы была оценка переносимости, безопасности и иммуногенности новой вакцины для профилактики COVID-19 на основе VLP в сравнении с плацебо на протяжении 21 сут после двукратного внутримышечного введения в рамках I фазы клинических испытаний.

Задачи исследования:

1. Оценить последовательно переносимость и безопасность вакцины с содержанием дозы антигена 40 и 80 мкг, вводимых внутримышечно на 10-е сутки после однократной вакцинации.
2. Оценить переносимость и безопасность вакцины с содержанием дозы антигена 40 и 80 мкг, вводимых внутримышечно на 21-е сутки после двукратной вакцинации.
3. Оценить иммуногенность вакцины с содержанием дозы антигена 40 и 80 мкг, вводимых внутримышечно на 21-е сутки после двукратной вакцинации.
4. Определить оптимальную дозировку вакцины на основании полученных показателей иммуногенности и безопасности для изучения в рамках II фазы клинического исследования.

Материалы и методы

Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое проспективное исследование I фазы клинических исследований с ранжированием доз для оценки переносимости, безопасности и иммуногенности вакцины для профилактики COVID-19 на основе VLP (содержащей частицы, подобные SARS-CoV-2) при внутримышечном введении на добровольцах в возрасте 18–55 лет проводилось с февраля по декабрь 2022 г. на базе 2 исследовательских центров: ГБУЗ МО «Электростальская центральная городская больница» и ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» РАН в соответствии с принципами Хельсинской декларации (2013 г.), руководством ICH по Надлежащей клинической практике (версия E6, одобренная CPMP/135/95), Федеральным законом от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»; Приказом Министерства здра-

воохранения РФ от 01.04.2016 № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики»; Национальным стандартом РФ ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика», утвержденным Приказом Федерального агентства по техническому урегулированию и метрологии № 497-ст. от 04.06.2014, Правилами надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза», утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 79 и другими применимыми требованиями национального законодательства.

До включения в исследование добровольцы были ознакомлены с информацией об исследовании и подписали форму информированного согласия. Исследователи, привлеченные к участию в клиническом исследовании, до его начала предоставляли подписанные и датированные резюме, содержащие описание научной деятельности, и сертификаты, подтверждающие квалификацию.

В исследование были включены 180 добровольцев мужского и женского пола в возрасте 18–55 лет. Все добровольцы были здоровыми, соответствовали критериям включения (см. **Приложение 1** на сайте журнала) и были разделены на 3 группы:

- 1-я группа — 60 добровольцев, которые были привиты вакциной с содержанием антигена 40 мкг двукратно с интервалом 21 сут внутримышечно;
- 2-я группа — 60 добровольцев, которые были привиты вакциной с содержанием антигена 80 мкг двукратно с интервалом 21 сут внутримышечно;
- 3-я группа — 60 добровольцев, которые получили плацебо двукратно с интервалом 21 сут внутримышечно.

Вакцина представляла собой очищенные рекомбинантные вирусоподобные частицы SARS-CoV-2, синтезированные в бакуловирусной системе экспрессии. Поверхностный белок S в составе вирусоподобных частиц представлен вариантами 19A, Alpha, Delta и Omicron. В состав вакцины входил адъювант на основе сквалена. Объемное соотношение адъюванта и антигена составляло 1 : 1. Исследовали вакцину с содержанием антигена 40 и 80 мкг. В качестве плацебо использовали 0,9% раствор NaCl.

Добровольцев обследовали во время визитов:

- визит 1 (госпитализация, рандомизация, 1-я вакцинация);
- визиты 2, 3 (2–3-и сутки после 1-й вакцинации);
- визит 4 (10-е сутки после 1-й вакцинации);
- визит 5 (21-е сутки после 1-й вакцинации, госпитализация, 2-я вакцинация);
- визиты 6, 7 (2–3-и сутки после 2-й вакцинации);

- визит 8 (10-е сутки после 2-й вакцинации);
- визит 9 (21-е сутки после 2-й вакцинации).

Проводили анализ данных электронного дневника самонаблюдения, физикальное обследование, оценку витальных показателей, сбор данных по сопутствующей терапии, выявление и регистрацию нежелательных явлений (НЯ) и серьёзных НЯ, оценку критериев включения/невключения. Отбирали кровь для оценки клеточного и гуморального иммунитета. Проводили биохимический, клинический анализы, определение общего IgE, коагулограммы, общий анализ мочи. Во время визитов 4, 5, 8, 9 отбирали носоглоточные мазки для определения отсутствия РНК вируса SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Критерии оценки переносимости, безопасности и иммуногенности указаны в **Приложении 2** на сайте журнала.

Реакция бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ). Отбирали кровь на 10-е сутки после 1-й и 2-й вакцинаций (визиты 4 и 8). Фракции мононуклеарных клеток из периферической крови выделяли путём центрифугирования на одноступенчатом градиенте плотности фиколл-пака («ПанЭко»), выделенные мононуклеары отмывали дважды в чистой среде RPMI-1640 и высевали в 96-луночные планшеты для микрокультивирования в концентрации 10^5 клеток/луночку и добавляли стимуляторы в 100 мкл до конечных концентраций. В качестве отрицательного контроля мы использовали только среду (спонтанная пролиферация); неспецифического положительного контроля — митоген конканавалин А (5 мкг/мл, «ПанЭко»), специфического стимулятора — вирус SARS-CoV-2: PMVL-12, номер депонирования EPI_ISL_572398 в базе Gisaid; неспецифического стимулятора — антиген Конго-крымской геморрагической лихорадки, а также адьювант Seppic. Клетки культивировали в среде RPMI-1640, содержащей 20% эмбриональную телячью сыворотку, 2 мМ глутамина, 4,5 г/л глюкозы, 50 мкг/мл гентамицина, 0,2 ЕД/мл инсулина при 37°C в атмосфере 5% CO₂. Все манипуляции выполняли в стерильных условиях.

Пролиферацию спленоцитов оценивали в РБТЛ через 4 сут с помощью инвертированного микроскопа ($\times 400$). Результаты РБТЛ выражали в виде индекса стимуляции пролиферации (ИСП), рассчитанного как отношение среднего числа лимфобластов, наблюдаемых в присутствии и в отсутствие специфических стимуляторов. Положительным считали результат, если ИСП > 2 .

Полученные данные обрабатывали с помощью программ «Prizm Graphpad v. 8.4.3» («GraphPad Software»). Статистический анализ проводили с помощью программы «Statistica v. 12.6» («StatSoft Inc.»). Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента. Статистически значимым считали значение $p < 0,05$.

Окраска клеток для проточной цитометрии. 1 млн лимфоцитов в объёме 50 мкл вносили в центрифужные пробирки и добавляли по 5 мкл моноклональных антител анти-CD3, анти-CD4 и анти-CD8 («Сорбент») и инкубировали 45 мин при 4°C. Дважды отмывали в растворе Хенкса (5 мин при 200g). Удаляли супернатант, клетки суспендировали в 200 мкл раствора Хенкса и анализировали на проточном цитометре «BD FACS Accuri C6+». Полученные данные обрабатывали с помощью программ «Cytotflex» и «Prizm Graphpad 8.0». Результаты анализировали с помощью программы «FlowJo» («Three Star»).

Оценку гуморального иммунитета проводили с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) и реакции нейтрализации (РН). Отбирали кровь на 10-е сутки после 1-й и 2-й вакцинации (визиты 5 и 9). ИФА проводили набором реагентов для иммуноферментного выявления IgG к RBD поверхностного гликопротеина S коронавируса SARS-CoV-2 («SARS-CoV-2-RBD-ИФА-Гамалей», РУ № РЗН 2020/10393).

Уровни нейтрализующих антител определяли путём титрования сывороток крови с 1 : 10 до 1 : 1280 против 100 ТЦИД₅₀ трёх штаммов SARS-CoV-2 из коллекции лаборатории молекулярной диагностики: Wuhan, Delta (линия B.1.617.2) и Omicron (вариант XBB 1.5). Реакцию нейтрализации проводили микрометодом в 96-луночных планшетах на перевиваемой культуре клеток почки зелёной мартышки Vero E6. Разведения сывороток инкубировали с вирусами в течение 1 ч при 37°C в атмосфере 5% CO₂ и переносили в планшет с монослоем клеток. Через 72 ч учитывали реакцию по наличию цитопатического действия вируса. Титром сыворотки (последним нейтрализующим разведением) считали разведение, при котором обеспечивается 100% защита клеток (нет цитопатического действия).

Измерение концентрации цитокинов в сыворотках проводили методом ИФА с помощью коммерческих тест-систем («Вектор-Бест»): набор реагентов для иммуноферментного определения концентрации интерлейкина-2 в сыворотке крови «Интерлейкин-2-ИФА-БЕСТ»; набор реагентов для иммуноферментного определения концентрации гамма-интерферона в сыворотке крови «Гамма-Интерферон-ИФА-БЕСТ»; набор реагентов для иммуноферментного определения концентрации фактора некроза опухолей-альфа в сыворотке крови «Альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ».

Статистическую обработку данных проводили с помощью «Microsoft Office Excel 2007–2016» и статистических онлайн-калькуляторов (<https://math.semestr.ru>, <https://medstatistic.ru>). В качестве описательных характеристик показателей демографических и иных исходных данных, а также параме-

тров безопасности и показателей иммуногенности использовали средние, стандартные отклонения, квартили, минимальные и максимальные величины, а также частоты, в зависимости от характера данных.

Для анализа количественных показателей в динамике в каждой группе использовали дисперсионный анализ с повторными измерениями или анализ Фридмана, в зависимости от характера распределения данных. Для апостериорных сравнений значений на скрининге с последующими визитами применяли критерий Даннета в случае дисперсионного анализа и критерий Данна с поправкой Бонферрони в случае анализа Фридмана.

Сравнения групп между собой по качественным признакам проводили с помощью критерия χ^2 или точного теста Фишера. Средние геометрические значения титров (СГТ) для каждой исследуемой группы с 95% доверительными интервалами (ДИ) оценены для каждой временной точки. Для анализа титров к исходным данным применена логарифмическая трансформация. Для сравнений исследуемых групп между собой к логарифмированным данным применяли дисперсионный анализ (апостериорные сравнения по методу Бонферрони или Геймса–Хоуэлла, если дисперсии не равны) или анализ Краскела–Уоллиса (апостериорные сравнения по методу Данна с поправкой Бонферрони) в зависимости от характера распределения. Для оценки вида распределения использовали критерий Колмогорова–Смирнова, а также показатели асимметрии и эксцесса.

Для проверки гомогенности дисперсий применяли критерий Левена, для оценки связи между титрами нейтрализующих и специфических антител — корреляцию Спирмена. Для коэффициента корреляции рассчитан 95% ДИ. В качестве описательных характеристик для параметров эффективности приведены частоты с 95% ДИ, рассчитанные по методу Клоппера–Пирсона.

Результаты

В ходе исследования безопасности и иммуногенности новой вакцины для профилактики COVID-19 на основе VLP в рамках I фазы клинических испытаний добровольцы, прошедшие скрининг ($n = 180$; 107 мужчин и 73 женщины), были распределены на 3 группы, при этом закончили исследование 84% ($n = 151$: в 1-й группе — 52,

во 2-й — 53, в 3-й — 46). Демографические данные представлены в **табл. 1**.

Оценка переносимости и безопасности вакцины

В **Приложении 3** на сайте журнала представлены все НЯ по группам. За весь период поствакцинального наблюдения в течение 21 сут после двукратной вакцинации выявлено 572 НЯ у 138 (76,7%) добровольцев, из них в 1-й группе отмечалось 216 НЯ у 47 (78,3%) добровольцев, во 2-й — 226 НЯ у 49 (81,7%) добровольцев, в 3-й — 130 НЯ у 42 (70%) добровольцев (**рис. 1**). У одного и того же добровольца могло встречаться несколько реакций одновременно.

Чаще всего, в 50,5% случаях, добровольцы отмечали общие нарушения и реакции в месте введения (в 37,7% — боль в месте вакцинации и в 22,5% — усталость), которые в 95% случаев наблюдались в первые 10 сут. Также в 20,5% случаев отмечались клинически значимые отклонения в лабораторных анализах в равной степени как на 10-е, так и на 21-е сутки после введения исследуемого препарата, вне зависимости от вакцинации. В 64,5% случаев зарегистрированные НЯ имели лёгкую степень тяжести, в 31,1% — среднюю, в 4,4% — тяжёлую. В большинстве случаев взаимосвязь развития НЯ с вакцинацией была расценена как «вероятная». В 95% случаях всех НЯ исходом стало «выздоровление без последствий», в 5% — «ещё не выздоровел». Летальных исходов, серьёзных НЯ и других значимых НЯ, которые были расценены как имеющие особый интерес вследствие их клинической значимости, не зарегистрировано.

Результаты лабораторных исследований подтвердили, что введение исследуемой вакцины добровольцам в возрасте 18–55 лет не оказывает негативного влияния на основные показатели клинического и биохимического анализов крови, уровень IgE и показатели общего анализа мочи. Отклонения лабораторных показателей от нормы регистрировались во всех группах. При этом большинство отклонений были расценены как клинически незначимые. Наибольшее количество клинически значимых отклонений отмечалось по показателям уровня креатинфосфокиназы и IgE. Результаты электрокардиографического исследования до начала и после завершения применения препаратов позволяют сделать вывод об отсутствии влияния введения исследуемых вакцин на работу сердечной мышцы, все

Таблица 1. Демографические данные пациентов, $M \pm SD$

Группа	n	Возраст, лет	Рост, см	Масса тела, кг	Индекс массы тела, $\text{кг}/\text{м}^2$
Все субъекты исследования	180	$29,91 \pm 10,36$	$171,82 \pm 8,21$	$68,02 \pm 10,58$	$22,94 \pm 2,50$
1-я группа	60	$31,62 \pm 12,00$	$172,18 \pm 8,50$	$67,94 \pm 9,76$	$22,84 \pm 2,22$
2-я группа	60	$26,58 \pm 7,74$	$172,05 \pm 8,82$	$66,97 \pm 11,33$	$22,49 \pm 2,55$
3-я группа (плацебо)	60	$31,53 \pm 10,25$	$171,22 \pm 7,32$	$69,16 \pm 10,66$	$23,49 \pm 2,65$

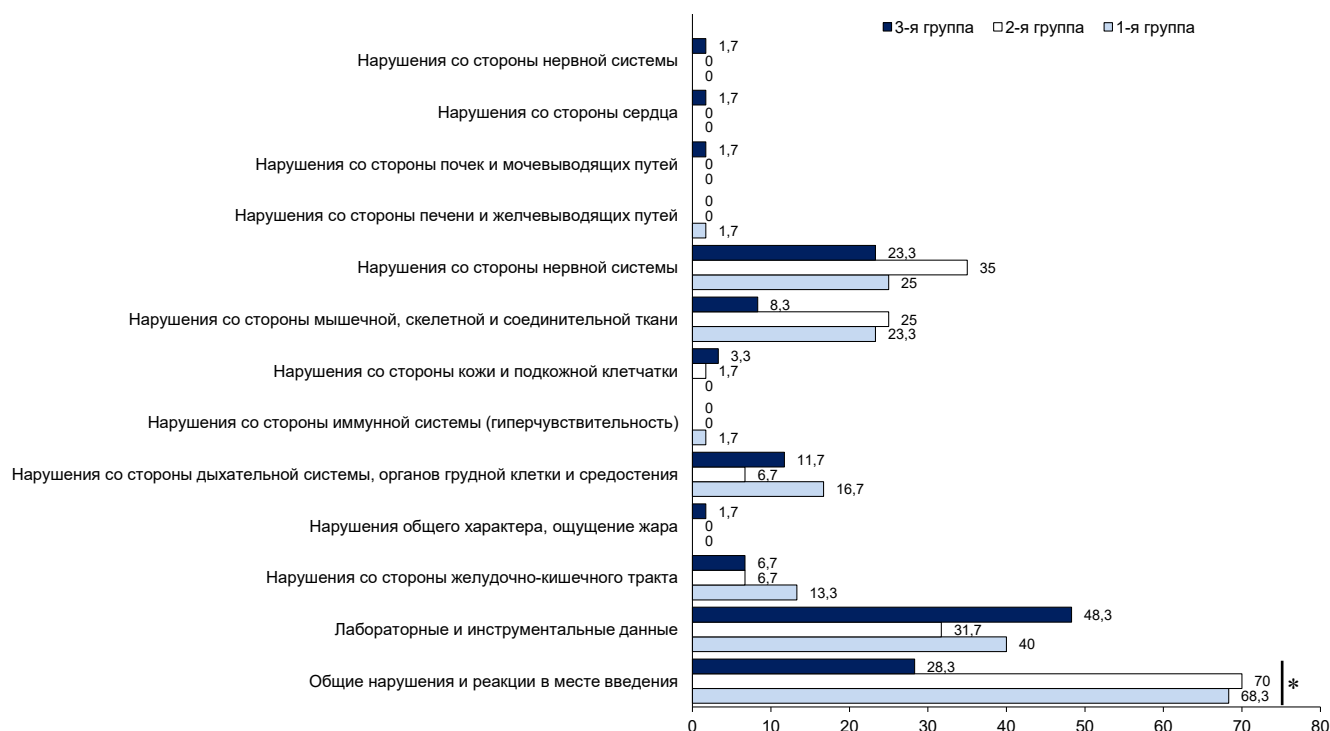


Рис. 1. Доля добровольцев с НЯ по классам систем органов.

* — статистически значимые различия.

результаты находились в пределах нормы. Также не выявлено развития неврологических нарушений, связанных с вакцинацией, у привитых добровольцев. Физикальный осмотр добровольцев, проведенный перед вакцинацией и при каждом визите, не выявил отклонений в состоянии здоровья привитых ни в одной из групп, за исключением случаев, связанных с проявлениями НЯ.

Исследование гуморального иммунного ответа в реакции нейтрализации

На скрининге в исследовательских центрах у всех добровольцев при экспресс-тестировании на COVID-19 были получены отрицательные результаты, однако в реакции ИФА и РН отмечалось

наличие антител. В группе плацебо значения СГТ колебались незначительно, а в 1-й и 2-й группах наблюдали рост СГТ в отношении штаммов Wuhan, Delta и Omicron (рис. 2).

У добровольцев с низким СГТ ($\leq 1/80$) до вакцинации в РН после вакцинации наблюдали значительный прирост антител (рис. 3). При наличии высоких титров ($> 1/80$) в РН отмечались более низкие показатели иммуногенности. В 3-й группе нарастание титров антител практически не отмечалось.

Исследование гуморального иммунного ответа методом ИФА

При исследовании гуморального иммунного ответа в динамике методом ИФА показано, что

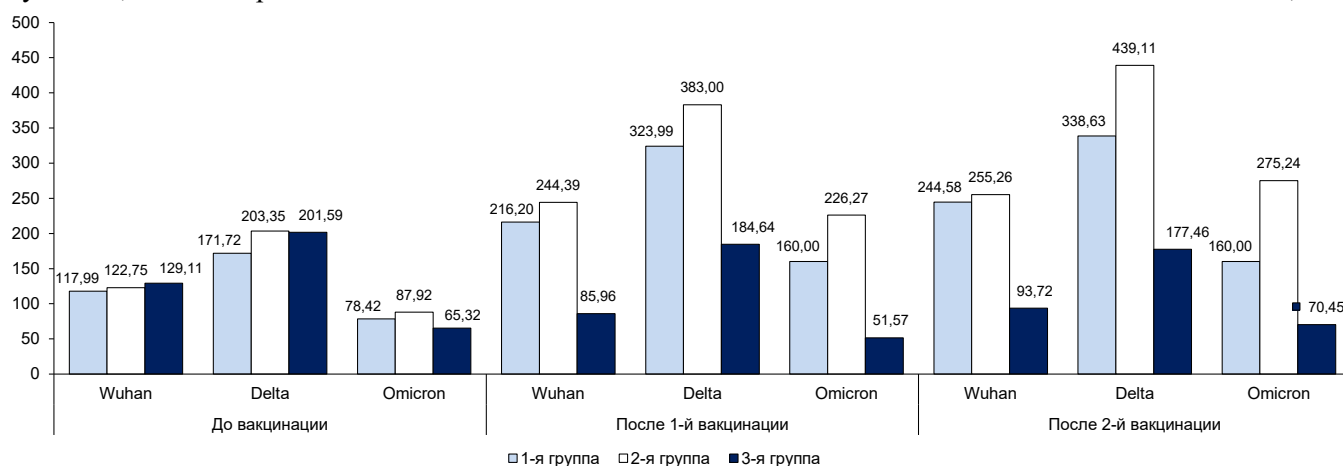


Рис. 2. СГТ нейтрализующих антител у всех добровольцев.

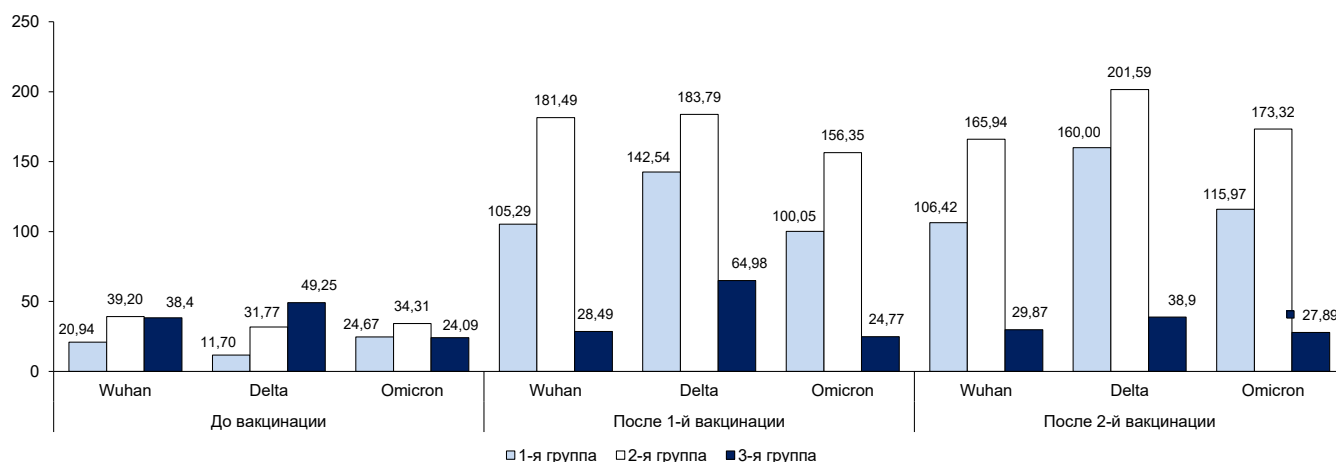


Рис. 3. СГТ нейтрализующих антител у добровольцев с исходно низким титром антител ($\leq 1/80$).

в 1-й группе нарастание титров IgG к S-белку SARS-CoV-2 на 21-е сутки после однократного введения отмечалось у 100% добровольцев, после 4-кратного — у 70%, СГТ составил 1600, а на 21-е сутки после 2-кратного введения СГТ уже составлял 2177,26, уровень сероконверсии — 77,8% (рис. 4). Во 2-й группе на 21-е сутки после однократного введения вакцины нарастание титров IgG отмечалось у 100% добровольцев, после 4-кратного — у 86%, СГТ составил 4306,88. После 2-го введения вакцины с содержанием антигена 80 мкг показатели иммуногенности практически не менялись. В 3-й группе нарастания титров IgG не отмечалось, СГТ оставался на том же уровне. Средние показатели общих IgA, IgM, IgG добровольцев в течение динамического наблюдения претерпевали незначительные изменения во всех группах.

На 21-е сутки после 1-й вакцинации в ИФА у всех добровольцев 1-й группы определялись специфические IgG к S-белку SARS-CoV-2, при этом титры антител составили 1 : 400–1 : 12 800, а показатель СГТ — 4201,57. Доля добровольцев, у которых отмечался прирост титра антител, составила 62,5%, из них с 4-кратной сероконверсией — 19,6%.

На 21-е сутки после 2-й вакцинации показатель СГТ составил 4306,88, а уровень сероконверсии — 20,4%. Кратность прироста СГТ относительно скрининга на 21-е сутки после 1-й вакцинации составила 2,1, после 2-й — 2,2.

Во 2-й группе на 21-е сутки после 1-й вакцинации специфические IgG к S-белку SARS-CoV-2 в ИФА определялись у 100% добровольцев, при этом титры антител составили 1 : 1600–1 : 12 800, показатель СГТ — 4950,94. Доля добровольцев, у которых отмечался прирост титра антител, составила 57,4%, из них с 4-кратной сероконверсией — 14,8%. На 21-е сутки после 2-й вакцинации показатель СГТ составил 5261,46, уровень сероконверсии — 19,6%. Кратность прироста СГТ относительно скрининга на 21-е сутки после 1-й вакцинации составила 1,7, после 2-й вакцинации — 1,8.

В 3-й группе специфические IgG в ИФА на 21-е сутки после 1-го введения плацебо определялись у 91,7% добровольцев, при этом титры антител составили 0–1 : 12 800, показатель СГТ — 1241,36. Доля добровольцев, у которых отмечался прирост антител, составила 18,8%, при этом 4-кратная сероконверсия отмечалась у 10,4%. На 21-е сут-

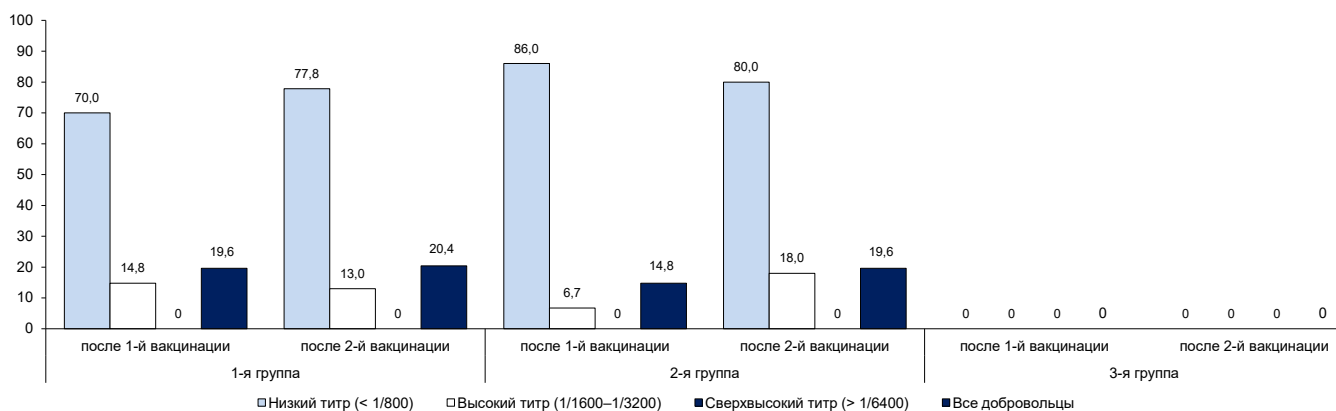


Рис. 4. Показатель уровня сероконверсии на различных сроках исследования.

По оси ординат — доля добровольцев с уровнем сероконверсии (нарастание титра специфических антител ≥ 4 раза), %.

ки после 2-го введения показатель СГТ составлял 2311,60, уровень сероконверсии — 15,9%. При этом методом ПЦР случаи COVID-19 не были выявлены.

Оценка клеточного иммунитета

Исследования проводились исходно (скрининг V), а также на 10-е сутки после 1-й и 2-й вакцинации. При оценке динамики ИСП в результате иммунизации VLP-вакциной отмечалось значимое ($p < 0,05$) увеличение показателя в исследуемых группах по сравнению со скринингом. По мере увеличения числа вакцинаций отмечалось постепенное нарастание клеточного ответа ($p < 0,05$). Средний уровень ИСП достигает максимального значения на 10-е сутки после 2-й иммунизации вакциной, содержащей 40 мкг антигена, в дозе (2,17 [1,87; 3,05]) и вакциной, содержащей 80 мкг антигена, в дозе (2,57 [1,98; 3,17]). В РБТЛ исследовали количество стимулируемых лимфоцитов, и если они стимулируются специфическим стимулятором, то это может говорить о предварительной встрече с антигеном, что возможно либо поствакцинально, либо постинфекционно. В 3-й группе были добровольцы с очень высокими значениями ИСП, что может говорить скорее о постинфекционной стимуляции, т. к. поствакцинально таких высоких уровней ИСП ни при одной из исследуемых доз антигена в вакцине не было. Клеточный и гуморальный иммунный ответ не обязательно коррелируют. У реконвалесцентов COVID-19 нередко наблюдаются ситуации как наличия антител без формирования клеточных реакций, так и отсутствие антител, но при формировании клеточного иммунитета. Поэтому, несмотря на отсутствие сероконверсии в группе добровольцев, иммунизированных плацебо, мы не можем однозначно утверждать об отсут-

ствии бессимптомной инфекции COVID-19 у добровольцев с высоким уровнем ИСП при клеточном ответе. Следует отметить, что такой высокий пролиферативный ответ на специфический антиген в группе плацебо возможен лишь после перенесённой инфекции.

Исследование соотношения $CD4^+/CD8^+$ -лимфоцитов не выявило отклонений после вакцинации VLP-вакциной, содержащей как 40, так и 80 мкг антигена в дозе, ни в сторону хелперных, ни в сторону цитотоксических лимфоцитов. Эта дополнительная информация об отсутствии потенциальной иммунотоксичности может наблюдаться после вакцинации (в соответствии с ICH S8) (табл. 2).

Для изучения иммунного статуса у добровольцев также была исследована динамика продукции цитокинов при двукратной иммунизации. Сыворотки у пациентов отбирали до иммунизации и на 10-е сутки после 1-й и 2-й иммунизации (рис. 5).

Анализ статистических различий показал, что в 1-й группе для показателя концентрация фактора некроза опухолей- α (ФНО- α) отмечалось статистически значимое различие между визитом скрининга ($Me = 4,6$) и визитом 4 ($Me = 7,81$). По остальным данным значимых различий не обнаружено.

Полученные результаты показывают, что разработанная VLP-вакцина, содержащая как 40, так и 80 мкг антигена в дозе, может быть индуктором клеточно-опосредованного иммунного ответа, при котором не изменяется соотношение $CD4^+/CD8^+$ -лимфоцитов ни в сторону хелперных, ни в сторону цитотоксических лимфоцитов. А поствакцинальное изменение уровня цитокинов недостаточно для развития иммунопатологических состояний, связанных с избыточной продукцией исследуемых провоспалительных цитокинов.

Таблица 2. Данные ИСП и соотношений $CD4^+/CD8^+$ в исследуемых группах, $Me [Q_1; Q_3]$

№	Иммунизация	Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
		<i>n</i>	60	60	60
1	До вакцинации	ИСП	1,40 [1,15; 1,69]	1,43 [1,07; 1,83]	1,25 [1,11; 1,59]
		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	2,15 [1,71; 2,81]	2,44 [1,77; 2,97]	2,70 [1,97; 3,25]
2	На 10-е сутки после 1-й вакцинации	<i>n</i>	54	52	49
		ИСП	1,75 [1,31; 2,21]	2,06 [1,51; 2,3]	1,59 [1,22; 2,15]
		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	2,08 [1,65; 3,38]	2,23 [1,61; 3,38]	2,86 [2,06; 4,23]
3	На 10-е сутки после 2-й вакцинации	<i>n</i>	47	49	45
		ИСП	2,17 [1,87; 3,05]	2,57 [1,98; 3,17]	2,17 [1,45; 2,79]
		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	3,30 [2,2; 4,37]	3,18 [2,28; 4,42]	4,15 [2,51; 5,09]
Post-hoc-анализ ИСП с поправкой на множественность сравнений			<i>p</i> ₁₋₂ = 0,020	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,318	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,195
			<i>p</i> ₁₋₃ < 0,0001	<i>p</i> ₁₋₃ < 0,0001	<i>p</i> ₁₋₃ < 0,0001
			<i>p</i> ₂₋₃ = 0,020	<i>p</i> ₂₋₃ = 0,004	<i>p</i> ₂₋₃ = 0,006

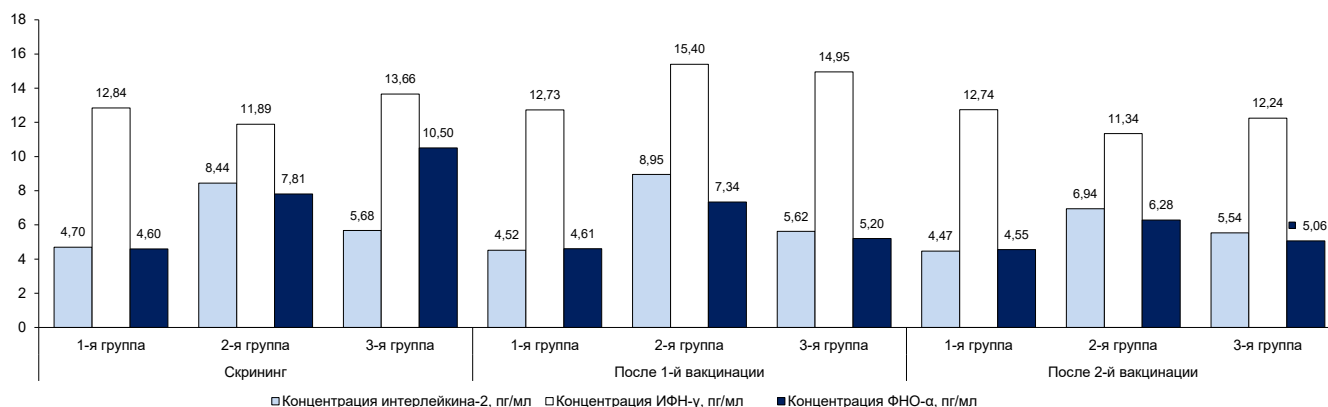


Рис. 5. Динамика уровня цитокинов в сыворотке крови добровольцев.

Обсуждение

Для профилактики инфекционных заболеваний наибольшее распространение получили инактивированные и живые вакцины. Однако появление и распространение новых инфекций, изменчивость их возбудителей и недавняя пандемия, коснувшаяся каждого, показывают необходимость разработки и совершенствования средств специфической терапии и профилактики. Параллельно с развитием технологии производства вакцин на основе мРНК, вирусных векторов, субъединичных вакцин набирает популярность технология получения VLP, которые представляют собой альтернативную платформу для разработки вакцин. Преимуществом такой платформы является возможность создания мультивалентных вакцин, которые способны индуцировать гуморальный и клеточный иммунный ответ с продукцией вируснейтрализующих антител широкого спектра действия. Это важно при разработке вакцин для профилактики инфекций, вызываемых вирусами с высокой генетической изменчивостью, таких как SARS-CoV-2. При этом отсутствие генетического материала в VLP-вакцинах может гарантировать повышенный уровень безопасности, что подтверждается доклиническими исследованиями [13–15].

В ходе настоящей работы были проведены исследования переносимости, безопасности и иммуногенности новой вакцины против коронавирусной инфекции, вызываемой SARS-CoV-2, в рамках ЭИ фазы клинических испытаний на здоровых добровольцах. Препарат представляет собой очищенные рекомбинантные VLP SARS-CoV-2, которые синтезированы в бакуловирусной системе экспрессии. Поверхностный S-белок в составе VLP представлен вариантами 19A, Alpha, Delta и Omicron. В состав вакцины входит адъювант на основе сквалена.

Основными задачами были оценка переносимости, безопасности и иммуногенности вакцины в сравнении с плацебо на протяжении 21 сут после двукратного внутримышечного введения, а также определение оптимальной дозы антигена для даль-

нейшего изучения безопасности и эффективности препарата в рамках II фазы клинических испытаний.

При разработке вакцин, в том числе для профилактики COVID-19, уделяется особое внимание исследованиям безопасности, ареактогенности и переносимости новых вакцин, т. к. эти показатели напрямую влияют на возможность широкого применения данных препаратов и уровень доверия населения к вакцинации. В частности, при исследовании инъекционных форм ряда мРНК-вакцин от COVID-19 выявлены как местные реакции, такие как боль в месте инъекции, так и серьезные побочные реакции, а некоторые публикации о безопасности вакцин, несмотря на возражения авторов, отозваны редакциями журналов. Вакцины на основе VLP зарекомендовали себя как высокоэффективные и безопасные, что было показано на примере вакцин против вируса папилломы человека (Gardasil, Gardasil9, Cervarix), гепатита E (Hecolin) гепатита B (Sci-B-Vac) и малярии (Mosquirix) [16–18].

По результатам представленного исследования НЯ отмечались как у добровольцев, привитых исследуемой вакциной с содержанием антигена 40 и 80 мкг в дозе, так и в группе иммунизированных плацебо. При этом большинство НЯ регистрировались в течение первых 10 сут после вакцинации, преимущественно после 1-й вакцинации. В период с 11-х по 21-е сутки после вакцинации НЯ отмечались в единичных случаях.

Большинство зарегистрированных НЯ со связью «вероятная» и «возможная» относились к ожидаемым побочным проявлениям после иммунизации на действие вакцинного препарата. Представляющие особый интерес НЯ, связанные с вакцинацией от COVID-19 (синдром Гийена–Барре, генерализованные судороги, анафилаксия, тромбоцитопения, коагулопатия и др.), не регистрировались ни у одного добровольца.

Выявленные колебания средних в клинических показателях крови и мочи до вакцинации и на различных сроках после прививки не позволяют

говорить о влиянии вакцинации на эти показатели и могут быть объяснены случайными факторами, перестройкой иммунной системы организма привитых в ответ на введение антигена.

Средние значения показателей жизненно важных функций в исследуемой группе находились в пределах нормы, а изменения данных параметров по результатам измерений, проводимых после начала применения препарата, по сравнению с исходными значениями были незначительными и в пределах референтных величин.

Во всех исследуемых группах отмечались значимые изменения в отдельных лабораторных показателях относительно скрининга. Важно отметить, что данные отклонения встречались как у добровольцев, получивших исследуемую вакцину в обеих дозах, так и в группе добровольцев, получивших плацебо. Отсутствие серьезных НЯ, связанных с вакцинацией, или летальных исходов в ходе исследования говорит о хорошей переносимости и безопасности применения вакцины с содержанием антигена как 40, так и 80 мкг в дозе.

Исследователи Медицинского центра Университета Радбауд в Неймегене (Нидерланды) проводили одноцентровое клиническое исследование с подбором доз адъювантной вакцины ABNCoV2 на основе VLP или капсидоподобных частиц (cVLP). На носитель cVLP ковалентно присоединён RBD гликопротеина шипа SARS-CoV-2. Исследовали 45 здоровых добровольцев в возрасте 18–55 лет, которые были иммунизированы внутримышечно, дважды. У участников в течение недели после вакцинации было в общей сложности 249 НЯ, возможно, связанных с вакцинацией (185 — степени 1; 63 — степени 2; 1 — степени 3). Произошли 2 серьезных НЯ; одно было классифицировано как возможная нежелательная реакция [19].

VLP разработанной вакцины способны оказывать сильное иммуностимулирующее действие на организм, активируя Т- и В-лимфоциты, т. к. содержат основные иммуногенные белки SARS-CoV-2 в нативной конформации. Они легко проникают в лимфатические узлы и поглощаются антиген-презентирующими клетками, в частности дендритными клетками, с последующей презентацией антигена молекулами главного комплекса гистосовместимости класса II [19, 20].

Исследования иммуногенности разработанной вакцины против SARS-CoV-2 в рамках I фазы клинических испытаний показали, что введение добровольцам вакцины с содержанием антигена 40 и 80 мкг индуцировало достоверный рост СГТ в сравнении с плацебо. При этом реакция иммунного ответа была сильнее у добровольцев, у которых изначально отмечались низкие титры антител (в РН — титр $\leq 1/80$, ИФА — титр $\leq 1/800$). При наличии у добровольцев высоких титров антител

($1/1600$ – $1/3200$ и $\geq 1/6400$ в ИФА) на скрининге данные показатели иммуногенности были ниже и сероконверсии не наблюдалось. Необходимо отметить, что вируснейтрализующие антитела вырабатывались к различным штаммам SARS-CoV-2, включая клады 19A, Delta и Omicron. В 3-й группе у ряда добровольцев отмечалось нарастание титров антител, однако 4-кратного увеличения не наблюдалось. Следует отметить, что у включённых в исследование лиц не выявлено COVID-19.

Во 2-й группе показатели иммуногенности в ИФА незначительно, но превосходили как значения в целом в популяции, так и у добровольцев с исходно низким и высоким титрами антител. Показатели напряжённости иммунного ответа, нарастание титров антител, в том числе 4-кратное, в РН также были выше во 2-й группе, особенно это касается актуального и преобладающего в настоящее время штамма Omicron. Так, в данной группе СГТ составил 275,24, кратность прироста — 3,1, а в 1-й группе СГТ равен 160, кратность прироста — 2,0.

Высокие показатели иммунного ответа в 3-й группе говорят, скорее всего, о перенесённом заболевании COVID-19 в стёртой форме, которое не проявлялось клинически и не подтверждалось ПЦР-тестом. Важно отметить, что данное исследование проводилось в разгар эпидемии, главным инфекционным агентом в тот момент был штамм Omicron.

Также следует отметить недостаточную чувствительность некоторых коммерческих ИФА-тест-систем для выявления антител к SARS-CoV-2 [21]. Например, при гриппе у 50–80% невакцинированных взрослых людей появляются антитела без признаков заболевания [22]. Ряд исследователей отмечают, что до 80% случаев инфицирования COVID-19 может протекать бессимптомно [23, 24].

Исследователи из Нидерландов изучали иммунный ответ 45 добровольцев, которые были иммунизированы вакциной ABNCoV2 на основе cVLP с разным количеством антигена: 6, 12, 25, 50 или 70 мкг [19]. Отмечено дозозависимое формирование антител после 2-й вакцинации при иммунизации вакцинами, содержащими 25–70 мкг антигена. Антитела нейтрализовали основные варианты SARS-CoV-2, но вируснейтрализующая активность была ниже с вариантом Omicron (BA.1), были активированы специфические интерферон- γ (ИФН- γ)-CD4⁺-Т-клетки. Общий вывод исследователей: иммунизация вакциной хорошо переносилась, была безопасной и привела к функциональному иммунному ответу.

Инфекция SARS-CoV-2 вызывает иммунные реакции, которые могут иметь важное значение для разработки стратегии вакцинации. Т-клеточный иммунитет играет центральную роль в борьбе с инфекцией SARS-CoV-2. Антиген-специфические CD4⁺- и CD8⁺-Т-клетки и нейтрализующие

антитела играют защитную роль против SARS-CoV-2, в то время как нарушение адаптивного иммунного ответа, а именно нехватка наивных Т-клеток, может привести к неблагоприятным исходам заболевания.

При исследовании иммунного ответа важной является оценка степени дисбаланса цитокинов и активации иммунных клеток. Мимикрия антигена между вирусными белками и белками человека может приводить к развитию иммуноопосредованного гемолиза, снижению числа лейкоцитов, цитокиновому шторму, прокоагулянтному состоянию и активации макрофагов [25]. Синтез цитокинов ИФН- γ , интерлейкина-2, ФНО- α обуславливает Th1-тип иммунного ответа [26]. ИФН- γ и интерлейкин-2 активируют макрофаги, естественные клетки-киллеры и цитотоксические лимфоциты, которые имеют решающее значение для элиминации вируса. ИФН- γ является наиболее мощным фактором активации макрофагов. Полная активация макрофагов может быть обеспечена низкими уровнями ИФН- γ . При разработке вакцин важно избежать токсичности, связанной с его чрезмерной активацией.

Аномальная стимуляция Т-клеток и антигенпрезентирующих клеток (дендритных клеток, макрофагов и В-клеток) может приводить к развитию цитокинового шторма, генерируемого подавляющим высвобождением цитокинов, в частности ФНО- α , который способствует миграции из сосудов нейтрофилов и активации путей свёртывания крови. Гипервоспалительные реакции коррелируют с повышенными уровнями сывороточных интерлейкина-2, -6 и -7 [27, 28].

Разработанная VLP-вакцина может быть индуктором клеточно-опосредованного иммунного ответа, при котором не изменяется соотношение CD4⁺/CD8⁺-лимфоцитов ни в сторону хелперных, ни в сторону цитотоксических лимфоцитов. При этом поствакцинальное изменение уровня цитокинов недостаточно для развития иммунопатологических состояний, связанных с избыточной продукцией исследуемых провоспалительных цитокинов.

При использовании разработанной вакцины выражено увеличивалось образование антител и нарастал клеточный ответ по мере увеличения количества иммунизаций. Однако показатели иммуногенности, полученные после иммунизации вакциной с содержанием антигена 80 мкг в дозе, превосходили показатели, полученные при иммунизации вакциной с содержанием антигена 40 мкг в дозе (особенно применительно к штамму Omicron), поэтому в рамках I этапа клинических испытаний данная доза выбрана как оптимальная.

Заключение

Проведена оценка переносимости, безопасности и иммуногенности новой вакцины для профи-

лактики COVID-19 на основе VLP в рамках I фазы клинических испытаний на 180 добровольцах. Показано, что вакцинация препаратами с содержанием антигена 40 и 80 мкг в дозе внутримышечно двукратно с интервалом 21 день не вызывает серьезных НЯ и индуцирует гуморальный и клеточный иммунный ответ. При этом не изменяется соотношение CD4⁺/CD8⁺-лимфоцитов ни в сторону хелперных, ни в сторону цитотоксических лимфоцитов. Поствакцинальное изменение уровня цитокинов недостаточно для развития иммунопатологических состояний, связанных с избыточной продукцией исследуемых провоспалительных цитокинов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ | REFERENCES

- Chen N., Zhou M., Dong X., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–13.
DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30211-7)
- Усков А.Н., Лобзин Ю.В., Рычкова С.В. и др. Течение новой коронавирусной инфекции у детей: некоторые аспекты мониторинга заболеваемости и анализа летальности. *Журнал инфектологии*. 2020;12(3):12–20. Uskov A.N., Lobzin Yu.V., Rychkova S.V., et al. Course of a new coronavirus infection in children: some aspects of monitoring and analysis of mortality. *Journal Infectology*. 2020;12(3):12–20.
DOI: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-3-12-20>
EDN: <https://elibrary.ru/jyuxsy>
- Гарафутдинов Р.Р., Мавзютов А.Р., Никоноров Ю.М. и др. Бетакоронавирус SARS-CoV-2, его геном, разнообразие генотипов и молекулярно-биологические меры борьбы с ним. *Биомика*. 2020;12(2):242–71. Garafutdinov R.R., Mavzyutov A.R., Nikonorov Yu.M., et al. Betacoronavirus SARS-CoV-2, its genome, variety of genotypes and molecular-biological approaches to combat it. *Biomics*. 2020;12(2):242–71.
DOI: <https://doi.org/10.31301/2221-6197.bmcs.2020-15>
EDN: <https://elibrary.ru/dhderx>
- Горенков Д.В., Хантимирова Л.М., Шевцов В.А. и др. Вспышка нового инфекционного заболевания COVID-19: β -коронавирусы как угроза глобальному здравоохранению. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2020;20(1):6–20. Gorenkov D.V., Khantimirova L.M., Shevtsov V.A., et al. An outbreak of a new infectious disease COVID-19: β -coronaviruses as a threat to global healthcare. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2020;20(1):6–20.
DOI: <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-1-6-20>
EDN: <https://elibrary.ru/euulmy>
- Романов Б.К. Коронавирусная инфекция COVID-2019. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(1):3–8. Romanov B.K. Coronavirus disease COVID-2019. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(1):3–8.
DOI: <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-3-8>
EDN: <https://elibrary.ru/vzvbrk>
- Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернобровкина Т.Я. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты. *Архивъ внутренней медицины*. 2020;10(2):87–93. Nikiforov V.V., Suranova T.G., Chernobrovkina T.Ya., et al. New coronavirus infection (COVID-19): Clinical and epidemiological aspects. *Archive of Internal Medicine*. 2020;10(2):87–93.
DOI: <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93>
EDN: <https://elibrary.ru/melbop>

7. Tregoning J.S., Brown E.S., Cheeseman H.M., et al. Vaccines for COVID-19. *Clin. Exp. Immunol.* 2020;202(2):162–92. DOI: <https://doi.org/10.1111/cei.13517>
8. Ожмегова Е.Н., Савочкина Т.Е., Прилипов А.Г. и др. Молекулярно-эпидемиологический анализ геновариантов SARS-CoV-2 на территории Москвы и Московской области. *Вопросы вирусологии.* 2022;67(6):496–505. Ozhmegova E.N., Savochkina T.E., Prilipov A.G., et al. Molecular epidemiological analysis of SARS-CoV-2 genovariants in Moscow and Moscow region. *Problems of Virology.* 2022;67(6):496–505. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-146> EDN: <https://elibrary.ru/crgiww>
9. Ghafouri F., Cohan R.A., Noorbakhsh F., et al. An in-silico approach to develop of a multi-epitope vaccine candidate against SARS-CoV-2 envelope (E) protein. *Res. Sq.* 2020. Preprint. DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-30374/v1>
10. Ayyagari V.S., Venkateswarulu T.C., Abraham Peele K., Sri-rama K. Design of a multi-epitope-based vaccine targeting M-protein of SARS-CoV-2: an immunoinformatics approach. *J. Biomol. Struct. Dyn.* 2022;40(7):2963–77. DOI: <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1850357>
11. Gupta T., Gupta S.K. Potential adjuvants for the development of a SARS-CoV-2 vaccine based on experimental results from similar coronaviruses. *Int. Immunopharmacol.* 2020;86:106717. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106717>
12. Латышев О.Е., Зайкова О.Н., Елисеева О.В. и др. Разработка, получение и характеристика вирусоподобных частиц SARS-CoV-2 (Coronaviridae: Orthocoronavirinae: Betacoronavirus: Sarbecovirus). *Вопросы вирусологии.* 2024;69(2):175–86. Latshev O.E., Zaykova O.N., Eliseeva O.V., et al. Development, production and characterization of SARS-CoV-2 virus-like particles (Coronaviridae: Orthocoronavirinae: Betacoronavirus: Sarbecovirus). *Problems of Virology.* 2024;69(2):175–86. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-226> EDN: <https://elibrary.ru/gkxfed>
13. Banihashemi S.R., Es-Haghi A., Fallah Mehrabadi M.H., et al. Safety and efficacy of combined intramuscular/intranasal RAZI-COV PARS vaccine candidate against SARS-CoV-2: a preclinical study in several animal models. *Front. Immunol.* 2022;13:836745. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.836745>
14. Vakhrusheva A.V., Kudriavtsev A.V., Kryuchkov N.A., et al. SARS-CoV-2 subunit virus-like vaccine demonstrates high safety profile and protective efficacy: Preclinical study. *Vaccines (Basel).* 2022;10(8):1290. DOI: <https://doi.org/10.3390/vaccines10081290>
15. Чернорыж Я.Ю., Кондратьева В.М., Малкова А.П. и др. Доклинические исследования безопасности интраназальной вакцины на основе вирусоподобных частиц для профилактики COVID-19. *Вопросы вирусологии.* 2025;70(1):35–46. Chernoryzh Ya.Y., Kondratieva V.M., Malkova A.P., et al. Pre-clinical safety studies of intranasal virus-like particles based vaccine for prevention of COVID-19. *Problems of Virology.* 2025;70(1):35–46. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-278> EDN: <https://elibrary.ru/fzgyxe>
16. Yang X., Chen M., Cao L., Zhao M. Bibliometric analysis of scientific papers on adverse reactions to COVID-19 vaccines published between 2019 and 2023. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2023;19(3):2270194. DOI: <https://doi.org/10.1080/21645515.2023.2270194>
17. Kombe Kombe A.J., Li B., Zahid A., et al. Epidemiology and burden of human papillomavirus and related diseases, molecular pathogenesis, and vaccine evaluation. *Front. Public Health.* 2021;8:552028. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.552028>
18. Nooraei S., Bahrulolum H., Hoseini Z.S., et al. Virus-like particles: preparation, immunogenicity and their roles as nanovaccines and drug nanocarriers. *J. Nanobiotechnology.* 2021;19(1):59. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12951-021-00806-7>
19. Smit M.J., Sander A.F., Ariaans M.B.P.A., et al. First-in-human use of a modular capsid virus-like vaccine platform: an open-label, non-randomised, phase 1 clinical trial of the SARS-CoV-2 vaccine ABNCov2. *Lancet Microbe.* 2023;4(3):e140–8. DOI: [https://doi.org/10.1016/s2666-5247\(22\)00337-8](https://doi.org/10.1016/s2666-5247(22)00337-8)
20. Tariq H., Batool S., Asif S., et al. Virus-like particles: revolutionary platforms for developing vaccines against emerging infectious diseases. *Front. Microbiol.* 2022;12:790121. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.790121>
21. Okba N.M.A., Müller M.A., Li W., et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-specific antibody responses in coronavirus disease patients. *Emerg. Infect. Dis.* 2020;26(7):1478–88. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2607.200841>
22. Медуницын Н.В., Олефир Ю.В., Меркулов В.А., Бондарев В.П. Персональный и коллективный иммунитет при вакцинации. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2016;16(4):195–207. Medunitsyn N.V., Olefir Yu.V., Merkulov V.A., Bondarev V.P. Vaccination contribute to the development of personal and herd immunity. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2016;16(4):195–207. EDN: <https://elibrary.ru/xehmax>
23. Кроткова Е.Н., Кузнецов О.Е., Горчакова О.В. Оценка популяционного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 среди населения г. Гродно. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2021;19(5):489–95. Krotkova E.N., Kuznetsov O.E., Gorchakova O.V. Assessment of population immunity to the SARS-CoV-2 virus among the population of Grodno. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2021;19(5):489–95. DOI: <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-5-489-495>
24. Lai C.C., Liu Y.H., Wang C.Y., et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2020;53(3):404–12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.012>
25. Liu Y., Sawalha A.H., Lu Q. COVID-19 and autoimmune diseases. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2021;33(2):155–62. DOI: <https://doi.org/10.1097/bor.0000000000000776>
26. Мезенцева М.В., Антошина И.Ф., Морозова О.В. Синтез цитокинов *in vitro* при инфекции культуры клеток человека вирусом клещевого энцефалита и в присутствии инактивированной вакцины. *Инфекция и иммунитет.* 2014;4(1):37–42. Mesentseva M.V., Antoshina I.F., Morozova O.V. The cytokines synthesis *in vitro* in the tick-borne encephalitis virus infected cells and in the presence of inactivated vaccine. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2014;4(1):37–42. EDN: <https://elibrary.ru/rzjgcz>
27. Landete P., Quezada Loaiza C.A., Aldave-Orzaiz B., et al. Clinical features and radiological manifestations of COVID-19 disease. *World. J. Radiol.* 2020;12(11):247–60. DOI: <https://doi.org/10.4329/wjr.v12.i11.247>
28. Luo X.H., Zhu Y., Mao J., Du R.C. T cell immunobiology and cytokine storm of COVID-19. *Scand. J. Immunol.* 2021;93(3):e12989. DOI: <https://doi.org/10.1111/sji.12989>

Информация об авторах

Гребенникова Татьяна Владимировна — д-р биол. наук, профессор, чл.-корр. РАН, зав. лаб. молекулярной диагностики, зам. директора по научной работе Института вирусологии им. Д.И. Иванковского, руководитель Испытательного центра НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия, t_grebennikova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6141-9361>

Зайкова Ольга Николаевна — канд. биол. наук, с. н. с. лаб. молекулярной диагностики НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия, zaykova_o_n@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4708-2069>

Плотников Алексей Андреевич — аспирант, м. н. с. лаб. молекулярной диагностики НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия, alesp@ya.ru, <https://orcid.org/0009-0009-1253-1152>

Костина Людмила Владимировна — канд. биол. наук, с. н. с. лаб. молекулярной диагностики НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия, lvkostina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9556-1454>

Чернорыж Яна Юрьевна — канд. мед. наук, н. с. лаб. молекулярной диагностики НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия, revengeful_w@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9848-8515>

Елисеєва Олеся Васильевна — канд. биол. наук, с. н. с. лаб. молекулярной диагностики НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия, olesenka80@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0723-9749>

Латышев Олег Евгеньевич — канд. биол. наук, с. н. с. лаб. молекулярной диагностики НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия, oleglat80@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5757-3809>

Ларичев Виктор Филиппович — д-р мед. наук, в. н. с. лаб. биологии и индикации арбовирусов НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия, vlaritchev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8262-5650>

Федякина Ирина Тимофеевна — канд. биол. наук, зав. лаб. экологии вирусов, в. н. с. отдела экологии вирусов НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия, irfed2@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6421-9632>

Лосич Милана Анатольевна — канд. биол. наук, с. н. с. лаб. молекулярной диагностики группы сравнительной вирусологии НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия, mkohnovich@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5618-1918>

Кириллов Илья Михайлович — с. н. с. лаб. экологии вирусов НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия, iliyagirillov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4933-850X>

Филатов Илья Евгеньевич — м. н. с. лаб. молекулярной диагностики НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия, filat69rus@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5274-224X>

Баландина Марина Владимировна — канд. биол. наук, с. н. с. лаб. молекулярной диагностики НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия, mbalandina77@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-8179-1379>

Цибезов Валерий Владимирович — канд. биол. наук, в. н. с. лаб. средств специфической профилактики вирусных болезней НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия, tsibezov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2150-5764>

Юрлов Кирилл Иванович — н. с. лаб. клеточной инженерии НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия, kir34292@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4694-2445>

Леснова Екатерина Ивановна — н. с. лаб. молекулярной диагностики НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия, wolf252006@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2801-6843>

Кондратьева Валерия Михайловна — аспирант лаб. молекулярной диагностики НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия, 1999valeriak@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9163-4516>

Козлова Аллина Александровна — канд. биол. наук, н. с. лаб. молекулярной диагностики НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия, malinkakozlova88@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2749-3258>

Баранец Марина Сергеевна — канд. мед. наук, н. с. лаб. молекулярной диагностики НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия, shizotorex@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3466-3588>

Гинцбург Александр Леонидович — д-р биол. наук, профессор, академик РАН, директор НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия, gintsburg@gamaleya.org, <https://orcid.org/0000-0003-1769-5059>

Information about the authors

Tatiana V. Grebennikova — Dr. Sci. (Biol.), Professor, Corresponding Member of RAS, Head, Laboratory of molecular diagnostics, Head, Deputy Director for scientific work, D.I. Ivanovsky Institute of Virology, Head, Testing Center, NRCEM named after N.F. Gamaleya, Moscow, Russia, t_grebennikova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6141-9361>

Olga N. Zaykova — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Laboratory of molecular diagnostics, researcher, Diagnostic and Prevention Research institute for Human and Animal Diseases, NRCEM named after N.F. Gamaleya, Moscow, Russia, zaykova_o_n@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4708-2069>

Alexey A. Plotnikov — postgraduate student, junior researcher, Laboratory of molecular diagnostics, NRCEM named after N.F. Gamaleya, Moscow, Russia, alesp@ya.ru, <https://orcid.org/0009-0009-1253-1152>

Lyudmila V. Kostina — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Laboratory of molecular diagnostics, researcher, Diagnostic and Prevention Research institute for Human and Animal Diseases, NRCEM named after N.F. Gamaleya, Moscow, Russia, lvkostina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9556-1454>

Yana Yu. Chernoryzh — Cand. Sci. (Med.), researcher, Laboratory of molecular diagnostics, NRCEM named after N.F. Gamaleya, Moscow, Russia, revengeful_w@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9848-8515>

Olesia V. Eliseeva — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Laboratory of molecular diagnostics, NRCEM named after N.F. Gamaleya, Moscow, Russia, olesenka80@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0723-9749>

Oleg E. Latshev — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Laboratory of molecular diagnostics, NRCEM named after N.F. Gamaleya, Moscow, Russia, oleglat80@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5757-3809>

Viktor F. Larichev — Dr. Sci. (Med.), leading researcher, Laboratory of biology and indication of arboviruses, NRCEM named after N.F. Gamaleya, Moscow, Russia, vlaritchev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8262-5650>

Irina T. Fedyakina — Cand. Sci. (Biol.), Head, Laboratory of virus ecology, leading researcher, Department of virus ecology, NRCEM named after N.F. Gamaleya, Moscow, Russia, irfed2@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6421-9632>

Milana A. Losich — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Laboratory of molecular diagnostics, Group of comparative virology, NRCEM named after N.F. Gamaleya, Moscow, Russia, mkohnovich@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5618-1918>

Ilya M. Kirillov — senior researcher, Laboratory of virus ecology, NRCEM named after N.F. Gamaleya, Moscow, Russia, iliyagirillov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4933-850X>

Ilya E. Filatov — junior researcher, Laboratory of molecular diagnostics, NRCEM named after N.F. Gamaleya, Moscow, Russia, filat69rus@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5274-224X>

Marina V. Balandina — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Laboratory of molecular diagnostics, NRCEM named after N.F. Gamaleya, Moscow, Russia, mbalandina77@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-8179-1379>

Valery V. Tsibezov — Cand. Sci. (Biol.), leading researcher, Laboratory of specific means of prevention of viral diseases, NRCEM named after N.F. Gamaleya, Moscow, Russia, tsibezov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2150-5764>

Kirill I. Yurlov — researcher, Laboratory of cellular engineering, NRCEM named after N.F. Gamaleya, Moscow, Russia, kir34292@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4694-2445>

Ekaterina I. Lesnova — researcher, Laboratory of molecular diagnostics, NRCEM named after N.F. Gamaleya, Moscow, Russia, wolf252006@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2801-6843>

Valeria M. Kondratieva — postgraduate student, Laboratory of molecular diagnostics, NRCEM named after N.F. Gamaleya, Moscow, Russia, 1999valeriak@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9163-4516>

Alina A. Kozlova — Cand. Sci. (Biol.), researcher, Laboratory of molecular diagnostics, NRCEM named after N.F. Ga-

Участие авторов: *Гребенникова Т.В.* — концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, редактирование текста, формирование окончательного варианта статьи для публикации; *Зайкова О.Н.* — работа с культурой клеток, написание текста статьи, оформление результатов; *Плотников А.А.* — мониторинг клинического исследования, оформление результатов; *Костина Л.В.* — работа с культурой клеток, получение и характеристика препарата; *Чернорыж Я.Ю.* — исследование клеточного иммунитета, статистический анализ; *Елисеева О.В.* — контроль качества полученного препарата; *Латышев О.Е.* — получение и характеристика препарата; *Ларичев В.Ф., Федякина И.Т.* — исследование иммуногенности в реакции нейтрализации; *Лосич М.А.* — работа с культурой клеток, получение и характеристика препарата; *Кириллов И.М.* — очистка антигена вакцины; *Филатов И.Е.* — исследование иммуногенности в реакции ИФА (специфические IgG); *Баландина М.В.* — исследование динамики продукции цитокинов; *Цибезов В.В.* — исследование иммуногенности в реакции ИФА, интерпретация данных; *Юрлов К.И.* — исследование клеточного иммунитета; *Леснова Е.И., Кондратьева В.М.* — исследование клеточного иммунитета; *Козлова А.А., Баранец М.С.* — исследование иммуногенности в реакции нейтрализации; *Гинцбург А.Л.* — организационная сторона клинических исследований. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям Международного комитета редакторов медицинских журналов, внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Статья поступила в редакцию 20.02.2025;
принята к публикации 21.04.2025;
опубликована 28.04.2025

maleya, Moscow, Russia, malinkakozlova88@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2749-3258>

Marina S. Baranets — Cand. Sci. (Med.), researcher, Laboratory of molecular diagnostics, NRCEM named after N.F. Gamaleya, Moscow, Russia, shizotorex@mai.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3466-3588>

Aleksandr L. Gintsburg — Dr. Sci. (Biol.), Professor, Academician RAS, Director, NRCEM named after N.F. Gamaleya, Moscow, Russia, gintsburg@gamaleya.org, <https://orcid.org/0000-0003-1769-5059>

Authors' contribution: *Grebennikova T.V.* — study concept and design, data analysis and interpretation, text editing, preparation of the final version of the article for publication; *Zaykova O.N.* — cell culture processing, article writing, results presentation; *Plotnikov A.A.* — clinical trial monitoring, results presentation; *Kostina L.V.* — cell culture processing, drug production and characterization; *Chernoryzh Ya. Yu.* — cellular immunity study, statistical analysis; *Eli-seeva O.V.* — quality control of the obtained drug; *Latyshev O.E.* — drug production and characterization; *Larichev V.F., Fedyakina I.T.* — immunogenicity study in the neutralization reaction; *Losich M.A.* — cell culture processing, drug production and characterization; *Kirillov I.M.* — vaccine antigen purification; *Filatov I.E.* — immunogenicity study in the ELISA reaction (specific IgG); *Balandina M.V.* — cytokine production dynamics study; *Tsibezov V.V.* — study of immunogenicity in ELISA reaction, data interpretation; *Yurlov K.I.* — study of cellular immunity; *Lesnova E.I., Kondratieva V.M.* — study of cellular immunity; *Kozlova A.A., Baranets M.S.* — study of immunogenicity in neutralization reaction; *Ginzburg A.L.* — organizational aspect of clinical trials. All authors confirm that they meet the International Committee of Medical Journal Editors criteria for authorship, made a substantial contribution to the conception of the article, acquisition, analysis, interpretation of data for the article, drafting and revising the article, final approval of the version to be published.

The article was submitted 20.02.2025;
accepted for publication 21.04.2025;
published 28.04.2025