**Приложения к статье:**

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.

**Приложение 1**

**Критерии включения в исследование**

В исследование не включали добровольцев, у которых на скрининге методом ПЦР выявлялся SARS-CoV-2; установлено заболевание COVID-19, подтверждённое полимеразной цепной реакцией (ПЦР) и/или иммунохроматографическим анализом (ИХА) за последние 6 мес; присутствует история контактов с подтверждёнными или предполагаемыми случаями инфицирования SARS-CoV-2 в течение 7 дней до скрининга.

Также в исследование не были включены добровольцы, у которых в анамнезе наблюдались серьёзная поствакцинальная реакция (температура выше 40°С, гиперемия или отёк более 8 см в диаметре) или осложнение (коллапс или шокоподобное состояние, развившиеся в течение 48 ч после вакцинации; судороги, сопровождаемые или не сопровождаемые лихорадочным состоянием) на любую предыдущую вакцинацию; анафилактический шок; отёк Квинке; полиморфная экссудативная экзема; сывороточная болезнь, гиперчувствительность или аллергические реакции на введение каких-либо вакцин; известные аллергические реакции на компоненты вакцины; синдром Гийена–Барре (острый полирадикулит); на момент вакцинации аксиллярная температура была более 37,0°С; по данным анамнеза присутствовали острые инфекционные заболевания (выздоровление ранее 2 нед до скрининга); положительный анализ крови на ВИЧ, сифилис, гепатиты B/С; тяжёлые и/или неконтролируемые заболевания сердечно-сосудистой, бронхолёгочной, нейроэндокринной систем, желудочно-кишечного тракта, печени, почек, кроветворной, иммунной систем. В исследование не были включены добровольцы, состоящие на диспансерном учёте по поводу туберкулёза, лейкоза, онкологических заболеваний, аутоиммунных заболеваний, а также если у них в анамнезе присутствовало любое подтверждённое или предполагаемое иммуносупрессивное или иммунодефицитное состояние.

Добровольцы, вакцинированные экспериментальной или зарегистрированной вакциной для профилактики COVID-19, в течение последних 6 мес; любой вакциной в течение 30 дней до вакцинации / первой дозы исследуемой вакциной или планируемое введение в течение 30 дней после вакцинации / последней дозы исследуемой вакциной; длительно применяющие (более 14 дней) иммунодепрессанты, иммунорегуляторные пептиды, цитокины, интерфероны, эффекторные белки иммунной системы (иммуноглобулины), индукторы интерферона (циклоферон) в течение 6 мес, предшествующих исследованию; глюкокортикостероиды (≥ 20 мг преднизолона или аналога в течение более чем 15 дней в течение последнего месяца); получавшие препараты иммуноглобулина или переливание крови в течение последних 3 мес до начала исследования также не были включены в исследование.

Кроме того, не были включены добровольцы, участвующие в каком-либо другом клиническом исследовании в течение последних 3 мес; принимающие более чем 10 ед. алкоголя в неделю или имеющие анамнестические сведения об алкоголизме, наркомании, злоупотреблении лекарственными препаратами; беременные или кормящие женщины; добровольцы с индексом массы тела менее 18 или более 30 кг/м2.

Для ослепления исследуемых образцов использовали метод конверта, в котором находились лейблы с расслеплённой информацией в формате «рандомизацонный номер — вводимый препарат», согласно рандомизационному списку. Хранение рандомизационных кодов (рандомизационного списка) осуществлялось расслеплёнными сотрудниками в месте, исключающем доступ остальных членов проектной команды. После завершения исследования (после последнего визита последнего включённого добровольца) была осуществлена итоговая проверка правильности заполнения электронных индивидуальных регистрационных карт исследователями и статистическая обработка данных, при этом было произведено расслепление добровольцев.

**Приложение 2**

**Критерии оценки переносимости, безопасности и иммуногенности**

*Первичные критерии оценки переносимости и безопасности* препарата включали в себя острые нежелательные явления (НЯ), которые оценивали через 30 мин после введения, местные и системные НЯ — в течение 10 дней после каждой вакцинации, а также спонтанные НЯ и серьёзные НЯ (приводящие к отмене исследуемого препарата, представляющие особый интерес, включая болезнь, усиленную вакцинами, и летальные исходы) — в течение 21 дня после каждой вакцинации.

*Вторичные критерии переносимости и безопасности* включали в себя серьёзные НЯ, представляющие особый интерес, включая заболевания, усиленные применением вакцины, и летальные исходы, оценивали с 21-го дня после 2-й вакцинации до окончания исследования, показатели данных лабораторно-инструментальных методов обследования (клинически значимые отклонения) — в течение 21 дня после каждой вакцинации, показатели физикального осмотра и витальных данных (клинически значимые отклонения) — до окончания исследования.

*Критерии оценки иммуногенности.* Первичные критерии включали в себя наличие общих антител IgG, IgM, IgА, нейтрализующих антител, а также специфических IgG к S-белку SARS-CoV-2 в сыворотке крови через 21 день после 2-й вакцинации. Вычисляли долю лиц с наличием антител, в процентах от общего количества привитых.

**Приложение 3**

**НЯ, выявленные в ходе исследования (сводные данные)**

| Класс системы органов/предпочтительный термин НЯ | 1-я группа (*n* = 60) | 2-я группа (*n* = 60) | 3-я группа (*n* = 60) |
| --- | --- | --- | --- |
| *n* (%) | 95% ДИ | количество НЯ | *n* (%) | 95% ДИ | количество НЯ | *n* (%) | 95% ДИ | количество НЯ |
| Общие нарушения и реакции в месте введения | 41 (68,3) | 55,0–79,7 | 111 | 42 (70) | 56,8–81,2 | 137 | 17 (28,3) | 17,5–41,4 | 41 |
| Боль в месте вакцинации | 36 (60) | 46,5–72,4 | 47 | 38 (63,3) | 49,9–75,4 | 53 | 8 (13,3) | 5,9–24,6 | 9 |
| Жажда | – | – | – | 1 (1,7) | 0–8,9 | 1 | – | – | – |
| Зуд в месте вакцинации | 1 (1,7) | 0–8,9 | 1 | 5 (8,3) | 2,8–18,4 | 7 | 2 (3,3) | 0,4–11,5 | 3 |
| Озноб | 6 (10) | 3,8–20,5 | 7 | 11 (18,3) | 9,5–30,4 | 13 | 4 (6,7) | 1,8–16,2 | 5 |
| Отёк в месте вакцинации | 1 (1,7) | 0–8,9 | 1 | 4 (6,7) | 1,8–16,2 | 5 | 1 (1,7) | 0–8,9 | 1 |
| Пирексия | 12 (20) | 10,8–32,3 | 14 | 14 (23,3) | 13,4–36,0 | 18 | 7 (11,7) | 4,8–22,6 | 8 |
| Распространённый отёк | 1 (1,7) | 0–8,9 | 1 | – | – | – | – | – | – |
| Уплотнение в месте вакцинации | 5 (8,3) | 2,8–18,4 | 7 | 9 (15) | 7,1–26,6 | 12 | – | – | – |
| Усталость | 21 (35) | 23,1–48,4 | 29 | 17 (28,3) | 17,5–41,4 | 22 | 12 (20) | 10,8–32,3 | 14 |
| Эритема в месте инъекции | 4 (6,7) | 1,8–16,2 | 4 | 4 (6,7) | 1,8–16,2 | 6 | 1 (1,7) | 0–8,9 | 1 |
| Лабораторные и инструментальные данные | 24 (40) | 27,6–53,5 | 43 | 19 (31,7) | 20,3–45,0 | 29 | 29 (48,3) | 35,2–61,6 | 45 |
| Глюкоза в моче | – | – | – | – | – | – | 1 (1,7) | 0–8,9 | 1 |
| Наличие лейкоцитов в моче | 1 (1,7) | 0–8,9 | 2 | 5 (8,3) | 2,8–18,4 | 5 | 2 (3,3) | 0,4–11,5 | 2 |
| Отклонение от нормы коагуляционной пробы | – | – | – | – | – | – | 2 (3,3) | 0,4–11,5 | 3 |
| Повышение уровня аланинаминотрансферазы | – | – | – | 1 (1,7%) | 0–8,9 | 1 | 2 (3,3) | 0,4–11,5 | 2 |
| Повышение уровня аспартатаминотрансферазы | 2 (3,3) | 0,4–11,5 | 2 | 2 (3,3) | 0,4–11,5 | 2 | 2 (3,3) | 0,4–11,5 | 2 |
| Повышение уровня билирубина в крови | 1 (1,7) | 0–8,9 | 1 | 2 (3,3) | 0,4–11,5 | 2 | – | – | – |
| Повышение уровня глюкозы в крови | – | – | – | – | – | – | 1 (1,7) | 0–8,9 | 1 |
| Повышение уровня иммуноглобулина Е в крови | 14 (23,3) | 13,4–36,0 | 14 | 3 (5) | 1,0–13,9 | 3 | 15 (25) | 14,7–37,9 | 15 |
| Повышение уровня креатинфосфокиназы в крови | 9 (15) | 7,1–26,6 | 9 | 6 (10) | 3,8–20,5 | 7 | 5 (8,3) | 2,8–18,4 | 5 |
| Повышение уровня С-реактивного белка | – | – | – | 2 (3,3) | 0,4–11,5 | 3 | 4 (6,7) | 1,8–16,2 | 5 |
| Повышение уровня щелочной фосфатазы в крови | 1 (1,7) | 0–8,9 | 1 | – | – | – | 1 (1,7) | 0–8,9 | 1 |
| Повышение числа лейкоцитов | 2 (3,3) | 0,4–11,5 | 2 | – | – | – | 1 (1,7) | 0–8,9 | 1 |
| Повышение числа тромбоцитов | 1 (1,7) | 0–8,9 | 1 | 1 (1,7) | 0–8,9 | 1 | 1 (1,7) | 0–8,9 | 1 |
| Повышение числа эозинофилов | 3 (5) | 1,0–13,9 | 3 | – | – | – | 2 (3,3) | 0,4–11,5 | 2 |
| Снижение систолического артериального давления | 1 (1,7) | 0–8,9 | 1 | – | – | – | – | – | – |
| Снижение уровня креатинина в крови | 1 (1,7) | 0–8,9 | 1 | – | – | – | 1 (1,7) | 0–8,9 | 1 |
| Увеличение числа лимфоцитов | 2 (3,3) | 0,4–11,5 | 3 | – | – | – | – | – | – |
| Эритроциты в моче | 2 (3,3) | 0,4–11,5 | 2 | 5 (8,3) | 2,8–18,4 | 5 | 3 (5) | 1,0–13,9 | 3 |
| Желудочно-кишечные нарушения | 8 (13,3) | 5,9–24,6 | 10 | 4 (6,7) | 1,8–16,2 | 5 | 4 (6,7) | 1,8–16,2 | 5 |
| Боль в животе | – | – | – | 1 (1,7) | 0–8,9 | 1 | – | – | – |
| Диарея | 5 (8,3) | 2,8–18,4 | 6 | – | – | – | 1 (1,7) | 0–8,9 | 1 |
| Рвота | – | – | – | 1 (1,7) | 0–8,9 | 1 | – | – | – |
| Тошнота | 4 (6,7) | 1,8–16,2 | 4 | 3 (5) | 1,0–13,9 | 3 | 3 (5) | 1,0–13,9 | 4 |
| Нарушения общего характера, не классифицированные в других рубриках | – | – | – | – | – | – | 1 (1,7) | 0–8,9 | 1 |
| Ощущение жара | – | – | – | – | – | – | 1 (1,7) | 0–8,9 | 1 |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | 10 (16,7) | 8,3–28,5 | 17 | 4 (6,7) | 1,8–16,2 | 9 | 7 (11,7) | 4,8–22,6 | 9 |
| Боль в пазухах носа | – | – | – | – | – | – | 1 (1,7) | 0–8,9 | 1 |
| Боль в ротоглотке (орофарингеальная) | 3 (5) | 1,0–13,9 | 4 | 3 (5) | 1,0–13,9 | 4 | 1 (1,7) | 0–8,9 | 1 |
| Дисфония | – | – | – | 1 (1,7) | 0–8,9 | 1 | – | – | – |
| Заложенность носа | 2 (3,3) | 0,4–11,5 | 2 | – | – | – | 1 (1,7) | 0–8,9 | 1 |
| Кашель | 3 (5) | 1,0–13,9 | 3 | 1 (1,7) | 0–8,9 | 1 | 1 (1,7) | 0–8,9 | 1 |
| Одышка | 1 (1,7) | 0–8,9 | 1 | – | – | – | 1 (1,7) | 0–8,9 | 1 |
| Паросмия | – | – | – | 1 (1,7) | 0–8,9 | 1 | – | – | – |
| Першение в горле | – | – | – | – | – | – | 1 (1,7) | 0–8,9 | 1 |
| Ринорея | 5 (8,3) | 2,8–18,4 | 6 | 2 (3,3) | 0,4–11,5 |  | 2 (3,3) | 0,4–11,5 | 2 |
| Чихание | 1 (1,7) | 0–8,9 | 1 | – | – | – | – | – | – |
| Нарушения со стороны иммунной системы | 1 (1,7) | 0–8,9 | 1 | – | – | – | – | – | – |
| Гиперчувствительность | 1 (1,7) | 0–8,9 | 1 | – | – | – | – | – | – |
| Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки | – | – | – | 1 (1,7) | 0–8,9 | 1 | 2 (3,3) | 0,4–11,5 | 2 |
| Ангулярный хейлит | – | – | – | – | – | – | 1 (1,7) | 0–8,9 | 1 |
| Гипестезия | – | – | – | – | – | – | 1 (1,7) | 0–8,9 | 1 |
| Сыпь | – | – | – | 1 (1,7) | 0–8,9 | 1 | – | – | – |
| Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани | 14 (23,3) | 13,4–36,0 | 14 | 15 (25) | 14,7–37,9 | 19 | 5 (8,3) | 2,8–18,4 | 7 |
| Артралгия | 1 (1,7) | 0–8,9 | 1 | 2 (3,3) | 0,4–11,5 | 2 | – | – | – |
| Миалгия | 13 (21,7) | 12,1–34,2 | 13 | 15 (25) | 14,7–37,9 | 17 | 5 (8,3) | 2,8–18,4 | 7 |
| Нарушения со стороны нервной системы | 15 (25) | 14,7–37,9 | 19 | 21 (35) | 23,1–48,4 | 26 | 14 (23,3) | 13,4–36,0 | 17 |
| Головная боль | 15 (25) | 14,7–37,9 | 19 | 20 (33,3) | 21,7–46,7 | 24 | 14 (23,3) | 13,4–36,0 | 17 |
| Головокружение | – | – | – | 2 (3,3) | 0,4–11,5 | 2 | – | – | – |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей | 1 (1,7) | 0–8,9 | 1 | – | – | – | – | – | – |
| Гепатит А | 1 (1,7) | 0–8,9 | 1 | – | – | – | – | – | – |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей | – | – | – | – | – | – | 1 (1,7) | 0–8,9 | 1 |
| Протеинурия | – | – | – | – | – | – | 1 (1,7) | 0–8,9 | 1 |
| Нарушения со стороны сердца | – | – | – | – | – | – | 1 (1,7) | 0–8,9 | 1 |
| Тахикардия | – | – | – | – | – | – | 1 (1,7) | 0–8,9 | 1 |
| Психические расстройства | – | – | – | – | – | – | 1 (1,7) | 0–8,9 | 1 |
| Амнезия | – | – | – | – | – | – | 1 (1,7) | 0–8,9 | 1 |

Примечание. N — количество добровольцев в популяции для анализа безопасности; *n* — количество добровольцев с наличием НЯ. Проценты рассчитаны как 100 × (n/N). E — количество НЯ; доверительные интервалы рассчитаны по методу Клоппера–Пирсона.