


УДК 615.37:604:615.07

<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2023-23-4-513-529>


Обзорная статья | Review article



Современные нормативные требования к проведению клинических исследований вакцин против вирусных инфекций

А.А. Солдатов , Д.В. Горенков, Ж.И. Авдеева, В.А. Меркулов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

 Солдатов Александр Алексеевич; Soldatov@expmed.ru

Резюме

Актуальность. С учетом разработки в последнее время множества вакцин на основе новых технологических платформ особо большое значение приобретает обновление нормативных требований к вакцинным препаратам. Актуальной представляется разработка гармонизированных подходов в рамках национальных руководств и нормативных документов Евразийского экономического союза (ЕАЭС), регламентирующих проведение клинических исследований вирусных вакцин.

Цель. Анализ нормативных национальных и международных требований, регламентирующих проведение клинических исследований эффективности и безопасности вакцин для профилактики вирусных инфекционных заболеваний.

Обсуждение. Проведен анализ разработанных Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и ведущими регуляторными органами руководств, касающихся различных аспектов проведения клинических исследований вирусных вакцин. В руководствах особое внимание уделено вопросам иммуногенности вакцин. Существенной проблемой для оценки эффективности вакцин является отсутствие обоснованных иммунных коррелятов защиты для большинства инфекций. Допускается проведение связующих исследований иммуногенности с целью расширения показаний на другие популяции вакцинируемых (например, по возрасту). Для регистрационной оценки безопасности минимальный объем выборки должен включать не менее 3000 вакцинированных. При проведении исследований безопасности для некоторых вакцин необходимо оценивать риск усиления инфекционного заболевания, связанного с введением вакцины, и развития вакциноиндуцированных заболеваний.

Заключение. Требования ВОЗ и ведущих мировых регуляторных органов к проведению клинических исследований вирусных вакцин в целом являются сходными и могут рассматриваться как взаимодополняющие при разработке новых, гармонизированных в соответствии с международными подходами национальных руководств или руководств ЕАЭС по клиническим исследованиям.

Ключевые слова: вакцины; вирусные вакцины; клинические исследования; разработка вакцин; нормативное регулирование; иммунный коррелят защиты; иммуногенность; безопасность; нежелательные явления; связующие исследования

Для цитирования: Солдатов А.А., Горенков Д.В., Авдеева Ж.И., Меркулов В.А. Современные нормативные требования к проведению клинических исследований вакцин против вирусных инфекций. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2023;23(4):513–529. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2023-23-4-513-529>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00052-23-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022000147-4).

Конфликт интересов. В.А. Меркулов – главный редактор (с 2021 г.), Ж.И. Авдеева – член редакционной коллегии (с 2016 г.) журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

© А.А. Солдатов, Д.В. Горенков, Ж.И. Авдеева, В.А. Меркулов, 2023

Current regulatory requirements for clinical trials of viral vaccines

Aleksandr A. Soldatov ✉, Dmitry V. Gorenkov, Zhanna I. Avdeeva, Vadim A. Merkulov

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ Aleksandr A. Soldatov; Soldatov@expmed.ru

Abstract

Scientific relevance. In recent years, the development of various vaccines based on novel platforms has underscored the significance of updating regulatory requirements for vaccines. Consequently, clinical trials of viral vaccines need harmonised approaches within national guidelines and the Eurasian Economic Union (EAEU) regulatory framework.

Aim. This study aimed to analyse national and international requirements for clinical trials of the efficacy and safety of preventive viral vaccines.

Discussion. This article presents an analysis of the guidelines issued by the WHO and leading regulatory authorities on different aspects of clinical trials of viral vaccines. These guidelines place particular emphasis on the immunogenicity of vaccines. The lack of well-established immune correlates of protection for most infections presents a significant problem for assessing the effectiveness of vaccines. Immunobridging studies may be conducted to expand vaccine indications to different populations (such as a new age group). The size of the prelicensure safety database should include data on at least 3,000 vaccinated study participants. For some vaccines, safety studies must assess the risk of disease onset or enhancement due to vaccination.

Conclusions. The clinical trial requirements for viral vaccines have been substantially aligned by the WHO and major international regulatory authorities, thereby facilitating the development of harmonised national or EAEU guidelines.

Keywords:

vaccines; viral vaccines; clinical studies; clinical trials; vaccine development; regulatory control; immune correlate of protection; immunogenicity; safety; adverse events; bridging studies

For citation:

Soldatov A.A., Gorenkov D.V., Avdeeva Zh.I., Merkulov V.A. Current regulatory requirements for clinical trials of viral vaccines. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2023;23(4):513–529. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2023-23-4-513-529>

Funding. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00052-23-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D reporting No. 121022000147-4).

Disclosure. V.A. Merkulov has been the Editor-in-Chief of *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment* since 2021. Zh.I. Avdeeva has been a member of the Editorial Board of the journal since 2016. The other authors declare having no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Введение

Для обоснования эффективности и безопасности при регистрации новой вакцины или для утверждения нового показания для уже зарегистрированной вакцины необходимо проведение клинических исследований (КИ). К вакцинам предъявляются особые требования к оценке безопасности, которые необходимо учитывать на этапе КИ. Проведение КИ лекарственных средств регламентируется как национальными, так и международными требованиями¹.

В силу того что существующие в настоящее время вакцины относятся к различным типам (живые, аттенуированные, белковые и др.), создание единого руководства для оценки качества, безопасности и эффективности вакцин усложнено.

С учетом разработки в последнее время множества вакцин на основе новых технологических платформ особо важное значение приобретает обновление нормативных требований к вакцинным препаратам. Актуальным представляется создание и совершенствование

¹ Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations, Annex 9, TRS No. 1004. WHO; 2017. Guideline on clinical evaluation of vaccines (EMA/CHMP/VWP/164653/05 Rev. 1). EMA; 2023.

регуляторной базы для оценки качества, эффективности и безопасности вакцин в рамках национальных руководств и нормативных документов Евразийского экономического союза (ЕАЭС).

Цель работы – анализ нормативных национальных и международных требований, регламентирующих проведение клинических исследований эффективности и безопасности вакцин для профилактики вирусных инфекционных заболеваний.

Общие требования для проведения клинических исследований вакцин

Первые рекомендации, регламентирующие проведение КИ, были разработаны Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) в 1998 г. и Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2002 г. (табл. 1). ВОЗ является основной международной организацией, разрабатывающей рекомендации для проведения оценки вакцин. Во многом это обусловлено тем, что ВОЗ работает в тесном контакте с Организацией Объединенных Наций (ООН), фондами ООН (например, ЮНИСЕФ – Детский фонд ООН) и другими учреждениями, обеспечивающими закупку вакцин для использования в очагах эпидемий, в первую очередь в экономически неблагополучных странах. Начиная с 2010 г. ВОЗ получила полномочия для проведения процедуры предварительной квалификации (преквалификации) вакцин разных производителей². Целью процедуры является обеспечение качества, безопасности и эффективности вакцин, предоставляемых через ООН национальным органам здравоохранения в разных странах для вакцинации целевых групп населения.

Руководящие принципы и рекомендации ВОЗ, согласованные экспертами различных стран для использования производителями и национальными регуляторными органами, публикуются в сериях технических отчетов ВОЗ (WHO Technical Report Series, TRS). TRS разрабатываются экспертами в области биологической стандартизации для достижения согласованности в отношении производства, контроля качества

и нормативного контроля биологических лекарственных средств, включая вакцины.

Рекомендации, подготовленные ВОЗ для оценки качества, безопасности и эффективности вакцин, послужили основой для разработки нормативных документов для регистрации вакцин национальными и международными регуляторными органами. В частности, Парламентом Европейского союза (ЕС) был одобрен документ, согласно которому Комитет по лекарственным средствам для медицинского применения ЕМА (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) может проводить научную оценку и давать заключения (в сотрудничестве с ВОЗ) в отношении лекарств и вакцин, предназначенных исключительно для использования за пределами ЕС³.

Среди документов, касающихся общих вопросов клинической оценки эффективности и безопасности вакцин, следует выделить рекомендации ВОЗ 2017 г. и ЕМА 2023 г.⁴ В Руководстве по клиническому исследованию вакцин ВОЗ⁵ проведено обобщение имеющегося опыта по КИ вакцинных препаратов. В настоящее время данное руководство является наиболее полным и объективным документом, регламентирующим клинические исследования вакцин. В документе основное внимание уделено вопросам иммуногенности вакцин, включая выбор препарата сравнения, конечных точек и критериев приемлемости. Также в руководстве освещены проблемы разработки и обоснования коррелята защиты, представлены особенности проведения исследований безопасности вакцин⁶. Руководство ЕМА по клиническому исследованию вакцин⁷ составлено с учетом появления вакцин против инфекционных заболеваний, вакцинопрофилактика которых ранее не была доступна.

В Российской Федерации отсутствует нормативно-правовой документ, который, подобно вышеуказанным руководствам ВОЗ и ЕМА, отдельно бы регламентировал порядок проведения КИ вакцинных препаратов. На уровне ЕАЭС приняты «Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза»⁸, в которых некоторые главы посвящены оценке, в том числе клинической,

² Guidelines for independent lot release of vaccines by regulatory authorities, Annex 2, TRS No. 978. WHO; 2010.

³ Regulation (EC) No. 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency.

⁴ Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations, Annex 9, TRS No. 1004. WHO; 2017. Guideline on clinical evaluation of vaccines (EMA/CHMP/VWP/164653/05 Rev. 1). EMA; 2023.

⁵ Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations, Annex 9, TRS No. 1004. WHO; 2017.

⁶ Там же.

⁷ Guideline on clinical evaluation of vaccines (EMA/CHMP/VWP/164653/05 Rev. 1). EMA; 2023.

⁸ «Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза» (утв. Решением Совета Евразийской экономической комиссии № 89 от 03.11.2016).

Таблица 1. Нормативные документы, регламентирующие общий порядок проведения клинических исследований вакцин для профилактики инфекционных заболеваний**Table 1.** Guidelines regulating the general procedure of clinical trials of preventive viral vaccines

Наименование документа <i>Document title</i>	Регуляторный орган <i>Regulatory authority</i>	Год утверждения <i>Year of approval</i>	Источник <i>Reference</i>
ICH Topic E9. Statistical principles for clinical trials (CPMP/ICH/363/96)	EMA, ICH	1998	Сноска ⁹ <i>Footnote⁹</i>
The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products	ВОЗ <i>WHO</i>	2002	Сноска ¹⁰ <i>Footnote¹⁰</i>
Toxicity grading scale for healthy adult and adolescent volunteers enrolled in preventive vaccine clinical trials. Guidance for industry	FDA	2007	Сноска ¹¹ <i>Footnote¹¹</i>
Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of live recombinant viral vectored vaccines (EMA/CHMP/VWP/141697/2009)	EMA	2010	Сноска ¹² <i>Footnote¹²</i>
General principles for the development of vaccines to protect against global infectious diseases. Guidance for industry	FDA	2011	Сноска ¹³ <i>Footnote¹³</i>
Expert consultation on the use of placebos in vaccine trials. Meeting report	ВОЗ <i>WHO</i>	2013	Сноска ¹⁴ <i>Footnote¹⁴</i>
Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved vaccines, Annex 4, TRS No. 993	ВОЗ <i>WHO</i>	2015	Сноска ¹⁵ <i>Footnote¹⁵</i>
Guideline for good clinical practice E6(R2) (EMA/CHMP/ICH/135/1995)	EMA, ICH	2016	Сноска ¹⁶ <i>Footnote¹⁶</i>
Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations, Annex 9, TRS No. 1004	ВОЗ <i>WHO</i>	2017	Сноска ¹⁷ <i>Footnote¹⁷</i>
Guidelines on the quality, safety and efficacy of plasmid DNA vaccines, Annex 2, TRS No. 1028	ВОЗ <i>WHO</i>	2021	Сноска ¹⁸ <i>Footnote¹⁸</i>
Guideline on clinical evaluation of vaccines (EMA/CHMP/VWP/164653/05 Rev. 1)	EMA	2023	Сноска ¹⁹ <i>Footnote¹⁹</i>

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. EMA – Европейское агентство по лекарственным средствам; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; FDA – Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств; ICH – Международный совет по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения.

Note. EMA, European Medicines Agency; WHO, World Health Organisation; FDA, Food and Drug Administration; ICH, International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use.

отдельных вакцин, а также вакцинных адьювантов: «Адьюванты вакцин для лечения и профилактики заболеваний человека» (глава 16), «Указания по проведению доклинических и клинических исследований вакцин для профилактики гриппа» (глава 29)²⁰, «Указания по разработке вакцин против оспы (осповакцин)» (глава 30)²¹ (положения, содержащиеся в главах 29 и 30, вступят в силу в феврале 2024 г.).

Учитывая то, что в одном документе сложно представить все аспекты разработки и исследования разных типов вакцин, ВОЗ были подготовлены отдельные руководства для оценки качества, безопасности и эффективности вакцин, предназначенных для профилактики определенных заболеваний (*табл. 2*). Кроме того, ВОЗ предоставляет международные стандартные образцы для оценки биологических препаратов,

⁹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-9-statistical-principles-clinical-trials-step-5_en.pdf

¹⁰ <https://www.who.int/publications/i/item/10665-42493>

¹¹ <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/toxicity-grading-scale-healthy-adult-and-adolescent-volunteers-enrolled-preventive-vaccine-clinical>

¹² https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-quality-non-clinical-clinical-aspects-live-recombinant-viral-vectored-vaccines_en.pdf

¹³ <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/general-principles-development-vaccines-protect-against-global-infectious-diseases>

¹⁴ <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506250>

¹⁵ <https://www.who.int/publications/m/item/procedures-and-data-requirements-changes-to-approved-vaccines-annex-4-trs-no-993>

¹⁶ <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e6-r2-good-clinical-practice-scientific-guideline>

¹⁷ <https://www.who.int/publications/m/item/clinical-evaluation-of-vaccines-annex-9-trs-no-1004>

¹⁸ <https://www.who.int/publications/m/item/plasmid-dna-vaccines-annex-2-trs-no-1028>

¹⁹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-vaccines-revision-1_en.pdf

²⁰ Решение Совета Евразийской экономической комиссии № 77 от 04.07.2023 «О внесении изменений в Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

²¹ Там же.

Таблица 2. Нормативные документы, регламентирующие проведение клинических исследований отдельных вирусных вакцин для профилактики инфекционных заболеваний

Table 2. Guidelines regulating the clinical trials of particular preventive viral vaccines

Наименование документа <i>Document title</i>	Регуляторный орган <i>Regulatory authority</i>	Год утверждения <i>Year of approval</i>	Источник <i>Reference</i>
Note for guidance on the development of vaccinia virus based vaccines against smallpox (CPMP/1100/02)	EMA	2002	Сноска ²² <i>Footnote²²</i>
Clinical data needed to support the licensure of pandemic influenza vaccines. Guidance for industry	FDA	2007	Сноска ²³ <i>Footnote²³</i>
Recommendations for inactivated rabies vaccine for human use produced in cell substrates and embryonated eggs, Annex 2, TRS No. 941	ВОЗ <i>WHO</i>	2007	Сноска ²⁴ <i>Footnote²⁴</i>
Guidelines to assure the quality, safety and efficacy of live attenuated rotavirus vaccines (oral), Annex 3, TRS No. 941	ВОЗ <i>WHO</i>	2007	Сноска ²⁵ <i>Footnote²⁵</i>
Recommendations for Japanese encephalitis vaccine (inactivated) for human use, Annex 1, TRS No. 963	ВОЗ <i>WHO</i>	2011	Сноска ²⁶ <i>Footnote²⁶</i>
Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of recombinant hepatitis B vaccines, Annex 4, TRS No. 978	ВОЗ <i>WHO</i>	2013	Сноска ²⁷ <i>Footnote²⁷</i>
Guidelines on the quality, safety and efficacy of dengue tetravalent vaccines (live, attenuated), Annex 2, TRS No. 979	ВОЗ <i>WHO</i>	2013	Сноска ²⁸ <i>Footnote²⁸</i>
Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of influenza vaccines (human, live attenuated) for intranasal administration, Annex 4, TRS No. 977	ВОЗ <i>WHO</i>	2013	Сноска ²⁹ <i>Footnote²⁹</i>
Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of live attenuated yellow fever vaccines, Annex 5, TRS No. 978	ВОЗ <i>WHO</i>	2013	Сноска ³⁰ <i>Footnote³⁰</i>
Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of Japanese encephalitis vaccines (live, attenuated) for human use, Annex 7, TRS No. 980	ВОЗ <i>WHO</i>	2014	Сноска ³¹ <i>Footnote³¹</i>
Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of poliomyelitis vaccines (oral, live, attenuated), Annex 2, TRS No. 980	ВОЗ <i>WHO</i>	2014	Сноска ³² <i>Footnote³²</i>
Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of poliomyelitis vaccines (inactivated), Annex 3, TRS No. 993	ВОЗ <i>WHO</i>	2015	Сноска ³³ <i>Footnote³³</i>
Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of recombinant human papillomavirus virus-like particle vaccines, Annex 4, TRS No. 999	ВОЗ <i>WHO</i>	2016	Сноска ³⁴ <i>Footnote³⁴</i>
Guideline on influenza vaccines. Non-clinical and clinical module (EMA/CHMP/VWP/457259/2014)	EMA	2016	Сноска ³⁵ <i>Footnote³⁵</i>
Evaluation of influenza vaccine effectiveness. A guide to the design and interpretation of observational studies	ВОЗ <i>WHO</i>	2017	Сноска ³⁶ <i>Footnote³⁶</i>
Guidelines on the quality, safety and efficacy of Ebola vaccines, Annex 2, TRS No. 1011	ВОЗ <i>WHO</i>	2018	Сноска ³⁷ <i>Footnote³⁷</i>

²² https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-development-vaccinia-virus-based-vaccines-against-smallpox_en.pdf

²³ <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-data-needed-support-licensure-pandemic-influenza-vaccines>

²⁴ <https://www.who.int/publications/m/item/inactivated-rabies-vaccine-for-human-use-annex-2-trs-no-941>

²⁵ <https://www.who.int/publications/m/item/oral-live-attenuated-rotavirus-vaccines-annex-3-trs-no-941>

²⁶ <https://www.who.int/publications/m/item/japanese-encephalitis-vaccine-inactivated-annex-1-trs-no-963>

²⁷ <https://www.who.int/publications/m/item/recombinant-hep-b-a4-trs-978>

²⁸ https://www.who.int/publications/m/item/TRS_979_annex-2-dengue

²⁹ <https://www.who.int/publications/m/item/influenza-attenuated-intranasal-administration-annex-4-trs-no-977>

³⁰ <https://www.who.int/publications/m/item/yellow-fever-vaccines-live-attenuated-annex-5-trs-no-978>

³¹ <https://www.who.int/publications/m/item/japanese-encephalitis-vaccines-live-attenuated-annex-7-trs-no-980>

³² <https://www.who.int/publications/m/item/oral-live-attenuated-poliomyelitis-vaccine-annex-2-trs-no-980>

³³ <https://www.who.int/publications/m/item/poliomyelitis-vaccines-inactivated-annex-3-trs-no-993>

³⁴ <https://www.who.int/publications/m/item/recombinant-hpv-like-particle-vaccines-annex-4-trs-no-999>

³⁵ <https://www.ema.europa.eu/en/influenza-vaccines-non-clinical-clinical-module-scientific-guideline>

³⁶ <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241512121>

³⁷ <https://www.who.int/publications/m/item/annex-2-trs1011-ebola>

Продолжение таблицы 2
Table 2 (continued)

Наименование документа <i>Document title</i>	Регуляторный орган <i>Regulatory authority</i>	Год утверждения <i>Year of approval</i>	Источник <i>Reference</i>
Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of recombinant hepatitis E vaccines, Annex 2, TRS No. 1016	ВОЗ <i>WHO</i>	2019	Сноска ³⁸ <i>Footnote³⁸</i>
Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of poliomyelitis vaccines (inactivated), Annex 3, TRS No. 1024	ВОЗ <i>WHO</i>	2020	Сноска ³⁹ <i>Footnote³⁹</i>
Guidelines on the quality, safety and efficacy of respiratory syncytial virus vaccines, Annex 2, TRS No. 1024	ВОЗ <i>WHO</i>	2020	Сноска ⁴⁰ <i>Footnote⁴⁰</i>
Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of enterovirus 71 vaccines (inactivated), Annex 3, TRS No. 1030	ВОЗ <i>WHO</i>	2021	Сноска ⁴¹ <i>Footnote⁴¹</i>

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. EMA – Европейское агентство по лекарственным средствам; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; FDA – Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств.

Note. EMA, European Medicines Agency; WHO, World Health Organisation; FDA, Food and Drug Administration.

которые служат эталонными источниками для определения биологической активности, выраженной в согласованных международных единицах.

Оценка иммуногенности вакцин

В Руководстве по клиническому исследованию вакцин ВОЗ⁴² указано, что изучение иммуногенности проводится на всех этапах разработки вакцины до получения регистрации; дополнительные исследования могут проводиться и в пострегистрационном периоде. Оценка иммуногенности основана на сборе биообразцов в соответствующие промежутки времени (до и после вакцинации) и определении наиболее значимых для вакцины параметров иммунитета. Как правило, для вакцин, содержащих новые антигены, которые ранее не использовались в вакцинах для человека, необходим тщательный анализ иммунного ответа на вакцинацию.

Согласно рекомендациям Руководства ВОЗ⁴³ программа КИ должна включать определение уровня (по количественным показателям) иммунного ответа, включая характеристику функциональных свойств антител (например, уровень нейтрализующих антител). В отдельных случаях в исследование иммуногенности может быть включена характеристика Т-клеточного иммунного ответа с оценкой индукции иммунной памяти (примирование), определение специфичности и перекрестной реактивности иммунного ответа и оценка изменений авидно-

сти антител после введения двух или более доз вакцины. При выполнении исследования также проводится характеристика инфекционного агента (например, описание подтипов вируса) и антигенного состава вакцины (например, индуцируют ли вакцинные антигены кросс-реактивный ответ на невакцинные штаммы).

При исследовании иммуногенности оценку гуморального иммунного ответа проводят с использованием образцов сыворотки крови, однако для некоторых видов вакцин наиболее информативным может быть применение других биологических жидкостей организма (например, биообразцы носовых смывов или цервикальной слизи), что связано с механизмами инфицирования и/или репликации возбудителя инфекционного процесса. Это особенно важно в случаях, если известно или предполагается, что системный иммунный ответ на вакцину не коррелирует с защитной эффективностью (например, интраназальная вакцинация против гриппа). Тем не менее согласно рекомендациям Руководства ВОЗ⁴⁴ установлено, что сыворотка крови является основной биологической жидкостью для оценки уровня вакцинального иммунного ответа при принятии решения о регистрации препарата.

Сроки взятия образцов сыворотки крови для оценки уровня специфических антител определяются с учетом информации о пиковом иммунном ответе после первой иммунизации или, если применимо, последующих иммунизаций. В случае новых антигенов, которые

³⁸ <https://www.who.int/publications/m/item/recombinant-hepatitis-e-vaccines-annex-2-trs-1016>

³⁹ <https://www.who.int/publications/m/item/poliomyelitis-vaccines-annex-3-trs-no-1024>

⁴⁰ <https://www.who.int/publications/m/item/respiratory-syncytial-virus-vaccines-annex-2-trs-no-1024>

⁴¹ <https://www.who.int/publications/m/item/ev71-recommendations>

⁴² Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations, Annex 9, TRS No. 1004. WHO; 2017.

⁴³ Там же.

⁴⁴ Там же.

ранее не использовались в составе вакцинного препарата, время забора сыворотки крови может быть основано на данных доклинических исследований и затем скорректировано после получения результатов КИ иммуногенности вакцины. Необходимым является определение уровня специфических антител до вакцинации, особенно если предполагается, что в целевой группе может быть прослойка лиц со специфическими антителами в результате естественного контакта с возбудителем и/или ранее проведенной вакцинации. Оценка уровня специфических антител до вакцинации важна для определения уровня и фактора сероконверсии после вакцинации (среднее геометрическое титров (СГТ) антител; среднее геометрическое концентраций (СГК) антител). Гуморальный иммунный ответ на вакцинацию оценивается по появлению специфических антител против вакцинных антигенов или, при их наличии, по кратному увеличению соответствующих значений СГТ⁴⁵.

Программа исследования иммуногенности вакцины зависит в первую очередь от установления иммунного коррелята защиты. Если корреляционная связь между уровнем специфических и вируснейтрализующих антител выявлена, то в дальнейших исследованиях может быть допустима оценка только уровня вирусспецифических IgG. Даже в этом случае характеристика вируснейтрализующего иммунного ответа важна для определенных возрастных или других целевых групп, в отношении которых известно или предполагается, что способность специфических антител связываться с вирусом отличается от их вируснейтрализующей активности. Если отсутствует обоснованный иммунный коррелят защиты, то, если это возможно, необходима оценка уровня нейтрализующих антител⁴⁶.

Определение уровня клеточно-опосредованного иммунного ответа проводится для отдельных инфекционных заболеваний; для остальных инфекций этот показатель может служить подтверждением выводов, основанных на данных о гуморальном иммунном ответе (например, при оценке пользы от добавления в состав вакцины адьюванта или при оценке степени перекрестного иммунитета, индуцированного вакциной).

На развитие вакцинального иммунного ответа влияет много факторов, в том числе

и социально-экономические особенности региона, в котором проводятся КИ. Далеко не всегда исследования, проведенные в одном регионе, могут предсказать эффективность вакцины на других территориях. Так, результаты КИ показали, что при вакцинации ротавирусной вакциной выявлены различные уровни вирусспецифических IgA в сыворотке крови у людей из стран с разным уровнем экономического развития (развитых, менее развитых или развивающихся). Кроме того, оценка протективности ограничена серотипами, циркулирующими в странах, где проводились исследования⁴⁷. В связи с вышесказанным при планировании исследований ротавирусной вакцины (до или после регистрации) следует учитывать возможные последствия влияния следующих факторов: преобладающие циркулирующие серотипы ротавируса, иммунизация другими оральными вакцинами, иммунодефициты, наличие грудного вскармливания и материнских антител, факторы недоедания и дефицита витаминов, сопутствующие инфекции (кишечные инфекции, малярия, паразитарные инфекции, ВИЧ, гепатит)⁴⁸.

Иммунный коррелят защиты

Иммунный коррелят защиты – это количественное значение иммунологического показателя, статистически коррелирующее с уровнем защиты от инфекции, индуцированной вакциной [1]. В настоящее время все установленные корреляты защиты основаны на параметрах гуморального иммунного ответа (количественные значения вируснейтрализующих или специфических IgG антител). Некоторые примеры хорошо зарекомендовавших себя иммунных коррелятов защиты включают антитела к дифтерийному и столбнячному анатоксинам, полиовирусам, вирусу гепатита В и капсулярному полисахариду *Haemophilus influenzae* типа b. В большинстве случаев установленный иммунный коррелят защиты статистически связан с профилактикой клинической формы заболевания, но для некоторых патогенов коррелят защиты ассоциирован с предотвращением инфицирования (например, гепатит А и гепатит В).

В руководстве ВОЗ⁴⁹ установлены рекомендации по определению и обоснованию иммунных коррелятов защиты. Для обоснования иммунных коррелятов защиты рекомендуется

⁴⁵ Там же.

⁴⁶ Там же.

⁴⁷ Wood D, WHO Informal Consultative Group. WHO informal consultation on quality, safety and efficacy specifications for live attenuated rotavirus vaccines Mexico City, Mexico, 8–9 February 2005. Vaccine. 2005;23(48–49):5478–87.

⁴⁸ Guidelines to assure the quality, safety and efficacy of live attenuated rotavirus vaccines (oral), Annex 3, TRS No. 941. WHO; 2007.

⁴⁹ Там же.

использовать результаты серологического мониторинга и заболеваемости в целевых группах населения, данные по применению антител, полученных от людей с установленным специфическим иммунным ответом, для пассивной защиты и данные оценки эффективности, полученные в контролируемых КИ или в реальных условиях применения.

Следует отметить, что иммунный коррелят защиты, обоснованный в одном клиническом исследовании вакцины для определенной популяции, не обязательно может быть применим к другим разрабатываемым вакцинам, предназначенным для предотвращения того же инфекционного заболевания. Кроме того, данный коррелят защиты может быть неприменим в других группах населения и при иной эпидемиологической обстановке. Иммунные корреляты защиты могут различаться между популяциями разных этнических групп, в которых субъекты могли в естественных условиях встречаться с разными подтипами одного возбудителя.

Клинические исследования эффективности вакцин против вирусных инфекций

Согласно рекомендациям руководств ВОЗ и ЕМА⁵⁰ программа клинической разработки новых вакцин-кандидатов начинается с изучения их безопасности; при этом также оценивается иммунный ответ на каждый антиген, находящийся в составе вакцины. В первом исследовании целесообразно включение в выборку здоровых серонегативных добровольцев. Затем на основе результатов КИ фазы I проводятся исследования фазы II с целью оценки безопасности и иммуногенности. Желательно, чтобы эти исследования были проведены в целевой популяции. Исследования I и II фаз обычно предназначены для получения достаточных данных по безопасности и иммуногенности при обосновании выбора одного или нескольких составов вакцин-кандидатов, которые будут оцениваться в основных клинических исследованиях — для выбора количества антигенных компонентов и, в случаях, где это применимо, адьюванта.

Основные исследования (КИ фазы III) проводятся с целью получения клинических данных, достаточных для регистрации вакцины. Первичной конечной точкой таких КИ является

оценка протективной эффективности вакцины либо напрямую, либо исходя из полученных данных иммуногенности⁵¹. В исключительных случаях для регистрации может быть достаточно данных КИ фазы II. Обычно в основных исследованиях используются серии вакцин, полученные по технологии для коммерческого выпуска препарата.

Разработка конкретной программы КИ во многом зависит от заболевания, против которого направлена создаваемая вакцина. Так, в случае антирабической вакцины⁵² первичные исследования иммуногенности проводятся с участием здоровых, ранее не вакцинированных добровольцев, не контактировавших с вирусным антигеном. После подтверждения иммуногенности в этой популяции проводятся дальнейшие КИ иммуногенности в целевых популяциях с оценкой эффективности. Иммуногенность и безопасность оцениваются как в доконтактном, так и в постконтактном периодах. При проведении КИ должны быть охарактеризованы различные схемы вакцинации и способы введения, начало, степень и продолжительность защиты, а также необходимость и сроки ревакцинации. Исследование доконтактной протективной эффективности вакцины проводится в эндемичных районах. Выборка должна включать пожилых людей, как вакцинированных, так и не вакцинированных. Постконтактная протективность оценивается после получения данных об иммуногенности только в районах и группах населения с высоким риском⁵³.

В исследованиях протективной эффективности вакцины нет необходимости, если установлено, что клинические иммунологические данные можно использовать для прогнозирования защиты от болезни. В этом случае, если имеется установленный иммунный коррелят защиты в отношении конкретного заболевания (например, антитела против поверхностного антигена гепатита В), достаточно провести КИ, которое продемонстрирует, что вакцина-кандидат вызывает удовлетворяющий показателю коррелята защиты иммунный ответ.

При разработке новой вакцины-кандидата для профилактики инфекционного заболевания исследование эффективности проводится, в том числе, при следующих условиях: если отсутствует обоснованный иммунный коррелят защиты,

⁵⁰ Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations, Annex 9, TRS No. 1004. WHO; 2017.

Guideline on clinical evaluation of vaccines (EMA/CHMP/VWP/164653/05 Rev. 1). EMA; 2023.

⁵¹ Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations, Annex 9, TRS No. 1004. WHO; 2017.

⁵² Recommendations for inactivated rabies vaccine for human use produced in cell substrates and embryonated eggs, Annex 2, TRS No 941. WHO; 2007.

⁵³ Там же.

если отсутствует зарегистрированная вакцина против конкретного инфекционного заболевания с документально подтвержденной эффективностью, что не позволяет провести связующие исследования (bridging studies) с новой вакциной-кандидатом⁵⁴.

Протективную эффективность вакцины против конкретного инфекционного заболевания обычно определяют в ходе рандомизированных КИ, в которых сравнивают заболеваемость у участников в группе после вакцинации с заболеваемостью в контрольной группе, которая не была вакцинирована. Реже протективность вакцины может быть определена в исследовании, в котором сравнивается заболеваемость после вакцинации между следующими группами: основной группой, получившей новую кандидатную вакцину, и контрольной группой, получившей зарегистрированную вакцину, предназначенную для профилактики того же инфекционного заболевания⁵⁵.

Если для обоснования эффективности и безопасности новой вакцины используются сравнительные исследования с уже зарегистрированной вакциной, то необходимо обосновать выбор вакцины сравнения. В качестве препарата сравнения необходимо использовать вакцину того же типа, вводимую тем же путем, что и изучаемый препарат. Например, субъединичная вакцина для профилактики гриппа должна сравниваться с зарегистрированной субъединичной вакциной, расщепленная вакцина – с расщепленной. Наиболее предпочтительно использование препаратов сравнения, в отношении которых получены данные, обосновывающие их эффективность в реальных условиях применения (обычно в пострегистрационных обсервационных исследованиях)⁵⁶.

Особое внимание при проведении КИ эффективности и безопасности необходимо уделить критериям включения добровольцев. Обычно в исследование не могут быть включены лица с предполагаемой аллергической реакцией на вакцину и принимающие иммуносупрессивную терапию. Дополнительные критерии исключения должны основываться на клиническом опыте применения конкретной вакцины. Например, в исследовании рекомбинантной вакцины против лихорадки Эбола было выявлено развитие артрита при введении вакцины,

в связи с чем лица с артритом (в том числе в анамнезе) были исключены из участия в начальных фазах исследования данной вакцины до тех пор, пока не определена частота, продолжительность и тяжесть данного нежелательного явления (НЯ)⁵⁷.

Простейшая схема КИ предполагает рандомизацию равного количества субъектов в группу вакцины-кандидата и контрольную группу (1:1). В исследованиях, в которых есть контрольная группа невакцинированных, но при этом имеются клинические данные, подтверждающие вероятную эффективность вакцины-кандидата, по этическим принципам может быть уместно (с учетом статистических данных и оценки воздействия на общий размер основной выборки) использовать несбалансированную рандомизацию (например, 2:1 или 3:1), чтобы большинство субъектов получили вакцину-кандидат⁵⁸.

Особенности программ клинических исследований некоторых вакцин против вирусных инфекций

Следует отметить, что проведение исследования эффективности вакцины затруднено в некоторых случаях: если новая кандидатная вакцина предназначена для предотвращения инфекционного заболевания, которое в настоящее время не встречается (например, натуральная оспа); если заболевание возникает в виде непредсказуемых и кратковременных вспышек, когда недостаточно времени для проведения должным образом спланированных исследований по надежной оценке эффективности вакцины (например, некоторые вирусные геморрагические лихорадки). Кроме того, проведение КИ затруднительно в случаях, когда инфекционное заболевание встречается редко и его распространение территориально ограничено, а также в результате широкого применения эффективных вакцин среди населения.

Так, исследование протективной эффективности противосспенной вакцины невозможно ввиду того, что вирус натуральной оспы в настоящее время не циркулирует в популяции⁵⁹. Имеются исследовательские данные о том, что после первичной вакцинации против натуральной оспы образование небольшого очага повреждения (оспины или язвы) диаметром 1–8 мм связано с максимальными уровнями нейтрализующих

⁵⁴ Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations, Annex 9, TRS No. 1004. WHO; 2017.

⁵⁵ Там же.

⁵⁶ Guideline on influenza vaccines. Non-clinical and clinical module (EMA/CHMP/VWP/457259/2014). EMA; 2016.

⁵⁷ Guidelines on the quality, safety and efficacy of Ebola vaccines, Annex 2, TRS No 1011. WHO; 2018.

⁵⁸ Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations, Annex 9, TRS No. 1004. WHO; 2017.

⁵⁹ Note for guidance on the development of vaccinia virus-based vaccines against smallpox (CPMP/1100/02). EMA; 2002.

антител. Основываясь на описанных наблюдениях, можно полагать, что данные по потенциальной протективной эффективности новой противооспенной вакцины можно получить исходя из доли вакцинированных, у которых образовались оспины необходимого размера в месте введения вакцины⁶⁰.

При проведении исследований эффективности при наличии иммунного коррелята защиты основной конечной точкой обычно является процент субъектов с уровнем антител равным или превышающим установленный коррелят защиты (серопротекция). При отсутствии иммунного коррелята защиты первичная конечная точка обычно основывается на оценке гуморального иммунного ответа. При этом либо устанавливается пороговое значение показателя (первичная конечная точка может соответствовать процентной доле субъектов, у которых уровни антител достигают порогового значения или превышают его), либо в качестве первичной конечной точки может быть использована частота сероконверсии.

В случае если КИ проводится с целью обоснования вакцинации в другой возрастной группе или другой дозе, обычно проводятся связующие исследования иммуногенности. Дизайн такого исследования может включать прямое сравнение между группами. Возможны ситуации, когда единственной возможностью проведения связующих исследований является проведение сравнительных исследований с вакциной, зарегистрированной, в свою очередь, тоже на основе связующих исследований, что снижает достоверность демонстрации не меньшей эффективности; это необходимо учитывать при разработке дизайна таких исследований. Подобные соображения справедливы и в случае, когда зарегистрированная вакцина с установленной протективностью была заменена вакциной, содержащей большее количество антигенов на основе сравнения иммунного ответа на общие антигены, а последняя затем используется в качестве референтной в связующих исследованиях⁶¹.

Для ряда вакцин по этическим или иным причинам невозможно проведение плацебо-контролируемых исследований с участием невакцинированных добровольцев в контрольной группе. В частности, доступность и широкое распространение эффективных вакцин в районах,

эндемичных по японскому энцефалиту (ЯЭ), делает неэтичным проведение исследований протективной эффективности, в которых сравнивают группу, получившую новую вакцину против ЯЭ, с невакцинированной группой. Кроме того, использование доступных вакцин против ЯЭ снизило частоту клинических инфекций до такой степени, что исследование с достаточной статистической мощностью для оценки относительной протективности новой вакцины по сравнению с зарегистрированной вакциной против ЯЭ потребует неосуществимо больших размеров выборки⁶². В идеале программа клинической разработки должна оценивать безопасность и иммуногенность новой вакцины в когортах населения, проживающего в неэндемичных, эндемичных и гиперэндемичных районах, с включением субъектов без ранее существовавшего иммунитета и субъектов с различной степенью предсуществующего иммунитета (естественного или вакцинального) к ЯЭ. В эндемичных и гиперэндемичных районах значительная часть жителей могла быть вакцинирована против ЯЭ в прошлом. Поэтому целесообразно оценить способность новой вакцины бустировать специфический иммунитет у людей, ранее вакцинированных другими типами вакцин против ЯЭ. Дизайн и место проведения КИ должны учитывать наличие перекрестного иммунитета между флавивирусами, что может влиять на уровни антител к вирусу ЯЭ до и после вакцинации⁶³.

При проведении исследований эффективности вакцин необходимо учитывать иммунный статус исследуемой популяции. Например, при проведении КИ вакцины для профилактики ЯЭ рекомендуется на первом этапе в исследование включить серонегативных добровольцев (с уровнем титров, установленным в тесте нейтрализации уменьшения бляшек (plaque reduction neutralization test, PRNT), $PRNT_{50} < 1:10$)⁶⁴. В этой популяции наиболее подходящим первичным параметром для оценки иммунного ответа будет доля субъектов с уровнем поствакцинальных титров $PRNT_{50} \geq 1:10$ (сероконверсия). Другими обязательными параметрами оценки иммунного ответа будут следующие: увеличение титров антител после последовательных доз вакцины, значение среднего геометрического титров антител и обратная кумулятивная кривая распределения титров. Важно учитывать вариабельность иммунного ответа между субъектами.

⁶⁰ Note for guidance on the development of vaccinia virus-based vaccines against smallpox (CPMP/1100/02). EMA; 2002.

⁶¹ Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations, Annex 9, TRS No. 1004. WHO; 2017.

⁶² Recommendations for Japanese encephalitis vaccine (inactivated) for human use, Annex 1, TRS No 963. WHO; 2011.

⁶³ Там же.

⁶⁴ Там же.

В эндемичных районах важно получить данные о безопасности и иммуногенности новой вакцины против ЯЭ у изначально серопозитивных лиц. В данной когорте первичная оценка иммунного ответа на вакцинацию обычно основывается на значительном повышении (по крайней мере, четырехкратном) титра антител после одной или нескольких вакцинаций. После завершения первичного курса вакцинации важно запланировать оценку продолжительности антительного ответа. Как правило, участники КИ должны наблюдаться от 2 до 5 лет после завершения курса первичной вакцинации⁶⁵.

Отдельным важным аспектом проведения КИ вакцинных препаратов является участие беременных женщин. Иммунизация женщин во время беременности может предотвратить развитие инфекции у матери, а в некоторых случаях и у ребенка в течение ограниченного постнатального периода за счет плацентарного переноса материнских антител (например, в случае применения вакцин против гриппа, коклюша и столбняка). В других случаях иммунизация женщин во время беременности позволяет предотвратить развитие заболевания у ребенка, а не матери (например, вакцина против респираторно-синцитиального вируса). Также иммунизация во время беременности может предотвратить инфицирование матери и таким образом защитить плод от последствий инфицирования внутриутробно [2, 3].

Перед проведением исследований с участием беременных женщин необходимо получить данные по безопасности и иммуногенности в процессе КИ, проведенных с участием небеременных женщин детородного возраста⁶⁶. Планируемые дозы в КИ должны основываться на данных, полученных в популяции небеременных, но может потребоваться корректировка дозы или режима введения в случае, если результаты исследования свидетельствуют о влиянии беременности на иммунный ответ. Исследования должны включать измерение уровней антител в образцах пуповинной крови, взятых при родах. Количество полученных образцов должно быть достаточным для оценки индивидуальной изменчивости. Дополнительные исследования могут включать сбор пуповинной крови в период между вакцинацией матери и родами. Должно быть показано, что уровни антител в пуповинной крови у детей,

рожденных от вакцинированных матерей, получивших окончательную обоснованную дозу вакцины, должны быть выше, чем у детей, рожденных от невакцинированных матерей.

При проведении КИ вакцин на основе вирусов с высокой мутагенностью необходимо продемонстрировать эффективность в отношении близкородственных вакцинным «диких» штаммов. Так, для вакцин против гриппа рекомендуется включение данной оценки в качестве вторичной конечной точки эффективности⁶⁷. Если исследования проводятся в сезон, когда рекомендуемые вакцинные штаммы не соответствуют преобладающим циркулирующим штаммам, это может повлиять на оценку эффективности вакцины, основанную на рекомендованной первичной конечной точке. В таком случае определение эффективности вакцины в отношении случаев гриппа, вызванных совпадающими штаммами, будет играть значительную роль при оценке общей потенциальной пользы вакцины (при условии, что случаев болезни, вызванных близкородственными штаммами, будет достаточно для проведения указанной оценки). При определении других вторичных конечных точек должны быть включены следующие: случаи смертельных исходов, госпитализаций, появления гриппоподобных симптомов, все случаи грипп-ассоциированной пневмонии и среднего отита (у детей)⁶⁸.

Использование показателя иммуногенности для оценки эффективности вакцин против вирусных инфекций

При проведении клинических исследований вакцин в тех случаях, когда имеется обоснованный иммунный коррелят защиты, он может быть использован в качестве суррогатного маркера эффективности.

Согласно данным проведенных исследований вакцины против полиомиелита титр сывороточных нейтрализующих антител 1:4–1:8 считается маркером защиты от полиовируса⁶⁹. Поэтому для живых оральных вакцин против полиомиелита сероконверсия для серонегативных добровольцев определяется при титре антител выше порогового, а для серопозитивных – при повышении титра в четыре раза [4]. В популяциях с высокими титрами антител сероконверсия

⁶⁵ Там же.

⁶⁶ WHO consultation on influenza vaccines for pregnant and lactating women: clinical data requirements for product labelling. Geneva, Switzerland, 15–16 July 2014. Meeting report. WHO; 2014.

⁶⁷ Guideline on influenza vaccines. Non-clinical and clinical module (EMA/CHMP/VWP/457259/2014). EMA; 2016.

⁶⁸ Там же.

⁶⁹ Plotkin SA, Vidor E. Poliovirus vaccine-inactivated. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. Vaccines. 5th ed. London: Elsevier; 2008.

оценивается как изменение от уровня ниже самого высокого исследованного разведения (<8192) до уровня выше самого высокого исследованного разведения (>8192)⁷⁰. В то же время для инактивированных полиомиелитных вакцин маркером клинической защиты от полиомиелита считается титр сывороточных нейтрализующих антител $\geq 1:8$ [5]. Соответственно для серонегативных лиц сероконверсия определяется при повышении титра антител $\geq 1:8$, а для серопозитивных — как более чем четырехкратное повышение титров антител после вакцинации. Важно отметить, что метод оценки уровня сывороточных нейтрализующих антител должен быть стандартизован в соответствии с требованиями руководства ВОЗ⁷¹. Следует подчеркнуть, что снижение антигенового ответа с течением времени не должно интерпретироваться как указание для введения бустерной дозы, поскольку имеющиеся данные свидетельствуют о том, что сформировавшейся иммунологической памяти может быть достаточно для защиты от полиомиелита [6].

Для ряда вакцин, которые широко и длительно применяются в практике здравоохранения, рекомендуется проведение сравнительных исследований с уже зарегистрированной вакциной. В частности, это относится к исследованиям вакцин против гепатита В. Известно, что защитная эффективность вакцин против гепатита В напрямую связана с индукцией анти-HBs-антител — уровень концентрации анти-HBs-антител более 10 мМЕ обычно считается маркером защиты от гепатита В⁷². При проведении КИ необходимо установить процент серонегативных лиц, у которых этот уровень антител достигается примерно через 4 недели после введения вакцины. В плане КИ должна быть обоснована граница не меньшей эффективности для сравнения процентной доли субъектов с концентрацией анти-HBs-антител более 10 мМЕ⁷³. При этом иммунный коррелят защиты вакцины для профилактики гепатита В не установлен.

Для вакцин против желтой лихорадки на основе вируса штамма 17D рекомендуется проведение исследований с целью оценки безопасности и иммуногенности вакцины-кандидата

в сравнении как минимум с одной зарегистрированной вакциной⁷⁴. Определение иммуногенности должно основываться на оценке уровня нейтрализующих антител, которые считаются основой иммунной защиты, хотя точный механизм формирования иммунитета неизвестен [7, 8]. Сероконверсию определяют либо как четырехкратное повышение уровня нейтрализующих антител, либо как индукцию формирования нейтрализующих антител у ранее серонегативных субъектов. Эти два критерия желательно рассматривать отдельно при сравнении новой вакцины и зарегистрированной вакцины, используемой в качестве контроля⁷⁵.

В случае вакцин против гепатита Е (ВГЕ) иммунный коррелят защиты не определен. Для вакцин против ВГЕ рекомендуется проведение связующих исследований вакцины-кандидата в сравнении зарегистрированной вакциной, эффективность которой доказана⁷⁶. Однако такой подход возможен только в том случае, если обе вакцины содержат один и тот же антиген. Кроме того, демонстрация эффективности первой зарегистрированной вакцины была ограничена генотипами 1 и 4 ВГЕ, и неизвестно, может ли защитный иммунный ответ различаться в зависимости от генотипа. При этом исходный уровень серопозитивности в популяции, в которой была продемонстрирована эффективность, оценивался в 47% (на основе данных менее чем одной десятой от общего числа участников рандомизированного исследования) [9]. Нельзя предполагать, что данная оценка эффективности вакцины будет применима к популяциям с другими уровнями серопозитивности до вакцинации⁷⁷.

В отношении вакцины для профилактики энтеровируса на основе инактивированного вируса штамма EV71 иммунный коррелят защиты или суррогатный маркер защиты пока не определены. Хотя результаты КИ иммуногенности предполагают, что титр нейтрализующих антител от 1:16 до 1:32 может быть связан с формированием иммунной защиты, дальнейший анализ показал, что для защиты могут потребоваться значительно более высокие уровни нейтрализующих антител [10]⁷⁸.

⁷⁰ Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of poliomyelitis vaccines (oral, live, attenuated), Annex 2, TRS No 980. WHO; 2014.

⁷¹ Manual for the virological investigation of polio. Geneva: WHO; 1997.

⁷² Hepatitis B vaccines: WHO position paper. Weekly Epidemiological Record. 2009;84(40):405–20.

⁷³ Guideline on the choice of the non-inferiority margin (EMA/CPMP/EWP/2158/99). EMA; 2005.

⁷⁴ Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of live attenuated yellow fever vaccines, Annex 5, TRS No 978. WHO; 2013.

⁷⁵ Там же.

⁷⁶ Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of recombinant Hepatitis E vaccines, Annex 2, TRS No 1016. WHO; 2019.

⁷⁷ Там же.

⁷⁸ Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of enterovirus 71 vaccines (inactivated), Annex 3, TRS No 1030. WHO; 2021.

Для отдельных видов вакцин с неустановленными иммунными коррелятами защиты, но в отношении которых в силу этических, географических или других причин невозможно проведение традиционного контролируемого исследования эффективности, допускается проведение исследований с использованием показателей иммуногенности. В частности, при проведении исследований вакцин для профилактики бешенства включение контрольной группы с введением плацебо неэтично. Поэтому в данной ситуации основным критерием эффективности является сравнение значений иммуногенности при иммунизации новой вакциной с известными данными об иммуногенности⁷⁹. Ранее полученные результаты долгосрочных КИ показали, что вакцины, отвечающие минимальным требованиям ВОЗ по эффективности в 2,5 МЕ на дозу, обеспечивают адекватную иммуногенность и защиту. Концентрация антител не менее 0,5 МЕ/мл на 14, 28 или 30 сут после первичной вакцинации обычно считается адекватной. В руководстве ВОЗ по антирабическим вакцинам рекомендуется использовать концентрацию нейтрализующих антител в качестве предиктора клинической эффективности⁸⁰. Тем не менее важным является получение информации о протективности вакцин при их фактическом применении. Первоначальные исследования иммуногенности проводят на ранее не вакцинированных серонегативных здоровых взрослых добровольцах. После подтверждения иммуногенности в этой группе, необходимо провести дальнейшие исследования, чтобы продемонстрировать иммуногенность в целевых группах населения в соответствии с предполагаемым использованием⁸¹.

Исследования безопасности вакцин против вирусных инфекций

Все клинические исследования, проводимые до или после регистрации вакцин, должны включать исследования безопасности. Оценка безопасности может быть основной, вспомогательной или вторичной целью КИ. В случае если оценка безопасности является основной целью КИ, обычно первичный анализ основывается на конкретной конечной точке безопасности (например, частота определенного НЯ или ча-

стота НЯ, которые могут быть частью представляющего интерес клинического синдрома)⁸².

Если оценка безопасности является вторичной целью исследования, то такие КИ обычно не имеют достаточной статистической мощности для обоснованного анализа таких конечных точек, как частота всех или конкретных НЯ. Описательные сравнительные статистические данные обычно используются для выявления любых различий в частоте НЯ между группами кандидатной и референтной вакцин. Если проводится статистический анализ частоты НЯ, то он должен быть описан в протоколе КИ. Вероятность того, что НЯ, более частые в исследуемой группе, по сравнению с зарегистрированной вакциной, могут иметь причинно-следственную связь с кандидатной вакциной, следует принимать во внимание при принятии решения о необходимости дальнейших КИ до или после регистрации для изучения и количественной оценки потенциальных рисков⁸³.

Для оценки степени тяжести НЯ необходимо собрать достаточные данные для каждого ожидаемого проявления и симптома НЯ. При этом следует использовать стандартные шкалы оценок (в том числе шкалы, привязанные к возрасту). При этом могут быть использованы критерии, представленные в соответствующем руководстве FDA⁸⁴. Одни и те же шкалы оценки должны применяться на протяжении всей программы КИ⁸⁵.

Общий размер выборки участников для включения в предрегистрационные КИ с целью оценки безопасности должен согласовываться с регуляторным органом. Невозможно заранее определить минимальное количество вакцинированных субъектов (обычно ограниченное числом лиц, получивших все дозы вакцины в соответствии со схемой вакцинации в определенной возрастной группе), которое можно прогнозировать во всех исследованиях разработки вакцин. Важным фактором является достаточный размер общей выборки для точной оценки частоты НЯ. Например, включение 3000 субъектов в исследование обеспечивает 95% вероятность наблюдения одного случая НЯ, возникающего в среднем у 1 из 1000 субъектов. Включение в исследование менее 3000 субъектов может

⁷⁹ Recommendations for inactivated rabies vaccine for human use produced in cell substrates and embryonated eggs, Annex 2, TRS No 941. WHO; 2007.

⁸⁰ Там же.

⁸¹ Там же.

⁸² Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations, Annex 9, TRS No. 1004. WHO; 2017.

⁸³ Там же.

⁸⁴ Toxicity grading scale for healthy adult and adolescent volunteers enrolled in preventive vaccine clinical trials. Guidance for Industry. FDA; 2007.

⁸⁵ Там же.

быть приемлемым, если новая вакцина-кандидат содержит только антигенные компоненты, которые уже зарегистрированы в других вакцинах и для которых имеется значительный опыт рутинного применения.

В руководстве ЕМА по доклинической и клинической оценке вакцин против гриппа⁸⁶ указано, что в каждой изучаемой возрастной группе необходимо предусмотреть соответствующую стратификацию. Например, если все исследования ограничиваются только группой детей, то общий размер выборки участников для включения в предрегистрационные КИ с целью оценки безопасности должен составлять по крайней мере 3000 субъектов, при этом каждая детская возрастная группа (дети грудного возраста и младенцы, дети в возрасте 2–8 и 9–11 лет, подростки 12–14 и 15–17 лет) должна включать не менее 300 субъектов при условии отсутствия непредвиденных нежелательных реакций в детских возрастных группах. Если в исследование включены как взрослые, так и дети, то общий размер выборки должен составлять 3000 взрослых плюс по 300 субъектов из каждой детской возрастной группы: младенцы, дети и подростки (всего около 900 детей) при условии отсутствия непредвиденных серьезных нежелательных реакций в детских возрастных группах⁸⁷.

Для изучения отдельных типов вакцин (например, новых вакцин или новых адъювантов) или конкретных условий их применения (например, в случае уязвимой популяции с высоким риском возникновения определенных НЯ) может потребоваться включение в исследование безопасности более 3000 субъектов. Если существует риск возникновения определенного НЯ, а имеющиеся данные по безопасности не позволяют провести четкую оценку риска, то может потребоваться проведение дополнительных исследований безопасности для более точной оценки риска.

Ожидаемые признаки и симптомы НЯ обычно регистрируются ежедневно в течение как минимум 4–7 сут после каждой дозы введенной вакцины. Более длительные периоды (например, 10–14 сут) могут использоваться при оценке безопасности определенных вакцин, например на основе репликативно-компетентных вирусов. Спонтанные сообщения о НЯ обычно собираются за весь период между введениями вакцины, а также примерно в течение 4 нед.

после введения последней дозы. Сообщения о серьезных НЯ и любых ожидаемых НЯ, представляющих особый интерес, должны собираться у всех субъектов исследования в течение не менее 6 мес. после введения последней дозы. Для вакцин, содержащих новые адъюванты, рекомендуется последующее наблюдение в течение как минимум 12 мес. после последнего введения для сбора данных о любых аутоиммунных заболеваниях или других иммуноопосредованных НЯ⁸⁸.

Для оценки безопасности некоторых вакцин существуют особые требования по расширенному фармаконадзору. Это касается вакцин против гриппа, для которых необходима ежегодная замена штамма в вакцинах в связи с тем, что вирус гриппа обладает высокой мутагенной активностью⁸⁹. В руководстве ЕМА по оценке безопасности вакцин против гриппа представлены требования к ежегодному расширенному надзору за безопасностью, применяемому с целью быстрого обнаружения любого увеличения (местной или системной) реактогенности вакцин против гриппа, а также иного непредвиденного нежелательного иммунного ответа, которые могут возникнуть вследствие значительных изменений в их производственном процессе. В руководстве изложены общие принципы для улучшения непрерывного мониторинга в отношении вакцин против гриппа, которые позволят в короткие сроки обнаруживать, оценивать и реагировать на новые сигналы по безопасности, которые могут появиться во время прививочных кампаний. Учитывая особенности эпидемиологии гриппа, ВОЗ было подготовлено руководство, регламентирующее проведение наблюдательных исследований в оценке программ вакцинации против гриппа в пострегистрационном периоде⁹⁰.

При оценке безопасности вакцин важным представляется учет особых случаев побочных реакций. Так, при исследовании безопасности реассортантной ротавирусной вакцины в пострегистрационный период в ЕС была выявлена связь вакцинации с развитием инвагинации кишечника – редким серьезным побочным эффектом после введения вакцины младенцам [11]. В связи с этим рекомендуется проведение наблюдений за возможностью развития инвагинации в течение 30 сут после введения каждой дозы вакцины. Однако даже очень крупные

⁸⁶ Guideline on influenza vaccines. Non-clinical and clinical module (EMA/CHMP/VWP/457259/2014). EMA; 2016.

⁸⁷ Там же.

⁸⁸ Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations, Annex 9, TRS No. 1004. WHO; 2017.

⁸⁹ Interim guidance on enhanced safety surveillance for seasonal influenza vaccines in the EU (EMA/PRAC/222346/2014). EMA; 2014.

⁹⁰ Evaluation of influenza vaccine effectiveness: a guide to the design and interpretation of observational studies. WHO; 2017.

предварительные исследования (например, с участием 70000 младенцев) не могут исключить связь вакцинации с инвагинацией. Если пострегистрационные исследования, проводимые в настоящее время, выявят возрастной риск вакциноассоциированной инвагинации кишечника, могут потребоваться отдельные указания по введению первой дозы вакцины в зависимости от возраста ребенка [12]. В связи с этим в программы КИ новых ротавирусных вакцин должна быть включена оценка фоновой частоты инвагинаций. Однако получить точные данные о фоновой заболеваемости в данных исследованиях может оказаться невозможным. Поэтому расчет выборки для оценки безопасности должен учитывать степень риска вакциноассоциированной инвагинации, которую возможно оценить в исследовании. При должном обосновании размер выборки для предрегистрационных КИ новых ротавирусных вакцин может быть менее 70000 субъектов⁹¹.

Для некоторых вакцин существует риск возникновения побочных реакций, ассоциированных с иммунизацией. Так, в случае иммунизации новой вакциной для профилактики желтой лихорадки необходимо в течение нескольких лет осуществлять мониторинг безопасности, в первую очередь для выявления ассоциированных с вакциной неврологических заболеваний или заболеваний внутренних органов [13]⁹².

Для ряда противовирусных вакцин существует вероятность того, что вырабатываемые в ответ на вакцинацию специфические антитела могут усиливать инфицирование клеток организма вирусом дикого типа и приводить к повышенному риску развития тяжелой формы заболевания после вакцинации [14, 15]. Чтобы оценить данный риск, определения общего количества поствакцинальных антител может быть недостаточно и необходимо проведение специальных дополнительных исследований. Известно, что при применении вакцины против лихорадки Денге существует риск развития тяжелой формы (включая геморрагические проявления и системный шок) при естественном инфицировании. Поэтому мониторинг и обследование всех субъектов, у которых развиваются симптомы, потенциально указывающие на развитие лихорадки Денге, во время предрегистрационных

исследований в эндемичных регионах должны обеспечить предварительную оценку этого риска. Если риск не выявлен, необходимо обеспечить адекватное наблюдение за субъектами исследования вместе с дальнейшей оценкой риска в пострегистрационном периоде. Общий размер выборки участников для включения в предрегистрационные КИ вакцин для профилактики лихорадки Денге должен быть достаточным для выявления возможных непредвиденных побочных реакций и, желательно, НЯ, встречающихся с частотой более 1:1000⁹³.

Ранее проведенные исследования вакцин против респираторно-синцитиального вируса (РСВ) показали, что у младенцев, которые ранее не были инфицированы РСВ, имеется риск развития вакцинно-ассоциированного усиления респираторного заболевания. Поэтому особенно важно, чтобы в предрегистрационные КИ безопасности было включено большое количество младенцев, ранее не встречавшихся с РСВ. Рекомендуется, чтобы продолжительность последующего наблюдения за РСВ-инфекцией во всех исследованиях, включающих субъектов, ранее не контактировавших с РСВ, была достаточной, чтобы максимизировать вероятность того, что субъекты встретятся с вирусом дикого типа. Продолжительность такого наблюдения должна определяться на основе данных об инфицировании РСВ с учетом возраста в регионе, в котором проводится исследование. Оценка риска в любом КИ, в котором участвуют серонегативные субъекты, должна быть завершена до начала иного КИ, в котором примут участие РСВ-серонегативные добровольцы⁹⁴.

Для некоторых вирусных вакцин необходимо проведение отдельных исследований по оценке вероятности инфицирования вакцинированными окружающими. В частности, при исследовании вакцин для профилактики ротавирусной инфекции должно проводиться определение количества и продолжительности выделения вакцинного вируса (если применимо, с учетом серотипа) вакцинируемыми. Необходимо оценить возможность передачи вакцинных штаммов невакцинированным людям во время КИ безопасности и эффективности. Если вакцинный вирус выделяется в количествах, достаточных для того, чтобы сделать возможной такую

⁹¹ Guidelines to assure the quality, safety and efficacy of live attenuated rotavirus vaccines (oral), Annex 3, TRS No. 941. WHO; 2007.

⁹² Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of live attenuated yellow fever vaccines, Annex 5, TRS No 978. WHO; 2013.

Guidelines for national authorities on quality assurance for biological products. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization. Forty-second report. Geneva: WHO; 1992.

⁹³ Guidelines on the quality, safety and efficacy of dengue tetravalent vaccines (Live, attenuated), Annex 2, TRS No 979. WHO; 2013.

⁹⁴ Guidelines on the quality, safety and efficacy of respiratory syncytial virus vaccines, Annex 2, TRS No 1024. WHO; 2020.

передачу, и/или если зафиксирована передача вакцинного вируса, то необходимы исследования вероятности реверсии вакцинного вируса к дикому типу и вероятности его реассортации с ротавирусами дикого типа⁹⁵.

Заключение

Проведенный анализ, касающийся разных сторон проведения клинических исследований вакцин на основе регламентирующих документов ВОЗ и ведущих мировых регуляторных органов, показал, что подходы к клиническим исследованиям в целом являются сходными и могут рассматриваться как взаимодополняющие, что имеет важное значение при разработке новых гармонизированных национальных или региональных руководств.

В руководствах по клиническим исследованиям вакцин особое внимание уделено вопросам их иммуногенности. При наличии иммунного коррелята защиты или хорошо охарактеризованного уровня иммуногенности допускается проведение сравнительных исследований иммуногенности новой вакцины с аналогичной, уже

зарегистрированной вакциной. Всесторонняя оценка иммуногенности вакцин позволяет проведение связующих исследований с целью расширения показаний на другие популяции вакцинируемых (например, по возрасту). Существенной проблемой для оценки эффективности является отсутствие обоснованных иммунных коррелятов защиты для большинства инфекций.

Для оценки безопасности в клинических исследованиях минимальный объем выборки должен включать не менее 3000 субъектов. При проведении исследований безопасности для некоторых вакцин необходимо оценивать риск усиления инфекционного заболевания, связанного с введением вакцины, и развития вакциноиндуцированных заболеваний.

Представленный в статье анализ нормативных документов по клиническим исследованиям безопасности, иммуногенности и эффективности вакцин может использоваться в ходе подготовки гармонизированных рекомендаций по отдельным группам вакцин в рамках Евразийского экономического союза.

Литература/References

- Plotkin SA, Gilbert PB. Nomenclature for immune correlates of protection after vaccination. *Clin Infect Dis*. 2012;54(11):1615–7. <https://doi.org/10.1093/cid/cis238>
- Arora M, Lakshmi R. Vaccines – safety in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021;76:23–40. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2021.02.002>
- Sebghati M, Khalil A. Uptake of vaccination in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021;76:53–65. <https://doi.org/10.1016%2Fj.bpobgyn.2021.03.007>
- Cohen-Abbo A, Culley BS, Reed GW, Sannella EC, Mace RL, Robertson SE, Wright PF. Seroreponse to trivalent oral poliovirus vaccine as a function of dosage interval. *Pediatr Infect Dis J*. 1995;14(2):100–6. <https://doi.org/10.1097/00006454-199502000-00004>
- Nathanson N. David Bodian's contribution to the development of poliovirus vaccine. *Am J Epidemiol*. 2005;161(3):207–12. <https://doi.org/10.1093/aje/kwi033>
- Salk J, Salk D. Control of influenza and poliomyelitis with killed virus vaccines. *Science*. 1977;195(4281):834–47. <https://doi.org/10.1126/science.320661>
- Mason RA, Tauraso NM, Spertzel RO, Ginn RK. Yellow fever vaccine: direct challenge of monkeys given graded doses of 17D vaccine. *Appl Microbiol*. 1973;25(4):539–44. <https://doi.org/10.1128/am.25.4.539-544.1973>
- Gaucher D, Therrien R, Kettaf N, Angermann BR, Boucher G, Filali-Mouhim A, et al. Yellow fever vaccine induces integrated multilineage and polyfunctional immune responses. *J Exp Med*. 2008;205(13):3119–31. <https://doi.org/10.1084/jem.20082292>
- Zhu FC, Zhang J, Zhang XF, Zhou C, Wang ZZ, Huang SJ, et al. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9744):895–902. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)61030-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)61030-6)
- Zhang H, An D, Liu W, Mao Q, Jin J, Xu L, et al. Analysis of cross-reactive neutralizing antibodies in human HFMD serum with an EV71 pseudovirus-based assay. *PLoS One*. 2014;9(6):e100545. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100545>
- Дармостукова МА, Снегирева ИИ, Вельц НЮ, Казаков АС, Аляутдин РН. Международный мониторинг безопасности вакцин. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(1):6–14. Darmostukova MA, Snegireva II, Velts NYu, Kazakov AS, Alyautdin RN. Vaccine safety international monitoring. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(1):6–14 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-1-6-14>
- Simonsen L, Viboud C, Elixhauser A, Taylor RJ, Kapikian AZ. More on RotaShield and intussusception: the role of age at the time of vaccination. *J Infect Dis*. 2005;192(Suppl 1):S36–43. <https://doi.org/10.1086/431512>
- Gershman MD, Staples JE, Bentsi-Enchill AD, Breugelmans JG, Brito GS, Camacho LA, et al. Viscerotropic

⁹⁵ Guidelines to assure the quality, safety and efficacy of live attenuated rotavirus vaccines (oral), Annex 3, TRS No. 941. WHO; 2007.

disease: case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2012;30(33):5038–58.

<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.04.067>

14. Bardina SV, Bunduc P, Tripathi S, Duehr J, Frere JJ, Brown JA, et al. Enhancement of Zika virus pathogenesis by preexisting antinflavivirus immunity.

Science. 2017;356(6334):175–180.

<https://doi.org/10.1126/science.aal4365>

15. Shukla R, Ramasamy V, Shanmugam RK, Ahuja R, Khanna N. Antibody-dependent enhancement: a challenge for developing a safe dengue vaccine. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:572681.

<https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.572681>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: **А.А. Солдатов** – дизайн аналитического исследования, анализ данных литературы, написание текста рукописи; **Д.В. Горенков** – критический пересмотр содержания и доработка текста рукописи; **Ж.И. Авдеева** – критическое обсуждение и редактирование текста рукописи; **В.А. Меркулов** – критическое обсуждение и окончательное утверждение текста рукописи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. **A.A. Soldatov** designed the analytical research, analysed literature data, and drafted the manuscript. **D.V. Gorenkov** critically revised and finalised the manuscript. **Zh.I. Avdeeva** participated in the critical discussion of the manuscript and edited it. **V.A. Merkulov** participated in the critical discussion of the manuscript and approved its final version for publication.

Об авторах / Authors

Солдатов Александр Алексеевич, д-р мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6624-2692>

Soldatov@expmed.ru

Горенков Дмитрий Витальевич

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0940-8080>

Gorenkov@expmed.ru

Авдеева Жанна Ильдаровна, д-р мед. наук, проф.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9377-1378>

Avdeeva@expmed.ru

Меркулов Вадим Анатольевич, д-р мед. наук, проф.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4891-973X>

Merkulov@expmed.ru

Aleksandr A. Soldatov, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6624-2692>

Soldatov@expmed.ru

Dmitry V. Gorenkov

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0940-8080>

Gorenkov@expmed.ru

Zhanna I. Avdeeva, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9377-1378>

Avdeeva@expmed.ru

Vadim A. Merkulov, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4891-973X>

Merkulov@expmed.ru

Поступила 30.06.2023

После доработки 17.11.2023

Принята к публикации 24.11.2023

Received 30 June 2023

Revised 17 November 2023

Accepted 24 November 2023