

Исследование общетоксических свойств вакцины КовиВак у неполовозрелых крыс

А. А. Синюгина¹, А. А. Сапрыкина², Н. А. Лычева^{*1}, К. Л. Крышень², А. С. Лунин¹, В. Д. Аполохов¹, А. Д. Чернавцева¹, А. А. Ковпак¹, Ю. Ю. Ивин¹, А. Н. Пиняева¹, М. Н. Макарова², В. Г. Макаров², А. А. Ишмухаметов¹

¹ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), Москва

²Акционерное общество «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ», Ленинградская область, р-н Всеволожский

Резюме

Актуальность. В течение 2021 г. и в начале 2022 г. распространение COVID-19 в детской популяции составило 9,5%, увеличилась частота госпитализаций детей и подростков, стали регистрироваться летальные исходы. А в 2022–2023 гг. доля детей, заразившихся COVID-19, выросла до 18%. При этом вакцинация остается самым эффективным способом защиты от инфицирования. Изучение безопасности вакцин для профилактики COVID-19 является актуальной задачей. **Цель.** Изучить на неполовозрелых животных безопасность вакцины КовиВак для профилактики COVID-19. **Материалы и методы.** Исследование проведено на крысах линии Wistar (60 самцов и 52 самки). В ходе исследования вакцину КовиВак или плацебо вводили четырехкратно с интервалом 2 недели, в дозах 0,125; 0,25 или 0,5 мл/животное. Оценивали: динамику массы тела; поведение животных в тесте «Открытое поле»; массовый коэффициент внутренних органов; спермограмму и проводили гистологическую оценку органов репродуктивной системы; место введения. **Результаты и обсуждение.** Не выявили токсического действия вакцины КовиВак в отношении поведения животных, регистрировали положительную динамику массы тела экспериментальных животных. При оценке токсичности в отношении репродуктивной системы не выявили влияния плацебо или вакцины на параметры спермограммы и гистологическое строение органов. Не выявили влияния плацебо и вакцины КовиВак на массовый коэффициент внутренних органов. Гистологические изменения в месте введения, зарегистрированные у животных, получавших плацебо и вакцину КовиВак, объясняются механизмом действия гидроксида алюминия, входящего в состав плацебо и вакцины. **Заключение.** Результаты доклинического исследования вакцины КовиВак на ювенильных животных показали ее безопасность.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, доклиническое исследование, безопасность, вакцина, КовиВак, неполовозрелые животные, ювенильные животные, крысы

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Синюгина А. А., Сапрыкина А. А., Лычева Н. А. и др. Исследование общетоксических свойств вакцины против коронавирусной инфекции КовиВак у неполовозрелых крыс. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2025;24(1):68-79. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2025-24-1-68-79>

Study of the General Toxic Properties of the Vaccine CoviVac in Immature Rats

AA Siniugina¹, AA Saprykina², NA Lycheva^{**1}, KL Kryshen², AS Lunin¹, VD Apolohov¹, AD Chernavtseva¹, AA Kovpak¹, YY Ivin¹, AN Pinaeva¹, MN Makarova², VG Makarov², AA Ishmukhametov¹

¹Federal State Autonomous Scientific Institution «Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune- and Biological Products of Russian Academy of Sciences» (Institute of Poliomyelitis), Moscow

²Research-and-manufacturing company «HOME OF PHARMACY» Joint Stock Company, Leningrad region, Vsevolozhsky district

Abstract

Relevance. During 2021 and early 2022, the prevalence of COVID-19 in the child population was 9.5%, the frequency of hospitalizations of children and adolescents increased, and fatal outcomes began to be recorded. And in 2022–2023, the proportion of children infected with COVID-19 increased to 18%. At the same time, vaccination remains the most effective way to

* Для переписки: Лычева Наталья Александровна, к. б. н., заместитель начальника по доклиническим исследованиям управления разработки и внедрения инновационных и полупромышленных технологий ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), 108819, Москва, поселение Московский, п. Института полиомиелита, д. 8, корпус 1. +7 (495) 841-90-02, sue_polio@chumakovs.su. ©Синюгина А. А. и др.

** For correspondence: Natalya A. Lycheva, Cand. Sci. (Biol.), Deputy Head of the Department for Preclinical Research FSASI «Chumakov FSC R&D IBP RAS» (Institute of Poliomyelitis), Premises 8, building 1, Village of Institute of Poliomyelitis, Settlement «Moskovskiy», Moscow, 108819, Russia. +7 (495) 841-90-02, sue_polio@chumakovs.su. ©Siniugina AA, et al.

protect against infection. Studying the safety of vaccines for the prevention of coronavirus infection is an urgent task. **Objective of the study.** To study the safety of a vaccine for the prevention of a new coronavirus infection in immature animals. **Materials and methods.** The study was conducted on Wistar rats (60 males and 52 females). During the study, the vaccine or placebo was administered four times with an interval of 2 weeks, in doses of 0.125; 0.25 or 0.5 ml / animal. The dynamics of body weight, animal behavior in the open field test, mass coefficients of internal organs, spermogram were assessed, and histological assessment of the reproductive system organs and the injection site was performed. **Results and discussion.** No toxic effect of the KoviVac vaccine on animal behavior was revealed, positive dynamics of body weight of experimental animals were recorded. When assessing toxicity in relation to the reproductive system, no effect of placebo or vaccine on spermogram parameters and histological structure of organs was revealed. No effect of placebo and KoviVac vaccine on mass coefficients of internal organs was revealed. Histological changes at the injection site recorded in animals receiving placebo and KoviVac vaccine are explained by the mechanism of action of aluminum hydroxide, which is part of the placebo and vaccine. **Conclusion.** The preclinical study on juvenile animals showed the safety of the KoviVac vaccine.

Keywords: coronavirus infection, COVID-19, preclinical study, safety, vaccine, CoviVac, immature animals, juvenile animals, rats
No conflict of interest to declare.

For citation: Siniugina AA, Saprykina AA, Lycheva NA, et al. Study of the general toxic properties of the vaccine against coronavirus infection CoviVac in immature rats. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2025;24(1):68-79 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2025-24-1-68-79>

Введение

В декабре 2019 г. началась пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, РНК-геномным вирусом рода *Betacoronavirus* семейства *Coronaviridae*. Эпидемиологически течение пандемии имело волнообразный характер с пиками заболеваемости в июле и декабре 2020 г., апреле и августе 2021 г., январе, июле и декабре 2022 г.

В течение 2021 г. и в начале 2022 г. распространение COVID-19 в детской популяции составило 9,5%, увеличилась частота госпитализаций детей и подростков, стали регистрироваться летальные исходы. А в 2022–2023 гг. доля детей, заразившихся COVID-19, выросла до 18% [1].

Всемирная организация здравоохранения 4 мая 2023 г. объявила о том, что COVID-19 больше не является чрезвычайной ситуацией, но, несмотря на это, случаи заболевания продолжают регистрировать.

В начале пандемии заболевание реже выявлялось у детей, и считалось, что они переносят COVID-19 легче, и чаще – бессимптомно. Однако, по мере накопления данных о COVID-19, стало очевидно, что и пациенты педиатрического профиля могут подвергаться не менее тяжелым формам COVID-19, особенно при наличии коморбидной патологии. Кроме того, выяснилось, что меньшая выраженность симптомов заболевания может свидетельствовать о меньшей их регистрации, что приводит к снижению истинного количества зараженных детей. Стали появляться сообщения о риске развития у детей мультисистемного воспалительного синдрома (MIS-C), ассоциированного с SARS-CoV-2. MIS-C является аналогом тяжелого «цитокинового шторма», может привести к развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), полиорганной недостаточности и быть причиной смерти. Также, пандемия спровоцировала рост аутоиммунных заболеваний (в том числе рев-

матическую лихорадку), синдром Гийена-Барре, психические заболевания [2].

Самым эффективным средством защиты от инфицирования является вакцинопрофилактика. Специфическая профилактика COVID-19 обеспечивает как индивидуальную пользу для ребенка (защита от тяжелого случая COVID-19 и постковидных осложнений), так и снижение распространения вируса среди взрослого населения.

Цель исследования – изучение на неполовозрелых животных безопасности вакцины КовиВак для профилактики COVID-19.

Материалы и методы

Проведение эксперимента было одобрено на заседании биоэтической комиссии АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» (протокол заседания №3.4/22). Животных содержали в стандартных условиях в соответствии с Руководством по содержанию и использованию лабораторных животных [3] и Директивой 2010/63/EU [4].

Состав вакцины и плацебо

Состав вакцины КовиВак (Вакцина коронавируса инактивированная цельновирионная концентрированная очищенная) производства ФГАНУ «ФНЦИ-РИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита) на одну дозу (0,5 мл): действующее вещество – антиген инактивированного коронавируса SARS-CoV-2, полученный путем репродукции в перевиваемой культуре клеток линии Vero, не менее 3 мкг; вспомогательные вещества – алюминия гидроксид, 0,3–0,5 мг; буферный раствор (фосфатный) (динатрия фосфат дигидрат, натрия дигидрофосфата дигидрат, натрия хлорид, вода для инъекций), до 0,5 мл.

Состав плацебо на одну дозу (0,5 мл): алюминия гидроксид, 0,3–0,5 мг; буферный раствор (фосфатный) (динатрия фосфат дигидрат, натрия дигидрофосфата дигидрат, натрия хлорид, вода для инъекций), до 0,5 мл.

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Вид и возраст животных в эксперименте

Исследование проведено на крысах линии Wistar (АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», Санкт-Петербург), так как эти животные являются стандартным модельным объектом для проведения токсикологических исследований [5,6]. Для получения необходимого числа неполовозрелых животных на подготовительном этапе исследования была проведена садка 15 половозрелых самцов и 30 половозрелых самок крыс. Для основного этапа исследования было использовано 60 самцов и 52 самки крыс в возрасте трех дней. Экспериментальные группы были сформированы методом стратификации (табл. 1). До 28-дневного возраста крысята содержались с матерями. После отсадки были разделены на группы сиблингов одного пола.

Дизайн эксперимента

В исследовании использовали крыс с 3-дневного возраста, чтобы были охвачены основные этапы формирования организма вплоть до достижения половой зрелости.

В данном эксперименте было проведено четырехкратное введение вакцины с интервалом 2 недели. Первое введение было осуществлено в 3-дневном возрасте, который соответствовал периоду новорожденности у человека. Дальнейшее

введение было осуществлено на 17-й, 31-й и 45-й дни после рождения. Данная схема введения позволила изучить влияние вакцины и плацебо на основных этапах формирования организма вплоть до достижения ранней половой зрелости (включая подростковый период) и охватить этапы формирования основных систем органов: иммунной, нервной, выделительной и репродуктивной (рис. 1) [6].

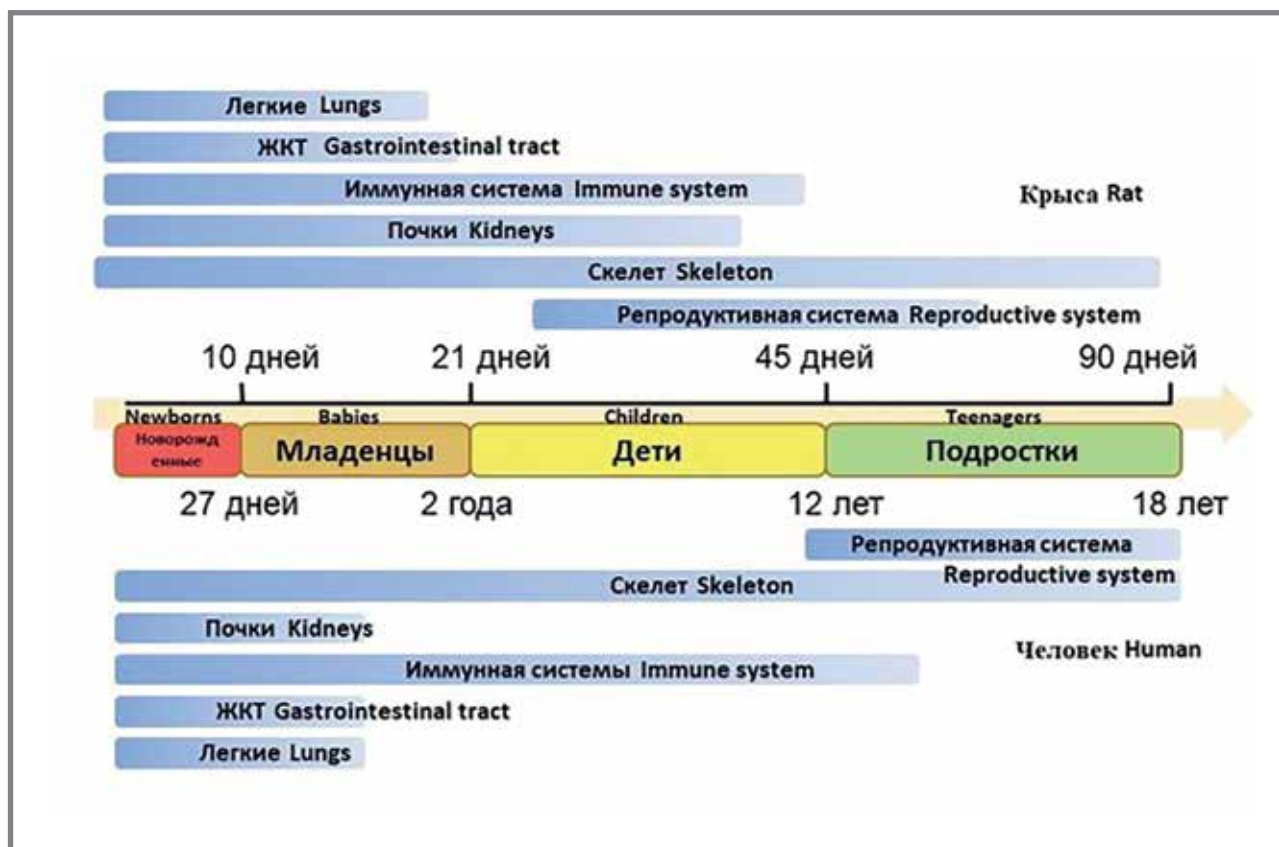
Таким образом, с учетом последней эвтаназии (на 74-й день), выбранная схема введения неполовозрелым крысам затрагивала возрастные периоды от новорожденности до подросткового возраста, а также позволила оценить отсроченное влияние тестируемой вакцины.

Выбор доз и объемов введения

Вакцину в клинической практике вводят внутримышечно в профилактической дозе 0,5 мл. В нашем исследовании в качестве максимальной была изучена полная доза, эквивалентная для взрослого человека – 0,5 мл/животное (профилактическая доза, ПД), без учета массы тела животного, согласно рекомендации ВОЗ «Руководящие принципы по доклинической оценке вакцин», 2005 [7]. Также в ходе исследования оценили безопасность дозкратно ниже – 0,125 мл/животное и 0,25 мл/животное. Так как первое введение исследуемых объектов

Рисунок 1. Особенности развития основных органов и систем крысы и человека с учетом возрастных периодов с модификацией, согласно руководству Международного совета по гармонизации технических требований к лекарствам для медицинского применения (ICH S11)

Figure 1. Developmental features of the main organs and systems of the rat and human taking into account age periods with modification according to the ICH S11 guidelines



крысятам необходимо было осуществить в 3-дневном возрасте, объемы вакцины и плацебо были снижены и разделены на обе тазовые конечности в связи с маленькой массой тела животных.

Исходя из вышеописанного, в таблице 1 представлены использованные в эксперименте в качестве максимального объема введения дозы (табл. 1).

Таблица 1. Кратность и объем внутримышечных введений животным
Table 1. Frequency and volume of intramuscular injections into animals

Дни введения Days of introduction	№ гр. № Gr.	Исследуемые объекты Objects under study	Объем за одно введение/ Количество введений Volume per injection/ Number of injections	Доза, мл/жив. Dose, ml/ animal
1 –й	2	Плацебо Placebo	0,01 мл/животное, в правую и левую тазовую конечности, интервал между введениями 1 час, всего четыре введения 0.01 ml/animal, into the right and left pelvic limbs, interval between injections 1 hour, total of four injections	0,04
	3	Вакцина КовиВак Vaccine CoviVac		0,04
	4			0,04
	5			0,04
15 –й	2	Плацебо Placebo	По 0,1 мл в правую и левую тазовую конечности, всего два введения 0.1 mL each into the right and left pelvic limbs, for a total of two injections	0,2
	3	Вакцина КовиВак Vaccine CoviVac	Двумя частями (0,05 мл + 0,075мл) в правую и левую тазовую конечности, однократно в каждую конечность Two parts (0.05ml + 0.075ml) into the right and left pelvic limbs, once into each limb	0,125
	4		По 0,1 мл в правую и левую тазовую конечности, всего два введения 0.1 mL each into the right and left pelvic limbs, for a total of two injections	0,2
	5			0,2
29 –й	2	Плацебо Placebo	Двумя частями (0,250 мл + 0,250мл) в правую и левую тазовую конечности, с разделением на несколько участков мышцы бедра, однократно в каждую конечность In two parts (0.250ml + 0.250ml) into the right and left pelvic limbs, divided into several sections of the thigh muscle, once into each limb	0,5
	3	Вакцина КовиВак Vaccine CoviVac	Двумя частями (0,05 мл + 0,075мл) в правую и левую тазовую конечности, однократно в каждую конечность Two parts (0.05ml + 0.075ml) into the right and left pelvic limbs, once into each limb	0,125
	4		Двумя частями (0,125 мл + 0,125мл) в правую и левую тазовую конечности, однократно в каждую конечность In two parts (0.125ml + 0.125ml) into the right and left pelvic limbs, once in each limb	0,25
	5		Двумя частями (0,250 мл + 0,250мл) в правую и левую тазовую конечности, с разделением на несколько участков мышцы бедра, однократно в каждую конечность In two parts (0.250ml + 0.250ml) into the right and left pelvic limbs, divided into several sections of the thigh muscle, once into each limb	0,5
43 –й	2	Плацебо Placebo	Двумя частями (0,250 мл + 0,250мл) в правую и левую тазовую конечности, с разделением на несколько участков мышцы бедра, однократно в каждую конечность In two parts (0.250ml + 0.250ml) into the right and left pelvic limbs, divided into several sections of the thigh muscle, once into each limb	0,5
	3	Вакцина КовиВак Vaccine CoviVac	Двумя частями (0,05 мл + 0,075мл) в правую и левую тазовую конечности, однократно в каждую конечность Two parts (0.05ml + 0.075ml) into the right and left pelvic limbs, once into each limb	0,125
	4		Двумя частями (0,125 мл + 0,125мл) в правую и левую тазовую конечности, однократно в каждую конечность In two parts (0.125ml + 0.125ml) into the right and left pelvic limbs, once in each limb	0,25
	5		Двумя частями (0,250 мл + 0,250мл) в правую и левую тазовую конечности, с разделением на несколько участков мышцы бедра, однократно в каждую конечность In two parts (0.250ml + 0.250ml) into the right and left pelvic limbs, divided into several sections of the thigh muscle, once into each limb	0,5

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Выбранная схема дозирования с учетом средней массы тела животных и ребенка [8] в изучаемые возрастные периоды многократно превышала прививочную дозу для человека [9] (табл. 2).

Оцениваемые параметры

Для изучения токсических свойств вакцины КовиВак на протяжении эксперимента регистрировали массу тела крыс на 1-й, 4-й, 8-й, 11-й, 15-й, 22-й, 29-й, 36-й, 43-й, 50-й, 57-й, 64-й, 71-й дни исследования.

Оценку индивидуального поведения животных с помощью установки «Открытое поле» проводили двукратно: после окончания периода введения вакцины или плацебо и после окончания отсроченного наблюдения.

В рамках изучения репродуктивной токсичности вакцины у животных обоего пола проводили гистологический анализ репродуктивных органов (у самцов – семенники, придатки семенников, простата, семенные пузырьки; у самок – яичники, влагалище, матка) и анализ спермограммы у самцов. Спермограмма оценивалась по следующим показателям: концентрация сперматозоидов ($\times 10^6/\text{мл}$), характер движения (доля подвижных и неподвижных сперматозоидов), жизнеспособность и зрелость: Отношение живых, мертвых и незрелых сперматозоидов (по результатам гипоосмотического теста) [11].

Массовые коэффициенты внутренних органов оценивали по формуле:

$$\text{Массовый коэффициент} = \frac{\text{Масса органа (г)}}{\text{Масса животного (г)}} \times 100\% \quad (1)$$

Для оценки местной переносимости были визуально оценены макроскопические изменения кожи в месте введения при клиническом осмотре и бедренной мышцы правой и левой тазовых конечностей в процессе некропии, с последующей гистологической оценкой тканей места введения.

Эвтаназия

Эвтаназия животных осуществлялась в два этапа: с применением CO_2 и последующим обескровливанием полостей сердца, по 50% крыс обоего пола из каждой группы. Первая эвтаназия – после окончания введения вакцины или плацебо, вторая – по окончании периода отсроченного наблюдения. При некропии извлекали внутренние органы для последующей регистрации их массы, а также для макроскопического и гистологического исследований.

Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, анализ проводили при помощи светооптического микроскопа Accu-Score 3000 SERIES (Accu-Score, США) при увеличении 40, 100 и 400. Микрофотографирование проводилось при помощи цифровой фотокамеры TOUPCAM UCMOS05100KPA (Китай) и программного обеспечения TouView 3.7.7892 (Китай).

Статистический анализ

Статистический анализ выполняли с помощью лицензированного программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, США).

Для всех данных была применена описательная статистика: данные проверяли на соответствие закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения рассчитывали среднее значение (M) и стандартную ошибку среднего (SEM), которые вместе со значением n (количество наблюдений) представлены в итоговых таблицах. В случаях несо-

Таблица 2. Пересчет профилактической дозы тестируемой вакцины в прививочную дозу для человека на крыс с учетом возрастных периодов и массы тела в период исследования [6, 10].

Table 2. Conversion of the prophylactic dose of the tested vaccine to a human inoculation dose for rats, taking into account age periods and body weight during the period of study [6, 10]

Возраст человека Age of the person	3 месяца 3 months	17 месяцев 17 months	6 лет 6 years	12 лет 12 years
Средний вес Average weight	6 кг	12 кг	21 кг	41 кг
Доза мл/кг Dose ml/kg	0,08	0,04	0,02	0,01
Возраст крыс Age of rats	3 суток 3 days	17 суток 17 days	31 сутки 31 days	45 суток 45 days
Средний вес Average weight	10 г	31 г	90 г	140 г
Доза мл/кг Dose ml/kg	50	16,1	5,6	3,6
Количество прививочных доз Number of vaccination doses	625	403	280	360

ответствия данных закону нормального распределения рассчитывали медиану (Me) и квартильный размах (Q1;Q3).

Для оценки независимых данных с признаками нормального распределения использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Независимые данные были проверены на гомогенность дисперсий с помощью критерия Брауна-Форсайта. В случае невыполнения предположения о гомогенности дисперсий был применен дисперсионный анализ с поправкой Уэлча. Для оценки связанных данных использовали дисперсионный анализ с повторными измерениями (RM ANOVA). Связанные данные были проверены на сферичность с помощью теста Моучли. В случае невыполнения предположения о сферичности данных дисперсионный анализ выполняли с эpsilon-корректировкой методом Гейссера-Гринхауса. В случае обнаружения достоверного влияния исследуемого фактора последующие межгрупповые сравнения проводили с использованием критерия Тьюки.

Для анализа данных, не подчиняющихся закону нормального распределения, использовали критерий Краскела-Уоллиса с дальнейшим применением метода средних рангов для множественных срав-

нений в случае обнаружения достоверного влияния исследуемого фактора.

Для анализа частотных данных использовали точный критерий Фишера.

Различия определяли при уровне значимости $p \leq 0,05$.

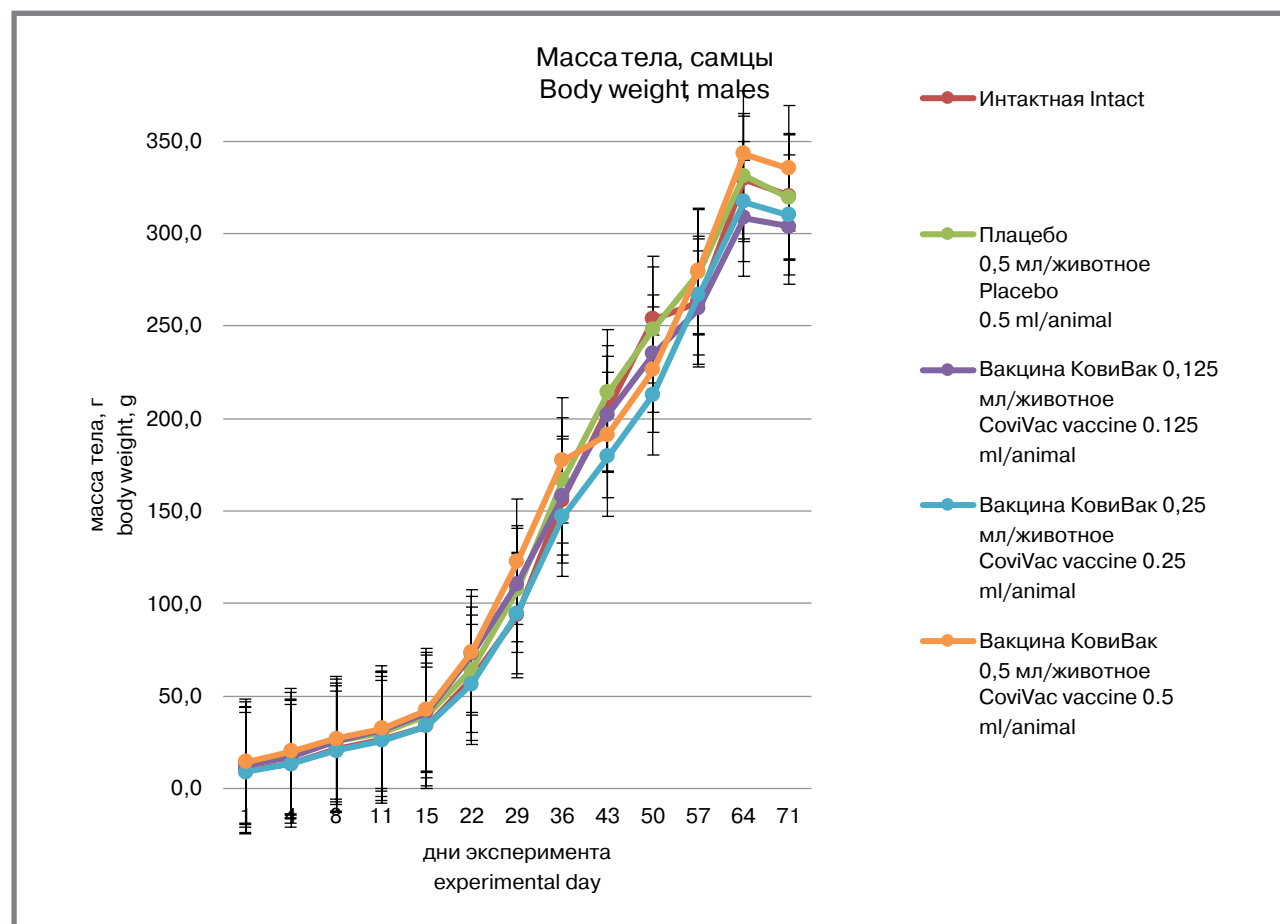
Результаты

На протяжении всего эксперимента случаев гибели животных не зарегистрировано. Все животные находились в удовлетворительном состоянии. Анализ результатов клинических осмотров не выявил каких-либо отклонений во внешнем виде и поведении экспериментальных животных, в сравнении с животными интактной группы и группы, плацебо, как в период введения вакцины, так и в период отсроченного наблюдения.

Не выявили влияния вакцины КовиВак в дозах 0,125; 0,25 или 0,5 мл/животное на ориентировочно-исследовательскую активность по окончании периодов введения и отсроченного наблюдения у самцов и самок крыс ($p < 0,05$).

Анализ данных массы тела самцов и самок во всех экспериментальных группах показал статистически значимый физиологический прирост массы

Рисунок 2. Динамика массы тела самцов крыс, г
Figure 2. Dynamics of body weight of male rats, g



Примечание: дисперсионный анализ с повторными измерениями (RM ANOVA).
Note: analysis of variance with repeated measurements (RM ANOVA).

тела относительно исходного уровня (1-й день эксперимента) (рис. 2, 3).

При анализе данных массы органов самцов крыс, по окончании периодов введения и отсроченного наблюдения, было зарегистрировано увеличение массового коэффициента селезенки в группе, получавшей КовиВак в дозе 0,5 мл/животное, относительно интактной группы (критерий Тьюки, $p < 0,05$) (табл. 3, 4). В связи с тем, что селезенка относится к иммунокомпетентным органам, ее увеличение может свидетельствовать о накоплении Т-лимфоцитов вследствие иммунизации.

У самок крыс клинически значимых изменений массовых коэффициентов органов по окончании периодов введения вакцины и отсроченного наблюдения зарегистрировано не было.

При патоморфологическом исследовании в тканях почек обнаружены единичные случаи дилатации канальцев, некроза и нефропатии, в ткани матки – дилатация сосудов, равномерно распределенные по всем группам животных.

На 57-й и 71-й дни эксперимента обнаружена клеточная инфильтрация ткани почек в интактной группе (4 случая из 24 по сумме двух дней эвтана-

зии) и группе животных, иммунизированных вакциной в дозе 0,5 мл/животное (8 случаев из 24).

Данные патоморфологического исследования органов репродуктивной системы самцов и самок, а также спермограммы самцов свидетельствуют об отсутствии токсического действия тестируемой вакцины на репродуктивную систему.

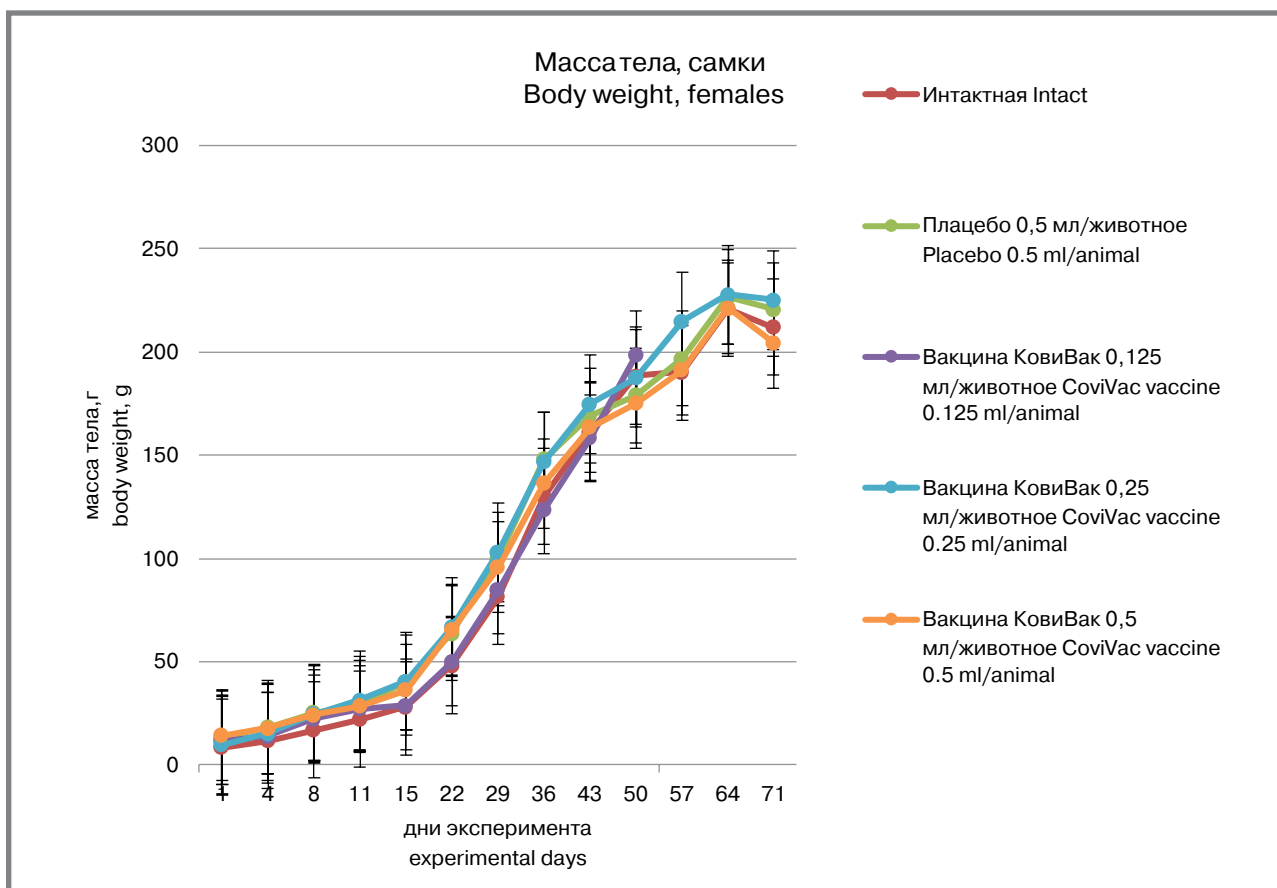
В таблице 4 представлены данные спермограммы и результаты статистической обработки.

Таким образом, по окончании периодов введения и отсроченного наблюдения статистически значимого влияния многократного введения вакцины КовиВак на показатели спермограммы не обнаруживалось (непараметрический анализ с применением критерия Краскела-Уоллиса; $p > 0,05$).

При патологоанатомическом и гистологическом исследованиях по окончании периода введения у самки из группы, получавшей плацебо, и по окончании периода отсроченного наблюдения у самки из группы, получавшей КовиВак в средней дозе, отмечались дилатация рогов матки, истончение стенок, заполнение просвета прозрачной бесцветной жидкостью.

Таким образом, клинически значимого влияния многократного внутримышечного введения плацебо или вакцины КовиВак на функциональное

Рисунок 3. Динамика массы тела самок крыс, г
Figure 3. Dynamics of body weight of female rats, g



Примечание: дисперсионный анализ с повторными измерениями (RM ANOVA).
Note: analysis of variance with repeated measurements (RM ANOVA).

Таблица 3. Массовые коэффициенты органов самцов крыс^А, 57-й день эксперимента, % от массы тела, $M \pm SEM$
Table 3. Organ mass ratios of male rats^A, day 57 of the experiment, % of body weight, $M \pm SEM$

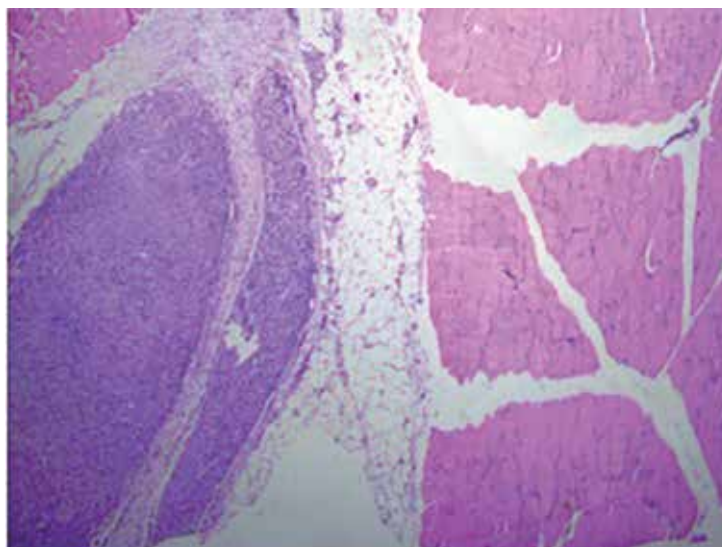
Исследуемые показатели Indicators studied	Интактная Intact n = 6	Плацебо 0,5 мл/ животное Placebo 0.5 ml/animal n = 6	Вакцина КовиВак CoviVac vaccine		
			0,125 мл/жив. 0.125 ml/animal n = 6	0,25 мл/жив. 0.25 ml/animal n = 6	0,5 мл/жив. 0.5 ml/animal n = 6
Сердце Heart	0,40 $\pm$ 0,018	0,37 $\pm$ 0,016	0,44 $\pm$ 0,015 ^с	0,37 $\pm$ 0,02	0,38 $\pm$ 0,029
Легкие с трахеей Lungs with trachea	0,80 $\pm$ 0,021	0,71 $\pm$ 0,071	0,74 $\pm$ 0,035	0,72 $\pm$ 0,05	0,75 $\pm$ 0,076
Тимус Thymus	0,262 $\pm$ 0,0351	0,178 $\pm$ 0,0247	0,235 $\pm$ 0,0349	0,199 $\pm$ 0,0141	0,217 $\pm$ 0,0276
Печень Liver	4,34 $\pm$ 0,315	4,54 $\pm$ 0,229	5,30 $\pm$ 0,29	4,62 $\pm$ 0,111	5,17 $\pm$ 0,614
Селезенка Spleen	0,30 $\pm$ 0,007	0,36 $\pm$ 0,017	0,33 $\pm$ 0,017	0,34 $\pm$ 0,008	0,45 $\pm$ 0,066 ^В
Почки Kidneys	0,84 $\pm$ 0,02	0,91 $\pm$ 0,024	0,90 $\pm$ 0,036	0,85 $\pm$ 0,032	0,95 $\pm$ 0,087
Надпочечники Adrenal glands	0,029 $\pm$ 0,0017	0,025 $\pm$ 0,0018	0,028 $\pm$ 0,0014	0,023 $\pm$ 0,0015	0,026 $\pm$ 0,0041
Головной мозг Brain	0,78 $\pm$ 0,028	0,75 $\pm$ 0,023	0,76 $\pm$ 0,02	0,75 $\pm$ 0,026	0,77 $\pm$ 0,056
Семенники Testes	1,02 $\pm$ 0,023	1,13 $\pm$ 0,041	1,06 $\pm$ 0,03	1,0 $\pm$ 0,038	1,03 $\pm$ 0,071

Примечания: А – данные соответствовали закону нормального распределения. Однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) выявил влияние фактора «группа» на показатель «Селезенка» ($p < 0,05$; примечания №2), В – статистически значимые отличия от интактной группы (критерий Тьюки, $p < 0,05$).

Notes: A – data conformed to the law of normal distribution. One-factor analysis of variance (ANOVA) revealed the influence of the factor «group» on the indicator «Spleen» ($p < 0.05$; Notes № 2), B – statistically significant differences from the intact group (Tukey's criterion, $p < 0.05$).

Рисунок 4. Гистологический срез мышц бедра и окружающих тканей самца, получавшего плацебо. Обширные очаги некроза, сопровождающиеся умеренно выраженной диффузной смешанноклеточной инфильтрацией, представленной нейтрофилами, лимфоцитами и макрофагами. Инкапсуляция очагов некроза. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 40$

Figure 4. Histological section of the thigh muscle and surrounding tissue from a placebo-treated male. Extensive foci of necrosis accompanied by moderately pronounced diffuse mixed-cell infiltration represented by neutrophils, lymphocytes, and macrophages. Encapsulation of necrosis foci. Hematoxylin and eosin staining. Magnification $\times 40$



Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Таблица 4. Массовые коэффициенты органов самцов крыс^А, 71-й день эксперимента, % от массы тела, $M \pm SEM$
Table 4. Organ mass ratios of male^A rats, day 71 of the experiment, % of body weight, $M \pm SEM$

Исследуемые показатели Indicators studied	Интактная Intact n = 6	Плацебо 0,5 мл/животное Placebo 0.5 ml/animal n = 6	Вакцина КовиВак CoviVac vaccine		
			0,125 мл/жив. 0.125 ml/animal n = 6	0,25 мл/жив. 0.25 ml/animal n = 6	0,5 мл/жив. 0.5 ml/animal n = 6
Сердце Heart	0,39 $\pm$ 0,017	0,38 $\pm$ 0,019	0,40 $\pm$ 0,006	0,38 $\pm$ 0,022	0,35 $\pm$ 0,009
Легкие с трахеей Lungs with trachea	0,72 $\pm$ 0,034	0,64 $\pm$ 0,023	0,75 $\pm$ 0,053	0,83 $\pm$ 0,043	0,69 $\pm$ 0,053
Тимус Thymus	0,178 $\pm$ 0,0094	0,146 $\pm$ 0,0063	0,196 $\pm$ 0,0169	0,175 $\pm$ 0,014	0,171 $\pm$ 0,0082
Печень Liver	5,25 $\pm$ 0,175	4,60 $\pm$ 0,129	4,83 $\pm$ 0,132	4,92 $\pm$ 0,172	5,11 $\pm$ 0,217
Селезенка Spleen	0,41 $\pm$ 0,048	0,26 $\pm$ 0,005	0,24 $\pm$ 0,007	0,27 $\pm$ 0,014	0,37 $\pm$ 0,028 ^В
Почки Kidneys	0,90 $\pm$ 0,027	0,84 $\pm$ 0,034	0,83 $\pm$ 0,014	0,87 $\pm$ 0,021	0,83 $\pm$ 0,023
Надпочечники Adrenal glands	0,03 $\pm$ 0,0029	0,025 $\pm$ 0,0028	0,028 $\pm$ 0,0032	0,026 $\pm$ 0,003	0,025 $\pm$ 0,0016
Головной мозг Brain	0,69 $\pm$ 0,036	0,62 $\pm$ 0,012	0,66 $\pm$ 0,024	0,66 $\pm$ 0,028	0,63 $\pm$ 0,018
Семенники Testes	1,03 $\pm$ 0,04	1,09 $\pm$ 0,031	1,05 $\pm$ 0,03	1,09 $\pm$ 0,037	0,90 $\pm$ 0,029

Примечания: А – данные соответствовали закону нормального распределения. Однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) выявил влияние фактора «группа» на показатель «Селезенка» ($p < 0,05$; примечания № 2 и № 3), В – статистически значимые отличия от группы, получавшей плацебо (критерий Тьюки, $p < 0,05$).

Notes: A – data conformed to the law of normal distribution. One-factor analysis of variance (ANOVA) revealed the influence of the factor «group» on the Spleen score ($p < 0.05$; Notes № 2 and № 3), B – statistically significant differences from the group receiving placebo (Tukey's criterion, $p < 0.05$).

Рисунок 5. Гистологический срез мышц бедра и окружающих тканей самки, получавшей вакцину КовиВак в дозе 0,5 мл/животное. Обширный очаг некроза, сопровождающийся умеренно выраженной перифокальной смешанноклеточной инфильтрацией, представленной нейтрофилами, лимфоцитами и макрофагами. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$

Figure 5. Histological section of the thigh muscles and surrounding tissues of a female that received the CoviVac vaccine at a dose of 0.5 ml/animal. Extensive focus of necrosis accompanied by moderately pronounced perifocal mixed-cell infiltration represented by neutrophils, lymphocytes, and macrophages. Hematoxylin and eosin staining. Magnification $\times 400$

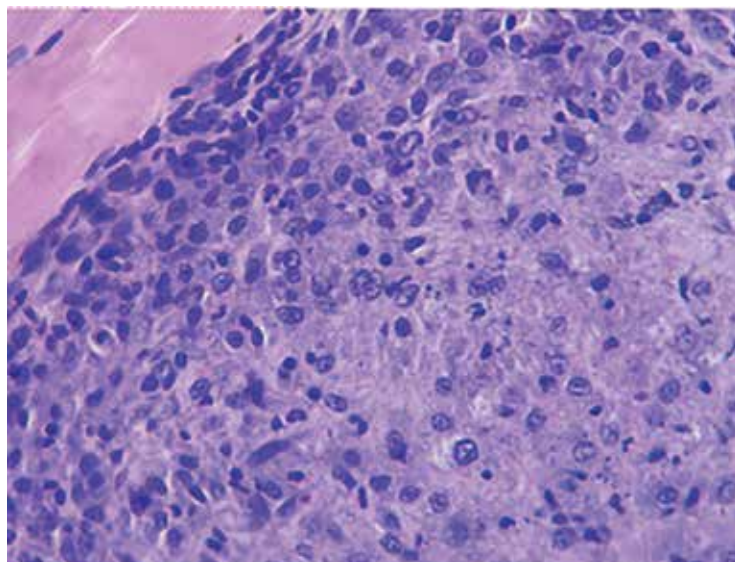


Таблица 4. Показатели спермограммы крыс на 57-й день эксперимента^А (по окончании периода введения), $n = 6$
 Table 4. Spermogram parameters of rats on the 57th day of experiment^A (at the end of the administration period), $n = 6$

Группы Groups	Доза, мл/жи- вотное Dose, ml/ animal	M ± SEM	Me (Q ₁ ; Q ₃)				
		Концентра- ция, ×10 ⁶ / мл Concen- tration, ×10 ⁶ / ml	Доля под- вижных, % Proportion of mobile, %	Доля непод- вижных, % Proportion of immobile, %	Доля живых, % Proportion of live, %	Доля мерт- вых, % Proportion of dead, %	Доля не- зрелых, % Proportion of immature, %
Данные, зарегистрированные по окончании периода введения Data recorded at the end of the implementation period							
Интактная Intact	0	100,3 ± 7,44	71,0 (63,0;75,0)	29,0 (25,0;37,0)	60,0 (52,0;69,0)	28,5 (20,0;31,0)	10,5 (9,0;20,0)
Плацебо Placebo	0,5	138,3 ± 35,09	75,0 (65,0;83,0)	25,0 (17,0;35,0)	61,0 (58,0;63,0)	29,0 (24,0;30,0)	10,0 (8,0;12,0)
Вакцина КовиВак CoviVac vaccine	0,125	127,0 ± 29,6	66,0 (61,0;70,0)	37,5 (30,0;40,0)	63,5 (60,0;65,0)	33,5 (23,0;35,0)	5,5 (0,0;9,0)
	0,25	109,5 ± 19,07	66,5 (55,0;73,0)	34,5 (27,0;45,0)	65,5 (59,0;69,0)	28,0 (25,0;30,0)	8,0 (2,0;11,0)
	0,5	93,3 ± 7,07	62,5 (60,0;71,0)	37,5 (29,0;40,0)	62,5 (60,0;70,0)	30,0 (28,0;30,0)	5,0 (4,0;10,0)
Данные, зарегистрированные по окончании периода отсроченного наблюдения Data recorded at the end of the follow-up period							
Интактная Intact	0	123,5 ± 13,45	62,5 (53,0;72,0)	37,5 (28,0;47,0)	70,0 (60,0;87,0)	30,0 (12,0;38,0)	1,0 (0,0;2,0)
Плацебо Placebo	0,5	122,2 ± 5,58	64,5 (53,0;71,0)	35,5 (29,0;47,0)	79,0 (53,0;88,0)	21,0 (12,0;44,0)	0,5 (0,0;2,0)
Вакцина КовиВак CoviVac vaccine	0,125	123,8 ± 10,58	55,0 (38,0;70,0)	45,0 (30,0;62,0)	38,0 (20,0;60,0)	61,5 (39,0;80,0)	0,5 (0,0;1,0)
	0,25	149,8 ± 16,23	69,5 (60,0;71,0)	30,5 (29,0;40,0)	60,0 (39,0;72,0)	40,0 (28,0;61,0)	0,0 (0,0;0,0)
	0,5	127,8 ± 13,57	58,0 (57,0;62,0)	42,0 (38,0;43,0)	52,5 (33,0;78,0)	46,5 (22,0;67,0)	0,0 (0,0;1,0)

Примечание: А – данные не соответствовали закону нормального распределения. Влияния фактора «группа» не выявлено (критерий Краскала-Уоллиса, $p > 0,05$).

Notes: A – the data did not correspond to the normal distribution law. No influence of the "group" factor was revealed (Kruskal-Wallis test, $p > 0.05$).

состояние органов репродуктивной системы на протяжении всего эксперимента не наблюдалось.

При макроскопическом исследовании места введения отклонений не обнаружено. При гистологическом исследовании мышц бедра у некоторых животных, получавших плацебо или вакцину КовиВак, отмечали очаги некроза с клеточной инфильтрацией в месте инъекции (рис. 4, 5).

Частота выявленных изменений была максимальной на 57-й день эксперимента (через 14 дней после последней иммунизации) у животных, иммунизированных плацебо (у 17% животных), вакциной КовиВак в дозе 0,125 мл/животное (единичный случай (самец), в дозе 0,25 мл/животное (у 50% крыс в сумме для самцов и самок) и дозе 0,5 мл/животное (у 30% крыс). Точный критерий Фишера не выявил статистической разницы частоты встречаемости изменений в месте введения экспериментальных групп животных, иммунизированных вакциной, в сравнении с группой плацебо. Через 28 дней после последнего введения воспалительный процесс в месте введения обнаруживался в единичных случаях, что свидетельствует об обратимости выявленных изменений.

Обсуждение

Полученные значения массовых коэффициентов внутренних органов по окончании периодов введения и отсроченного наблюдения не выходили за пределы референсных интервалов для крыс [12]

Обнаруженные при патоморфологическом исследовании в тканях почек единичные случаи дилатации канальцев, некроза и нефропатии, в ткани матки – дилатации сосудов являются спонтанной патологией у крыс [13].

Тенденция к увеличению частоты встречаемости клеточной инфильтрации ткани почек в группе, получавшей максимальную дозу вакцины, характерна для животных при применении алюминия гидроксида [14], используемого в качестве вспомогательного вещества для вакцины КовиВак.

Обнаруженные при патологоанатомическом и гистологическом исследованиях изменения (дилатация рогов матки, истончение стенок, заполнение просвета прозрачной бесцветной жидкостью) у самки, получавшей плацебо, и самки, получавшей КовиВак в средней дозе, свидетельствуют о наступлении подготовительной фазы полового цикла – проэструса, который сопровождается повышенной продуктивностью серозной жидкости. Скопление

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

серозной жидкости приводит к расширению просвета и истончению стенок.

Обнаруженные очаги некроза с клеточной инфильтрацией в месте инъекции у некоторых животных, получавших плацебо или вакцину КовиВак, следует считать связанными с действием алюминия гидроксида [15–17].

Заключение

Несмотря на то, что к текущему моменту объявлено об окончании пандемии COVID-19, циркуляция вариантов SARS-CoV-2 продолжается как среди взрослых, так и среди детей. Эффективным средством защиты от инфицирования остается своевременная вакцинация. В связи с тем, что вакци-

нопрофилактика у детей имеет ряд особенностей, связанных с риском негативного воздействия на рост и развитие организма, профиль безопасности вакцины является основным фактором. По результатам данного исследования вакцина, для профилактики коронавирусной инфекции КовиВак (ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН», Россия) при многократном внутримышечном введении крысам ювенильного возраста не оказала токсического воздействия на организм животных. По данным лабораторных и патоморфологических исследований, влияния на репродуктивную систему не выявлено. Не зарегистрировано местно-раздражающего действия вакцины и влияния на массовые коэффициенты внутренних органов.

Литература

1. Мусаелян О. А. Особенности течения и воспалительные маркеры у детей с коронавирусной инфекцией COVID-19. Автореферат дис. ... канд. мед. наук. Ставрополь; 2024. Доступно на: <https://stgmu.ru/science/sub-120/> Ссылка активна на 04 декабря 2024.
2. Тихомирова К. К., Харит С. М. Необходимо ли сегодня вакцинация против коронавирусной инфекции? Журнал инфектологии. 2023;15(3):5–14.
3. Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных. Белозерцева И. В., Блинов Д. В., Красильщикова М. С. ред. Восьмое изд. пер. с англ. М.: ИРБИС, 2017.
4. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях.
5. Миронов А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К; 2012.
6. ICH guideline S11 on nonclinical safety testing in support of development of paediatric pharmaceuticals EMA/CHMP/ICH/616110/2018.
7. WHO Guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. Geneva, WHO, 2005.
8. Васильева Е. И. Физическое развитие детей: учебно-методическое пособие для иностранных студентов. Иркутск: ИГМУ, 2013.
9. Yuansheng S., Gruber, M., Matsumoto M. Overview of global regulatory toxicology requirements for vaccines and adjuvants // Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 2012. Vol. 65. P. 49–57.
10. Маркова И. В. Фармакологическое изучение возрастных особенностей в действии лекарственных средств, предлагаемых для клинического изучения в педиатрической практике. М.: ЛПМИ, 1988.
11. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. // World Health Organization. –2010. –271 p.
12. Луговик И. А., Макарова М. Н. Токсикологические исследования. Референтные интервалы массовых коэффициентов внутренних органов на выборке, состоящей из 1000 аутобредных крыс. Лабораторные животные для научных исследований. –2021. –№9. –С. 3–11.
13. Peter C. P., Burek J. D., Zwieter M. J. V. Spontaneous nephropathies in rats // Toxicologic Pathology. 1986. Vol. 14, N1. P. 91–100.
14. Hamza Fares B, Abdul Hussain Al-Tememy H, Mohammed Baqir Al-Dhalimy A. Evaluation of the Toxic Effects of Aluminum Hydroxide Nanoparticles as Adjuvants in Vaccinated Neonatal Mice. Arch Razi Inst. 2022 Feb 28;77(1):221–228.
15. Алпатова Н. А., Авдеева Ж. И., Лысикова С. Л. и др. Общая характеристика адъювантов и механизм их действия (часть 1). БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2020;20(4):245–256.
16. Позняк Т. А., Князева О. Р., Гончаров А. Е. Адъюванты как эффективные средства доставки антигенов для вакцин нового поколения. Медицинские новости. 2021. №4 (319).
17. Казючич М. В. Влияние адъювантных композиций на морфологические изменения в тканях на месте введения и органах иммунитета крыс, вакцинированных против пастереллеза. Ветеринарная наука –производству. 2009. Т. 1. №40. С. 33–40.

References

1. Musaelyan O.A. Osobennosti techeniya i vospalitel'nye markery u detej s koronavirusnoj infekciej COVID-19. [Avtoreferat dis.]. Stavropol'; 2024. Available at: <https://stgmu.ru/science/sub-120/> Ssylka aktivna na 04 dekabrya 2024. Accessed: 04 Dec 2024. (In Russ.).
2. Tikhomirova K.K., Kharit S.M. Do we need coronavirus vaccination today? Journal Infectology. 2023;15(3):5–14 (In Russ.). doi: 10.22625/2072-6732-2023-15-3-5-14
3. Rukovodstvo po sodержaniyu i ispol'zovaniyu laboratornykh zhivotnykh. Vos'moe izd. per. s ang. Ed.: Belozertseva I.V., Blinov D.V., Krasil'shchikova M.S. M.: IRBIS, 2017.
4. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes
5. Mironov A.N. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. M.: Grif i K; 2012.
6. ICH guideline S11 on nonclinical safety testing in support of development of paediatric pharmaceuticals EMA/CHMP/ICH/616110/2018.
7. WHO Guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. Geneva, WHO, 2005.
8. Vasil'eva E. I. Fizicheskoe razvitiye detej: uchebno-metodicheskoe posobie dlya inostrannykh studentov. Irkutsk: IGMU; 2013. (In Russ.).
9. Yuansheng Sun et al. Overview of global regulatory toxicology requirements for vaccines and adjuvants. Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 2012; 65: 49–57. doi: 10.1016/j.vascn.2012.01.002.
10. Markova I. V. Farmakologicheskoe izucheniye vozrastnykh osobennostej v dejstvii lekarstvennykh sredstv, predlagamykh dlya klinicheskogo izucheniya v pediatricheskoj praktike. M.: LPMI, 1988.
11. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. // World Health Organization. –2010. –271 p.
12. Lugovik I. A., Makarova M. N. Toksikologicheskie issledovaniya. Referentnye intervaly massovykh koeffitsientov vnutrennih organov na vyborke, sostoyashchej iz 1000 avtobrednykh kryss. Laboratornye zhivotnye dlya nauchnykh issledovaniy. 2021; (1): 3–11 (In Russ.).
13. Peter C. P., Burek J. D., Zwieter M. J. V. Spontaneous nephropathies in rats. Toxicologic Pathology. 1986. 14 (1): 91–100. Doi: 10.1177/019262338601400111.
14. Hamza Fares B, Abdul Hussain Al-Tememy H, Mohammed Baqir Al-Dhalimy A. Evaluation of the Toxic Effects of Aluminum Hydroxide Nanoparticles as Adjuvants in Vaccinated Neonatal Mice. Arch Razi Inst. 2022;77(1):221–228. doi: 10.22092/ARI.2021.356418.1839. PMID: 35891766; PMCID: PMC9288589.
15. Alpatova N.A., Avdeeva Zh.I., Lysikova S.L., et al. General Characteristics of Adjuvants and Their Mechanism of Action (Part 1). BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment. 2020;20(4):245–256. (In Russ.). doi: 10.30895/2221-996X-2020-20-4-245-256
16. Poznyak T.A., Knyazeva O.R., Goncharov A.E. Adyuvanty kak effektivnye sredstva dostavki antigenov dlya vakcin novogo pokoleniya. Medicinskie novosti. 2021. №4 (319). (In Russ.).
17. Kazyuchic M. V. Vliyeniye adyuvantnykh kompozitsij na morfologicheskie izmeneniya v tkanyah na meste vvedeniya i organah immuniteta kryss, vaktsinirovannykh protiv pasterelleza. Veterinarnaya nauka –produktstvu. 2009; 1(40): 33–40. (In Russ.).

Об авторах

- **Александра Александровна Синугина** – руководитель направления по качеству и инновационным разработкам, ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), Россия. +7 (495) 841-90-07 (доб. 3741), sinyugina@chumakovs.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7251-6570>.
- **Анастасия Александровна Сапрыкина** – младший научный сотрудник, Акционерное общество «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ», Россия. +7 (812) 603-74-28, saprykina.aa@doclinika.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7588-3982>.
- **Наталья Александровна Лычева** – заместитель начальника управления по доклиническим исследованиям, ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), Россия. +7 (495) 841-90-07 (доб. 3115), lycheva_na@chumakovs.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5842-5728>.
- **Кирилл Леонидович Крышень** – руководитель отдела специфической токсикологии и микробиологии, Акционерное общество «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ», Россия. +7 (812) 603-74-28, kryshen.kl@doclinika.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1451-7716>.
- **Александр Сергеевич Лунин** – начальник отдела доклинических исследований и диагностических препаратов, ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), Россия. +7 (495) 841-90-07 (доб. 3103), lunin_as@chumakovs.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4624-2593>.
- **Василий Данилович Аполухов** – научный сотрудник, ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), Россия. +7 (495) 841-90-07, apoluhov_vd@chumakovs.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9978-222X>.
- **Анастасия Дмитриевна Чернавцева** – вирусолог отдела доклинических исследований и диагностических препаратов, ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), Россия. +7 (495) 841-90-07 (доб. 3122), chernavtseva_ad@chumakovs.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6232-7512>.
- **Анастасия Александровна Ковпак** – руководитель группы процессов очистки и формуляции готовых лекарственных форм, ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), Россия. +7 (495) 841-90-07 (доб. 3164), kovpak_aa@chumakovs.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3200-763X>.
- **Юрий Юрьевич Ивин** – начальник управления разработки и внедрения инновационных и полупромышленных технологий, ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), Россия. +7 (495) 841-90-07 (доб. 3229), ivin_uu@chumakovs.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0995-7944>.
- **Анастасия Николаевна Пиняева** – главный технолог, ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), Россия. +7 (495) 841-90-07 (доб. 3159), pinyaeva_an@chumakovs.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5381-2393>.
- **Марина Николаевна Макарова** – директор, Акционерное общество «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ», Россия. +7 (812) 603-74-28, makarova.mn@doclinika.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>.
- **Валерий Геннадьевич Макаров** – научный руководитель, Акционерное общество «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ», Россия. +7 (812) 603-74-28, makarov.vg@doclinika.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2447-7888>.
- **Айдар Айратович Ишмухаметов** – Генеральный директор, ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), Россия. +7 (495) 841-90-07 (доб. 0111), ishmukhametov@chumakovs.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6130-4145>.

Поступила: 04.12.2024. Принята к печати: 10.01.2025.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Aleksandra A. Siniugina** – Head of Quality and Innovation Development, FSASI «Chumakov FSC R&D IBP RAS» (Institute of Poliomyelitis), Russia. +7 (495) 841-90-07 (add. 3741), sinyugina@chumakovs.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7251-6570>.
- **Anastasia A. Saprykina** – junior research fellow, Manufacturing Company «HOME OF PHARMACY», Russia. +7 (812) 603-74-28, saprykina.aa@doclinika.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7588-3982>.
- **Natalya A. Lycheva** – Deputy Head of the Department for Preclinical Research, FSASI «Chumakov FSC R&D IBP RAS» (Institute of Poliomyelitis), Russia. +7 (495) 841-90-07 (add. 3115), lycheva_na@chumakovs.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5842-5728>.
- **Kirill L. Kryshen'** – Head of the Department of Specific Toxicology and Microbiology, Manufacturing Company «HOME OF PHARMACY», Russia. +7 (812) 603-74-28, kryshen.kl@doclinika.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1451-7716>.
- **Aleksandr S. Lunin** – Head of the Department of Preclinical Research and Diagnostic Drugs, FSASI «Chumakov FSC R&D IBP RAS» (Institute of Poliomyelitis), Russia. +7 (495) 841-90-07 (add. 3103), lunin_as@chumakovs.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4624-2593>.
- **Vasily D. Apolokhov** – researcher, FSASI «Chumakov FSC R&D IBP RAS» (Institute of Poliomyelitis), Russia. +7 (495) 841-90-07, apolokhov_vd@chumakovs.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9978-222X>.
- **Anastasiya D. Chernavtseva** – virologist of the department of preclinical studies and diagnostic drugs, FSASI «Chumakov FSC R&D IBP RAS» (Institute of Poliomyelitis), Russia. +7 (495) 841-90-07 (add. 3122), chernavtseva_ad@chumakovs.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6232-7512>.
- **Anastasiya A. Kovpak** – Head of the group of purification processes and formulation of finished dosage forms, FSASI «Chumakov FSC R&D IBP RAS» (Institute of Poliomyelitis), Russia. +7 (495) 841-90-07 (add. 3164), kovpak_aa@chumakovs.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3200-763X>.
- **Yuriy Yu. Ivin** – Head of the Department for Development and Implementation of Innovative and Semi-Industrial Technologies, FSASI «Chumakov FSC R&D IBP RAS» (Institute of Poliomyelitis), Russia. +7 (495) 841-90-07 (add. 3229), ivin_uu@chumakovs.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0995-7944>.
- **Anastasia N. Pinyaeva** – Chief technologist, FSASI «Chumakov FSC R&D IBP RAS» (Institute of Poliomyelitis), Russia. +7 (495) 841-90-07 (add. 3159), pinyaeva_an@chumakovs.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5381-2393>.
- **Marina N. Makarova** – Director, Manufacturing Company «HOME OF PHARMACY», Russia. +7 (812) 603-74-28, makarova.mn@doclinika.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>.
- **Valery G. Makarov** – Scientific supervisor, Manufacturing Company «HOME OF PHARMACY», Russia. +7 (812) 603-74-28, makarov.vg@doclinika.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2447-7888>.
- **Aidar A. Ishmukhametov** – General Director, FSASI «Chumakov FSC R&D IBP RAS» (Institute of Poliomyelitis), Russia. +7 (495) 841-90-07 (add. 0111), ishmukhametov@chumakovs.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6130-4145>.

Received: 04.12.2024. Accepted: 10.01.2025.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.