

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2025-24-3-25-34>

Иммунологическая эффективность и безопасность вакцины для профилактики менингококковой инфекции серогрупп А, С, Y, W, X при иммунизации взрослых (результаты клинических исследований)

И. В. Фельдблюм¹, С. О. Голоднова¹, М. Х. Алыева¹, Т. М. Репин¹, Е. В. Гореликова¹, А. С. Коровкин², Е. С. Сафонова³, А. М. Власов^{3,4}

¹ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России

² ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова», Москва

³ ООО «ФАРМ ЭЙД ЛТД», Москва

⁴ ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Резюме

Актуальность. Различный серогрупповой состав возбудителей менингококковой инфекции, циркулирующих в разных странах, миграционные процессы и активный аэрозольный механизм передачи требуют использования в целях профилактики вакцин с максимально широким серогрупповым покрытием. **Цель.** Оценка иммунологической эффективности и безопасности вакцины МЕНВЭЙД® для профилактики менингококковых инфекций серогрупп А, С, Y, W, X в Российской Федерации. **Материалы и методы.** Иммунологическая эффективность и безопасность вакцины Менвейд были изучены в проспективном сравнительном рандомизированном двойном слепом исследовании в параллельных группах взрослых добровольцев в возрасте от 18 до 65 лет. В рамках клинического исследования 60 взрослых добровольцев были рандомизированы в две группы по схеме 1:1 (группа I, n = 30; группа II, n = 30). Вакциной сравнения явилась Менактра®. **Результаты исследования.** Для всех 5 серогрупп вакцины МЕНВЭЙД® в отношении препарата сравнения, как первичные, так и вторичные критерии оценки иммуногенности при вакцинации взрослых в возрасте 18–60 лет достигнуты, что доказывает не меньшую эффективность вакцины МЕНВЭЙД®, по сравнению с препаратом сравнения Менактра®. Также в исследовании вакцина МЕНВЭЙД® продемонстрировала достоверно более высокий уровень среднего геометрического титров антител для серогрупп С, Y, W по сравнению с вакциной сравнения. В ходе проведения клинического исследования с участием взрослых всего было зарегистрировано 132 нежелательных явления (НЯ), из них 124 НЯ имели связь с введением вакцин и были представлены местными и системными реакциями: 66 НЯ были зарегистрированы у участников исследования из группы I (220 %) и 58 НЯ у участников исследования из группы II (193,3 %). Достоверной разницы в количестве НЯ между группами не выявлено. Серьезных НЯ в данном исследовании зарегистрировано не было. **Заключение.** Вакцина МЕНВЭЙД® для профилактики менингококковой инфекции серогрупп А, С, Y, W, X характеризовалась не меньшей эффективностью, сопоставимой безопасностью по сравнению с вакциной сравнения при иммунизации здоровых субъектов в возрасте от 18 до 60 лет.

Ключевые слова: менингококковая инфекция, вакцина, иммунологическая эффективность, безопасность, серогруппы, взрослые

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Фельдблюм И. В., Голоднова С. О., Алыева М. Х. и др. Иммунологическая эффективность и безопасность вакцины для профилактики менингококковой инфекции серогрупп А, С, Y, W, X при иммунизации взрослых (результаты клинических исследований). Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2025;24(3):25-34. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2025-24-3-25-34>

* Для переписки: Фельдблюм Ирина Викторовна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии и гигиены ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера», +7-912-885-32-36, irinablum@mail.ru.
©Фельдблюм И. В. и др.

Results of clinical trial in Russia to assess immunological efficacy and safety of meningococcal vaccine (serogroups A, C, Y, W, X) in adultsIV Fel'dblyum*¹, SO Golodnova¹, MKh Alyeva¹, TM. Repin¹, EV Gorelikova¹, AS Korovkin², ES Safonova³, AM Vlasov^{3,4}¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Academician E.A. Vagner Perm State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation² Federal State Budgetary Scientific Institution «I. I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums», Moscow³ Limited Liability Company «PHARM AID LTD», Moscow⁴ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)**Abstract**

Relevance. The diverse serogroup composition of meningococcal pathogens circulating in different countries, the challenges in predicting serogroup prevalence, migration processes, and the active aerosol transmission mechanism of meningococcal infection necessitate the use of vaccines with the broadest possible serogroup coverage for effective prevention. **Aim.** To evaluate the immunological efficacy and safety of the MENVAID® vaccine for the prevention of meningococcal infections caused by serogroups A, C, Y, W, and X in the Russian Federation. **Materials and Methods.** The immunological efficacy and safety of the MENVAID® vaccine were assessed in a prospective, comparative, randomized, double-blind clinical trial with parallel groups involving adult volunteers aged 18 to 65 years. A total of 60 adult volunteers were randomized into two groups in a 1:1 ratio (Group I, n = 30; Group II, n = 30). The comparator vaccine was Menactra®. **Study Results.** For all five serogroups included in the MENVAID® vaccine, both the primary and secondary immunogenicity endpoints in adults aged 18–60 years were met in comparison to the reference product (Difference ≤10 %, GMT ratios ≥0.5, respectively), confirming that the immunogenicity of MENVAID® is non-inferior to that of the comparator vaccine, Menactra®. Moreover, MENVAID® demonstrated significantly higher GMT levels for serogroups C, Y, and W compared to the comparator vaccine. In total, 132 adverse events (AEs) were reported during the study in adults, of which 124 were related to vaccine administration and were represented by local and systemic reactions: 66 AEs were recorded in Group I participants (220 %), and 58 AEs in Group II participants (193.3 %). No statistically significant difference in the number of AEs between the groups was observed. No serious adverse events (SAEs) were reported during the study. **Conclusion.** The MENVAID® vaccine for the prevention of meningococcal infection caused by serogroups A, C, Y, W, and X demonstrated non-inferior efficacy and comparable safety to the comparator vaccine when administered to healthy individuals aged 18 to 60 years.

Key words: meningococcal infection, vaccine, immunological efficacy, safety, serogroups, adults

No conflict of interest to declare.

For citation: Fel'dblyum IV, Golodnova SO, Alyeva MKh, et al. Immunological Efficacy and Safety of the Vaccine for the Prevention of Meningococcal Infection Caused by Serogroups A, C, Y, W, and X in Adult Immunization (Results of Clinical Trials in the Russian Federation). *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2025;24(3):25-34 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2025-24-3-25-34>

Введение

Менингококковая инфекция (МИ) на сегодняшний день, невзирая на доступность антибиотикотерапии, продолжает оставаться серьезной медико-социальной проблемой, ассоциированной с непредсказуемым течением и высокой частотой (свыше 10 %) развития осложнений и формирования устойчивых долгосрочных последствий [1–2].

Ежегодно в мире регистрируется до 1 млн случаев генерализованной формы МИ (ГФМИ) [3]. Общая летальность от последствий МИ колеблется от 4 до 20 %, в зависимости от серогруппы возбудителя и возраста пациента [4,5]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), менингиты и неонатальный сепсис остаются 2-й по частоте причиной летальных исходов у детей до 5 лет. Группами риска по заболеваемости и летальности при менингококковой инфекции являются дети до 4–5 лет, подростки, молодые люди 24–25 лет и пожилые (лица в возрасте 60+) [3,6]. Тяжело протекает менингококковая инфекция у лиц с сопутствующими заболеваниями (заболевания почек

и печени, сахарный диабет, онкологические и гематологические, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких, алкоголизм, вирусные инфекции и другие) [7,8].

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы шесть вакцин против менингококковой инфекции, различающихся по своему качественному и количественному составу, а также показаниям к медицинскому применению (табл. 1)

Вакцина МЕНВЭЙД®, помимо РФ, в настоящее время зарегистрирована и одобрена к медицинскому применению в Индии, Омане, Бахрейне, Иране, ОАЭ, Гане, Гамбии, Кении, Малави и Нигерии. Эта вакцина предназначена для профилактики менингококковых инфекций, вызванных менингококками серогрупп А, С, Y, W, X, и представляет собой лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения. В 2023 г. вакцина прошла процедуру преквалификации ВОЗ* (преквали-

* WHO Prequalification of Medical Products. MenFive. Электронный ресурс: <https://extranet.who.int/prequal/vaccines/p/menfivtm> (доступ осуществлен 29.04.2025)

* For correspondence: Feldblum Irina Viktorovna – doctor of medical sciences, professor, head of the department of epidemiology of Academician E.A. Vagner Perm State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. +7-912-885-32-36, irinablum@mail.ru. © Feldblum IV, et al.

Таблица 1. Вакцины для профилактики менингококковой инфекции, зарегистрированные в РФ
Table 1. Vaccines for the prevention of meningococcal infection registered in the Russian Federation

Торговое наименование Trade name	Состав Composition	Показания к применению Indications for use
Полисахаридные неконъюгированные вакцины Polysaccharide non-conjugated vaccines		
Вакцина менингококковая группы А полисахаридная (АО «НПО «Микроген», Россия) Meningococcal group A polysaccharide vaccine (JSC "NPO "Microgen," Russia)	Очищенные полисахариды менингококка серогруппы А Purified polysaccharides of Meningococcus serogroup A	Профилактика генерализованных форм МИ, вызванной менингококком серогруппы А, у детей от 1 года, подростков и взрослых Prevention of generalized forms of MI caused by serogroup A meningococcus in children from 1 year of age, adolescents and adults
МенингоВак А+С Вакцина менингококковая групп А и С полисахаридная (АО «НПО «Микроген», Россия) MeningoVac A+C Meningococcal groups A and C polysaccharide vaccine (JSC "NPO "Microgen," Russia)	Очищенные полисахариды менингококка серогрупп А, С Purified polysaccharides of Meningococcus serogroup A, C	Вакцинация взрослых от 18 до 60 лет: в очагах МИ, вызванной менингококками серогрупп А или С; в эндемичных регионах, а также в случае эпидемии, вызванной менингококками серогрупп А или С; вакцинация лиц, подлежащих призыву на военную службу Vaccination of adults aged 18 to 60 years: in foci of meningococcal infection caused by serogroups A or C; in endemic regions, as well as in the event of an epidemic caused by meningococci of serogroups A or C; vaccination of individuals subject to military conscription.
Конъюгированные вакцины Conjugated vaccines		
Менактра (Санофи Пастер Инк, США) Menactra (Sanofi Pasteur Inc., USA)	Полисахариды менингококка серогрупп А, С, W135, Y, конъюгированные с дифтерийным анатоксином Polysaccharides of meningococcal serogroups A, C, W135, Y conjugated with diphtheria toxoid	Профилактика инвазивной МИ, вызванной <i>N. meningitidis</i> серогрупп А, С, Y и W135, у лиц в возрасте от 9 мес до 55 лет Prevention of invasive meningococcal infection caused by <i>N. meningitidis</i> serogroups A, C, Y, and W135 in individuals aged 9 months to 55 years
МенКвадфи (Санофи Пастер Инк, США) MenQuadfi (Sanofi Pasteur Inc., USA)	Полисахариды менингококка серогрупп А, С, W135, Y, конъюгированные со столбнячным анатоксином Meningococcal polysaccharides of serogroups A, C, W135, Y, conjugated with tetanus toxoid	Профилактика МИ, вызванной <i>N. meningitidis</i> серогрупп А, С, W135 и Y, у детей с 12 мес, подростков, взрослых и пожилых Prevention of MI caused by <i>N. meningitidis</i> serogroups A, C, W135 and Y in children from 12 months of age, adolescents, adults and the elderly
МЕНВЭЙД® (Серум Институт оф Индия Прайвит Лимитед, Индия) (Serum Institute of India Private Limited, India)	Полисахариды менингококка серогрупп А, С, W135, Y, X, конъюгированные со столбнячным анатоксином либо с белком-носителем CRM197 Meningococcal polysaccharides of serogroups A, C, W135, Y, X, conjugated with tetanus toxoid or with the carrier protein CRM197	Для активной иммунизации лиц в возрасте от 9 месяцев до 85 лет с целью профилактики инвазивных форм менингококковой инфекции, вызываемой <i>Neisseria meningitidis</i> (<i>N. meningitidis</i>) серогрупп А, С, Y, W и X For active immunization of individuals aged 9 months to 85 years to prevent invasive forms of meningococcal infection caused by <i>Neisseria meningitidis</i> (<i>N. meningitidis</i>) serogroups A, C, Y, W, and X
Белковые вакцины Protein vaccines		
Бексеро (ГлаксоСмитКляйн Вакцинс С.р.л., Италия) Bexsero (GlaxoSmithKline Vaccines S.r.l., Italy)	Рекомбинантные гибридные белки <i>N. meningitidis</i> серогруппы В и везикулы наружной мембраны (ВМ) <i>N. meningitidis</i> серогруппы В Recombinant hybrid proteins of <i>N. meningitidis</i> serogroup B and outer membrane vesicles (OMVs) of <i>N. meningitidis</i> serogroup B	Профилактика МИ, вызванной <i>N. meningitidis</i> серогруппы В, для лиц в возрасте 2 мес. и старше Prevention of meningococcal infection caused by <i>N. meningitidis</i> serogroup B in individuals aged 2 months and older

Источник: Государственный реестр лекарственных средств. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru>
 Source: State Register of Medicines of the Russian Federation. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru>

фикация лекарственных средств ВОЗ – это услуга, оказываемая ВОЗ для оценки качества, безопасности и эффективности лекарственных препаратов, подтверждающая их надлежащее качество, безопасность и эффективность при массовом применении в рамках реализации глобальных программ здравоохранения).

Препарат МЕНВЭЙД® прошел полный спектр доклинических исследований, результаты которых продемонстрировали высокую иммуногенность вакцины у животных (мыши, кролики и крысы) в отношении всех пяти серогрупп (А, С, Y, W и X). Токсикологические исследования, выполненные по стандартам надлежащей лабораторной практики, предоставили данные, подтверждающие безопасность вакцины [9]. Фазы клинических исследований вакцина прошла в США, Индии, Гане и Мали с участием детей и взрослых различных этнических групп (европеоидной, азиатской, африканской) и возрастов, начиная с 9 месяцев. Однократная вакцинация пентавалентной менингококковой конъюгированной вакциной серогрупп А, С, Y, W, X продемонстрировала способность индуцировать иммунный ответ, сопоставимый с двукратной вакцинацией препаратом Менактра® детей с возраста 9 месяцев [10–12].

В соответствии с решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №78 «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения», для целей государственной регистрации вакцины для профилактики менингококковых инфекций МЕНВЭЙД® (производитель Серум Инститьют оф Индия Pvt. Лтд, Индия) в Российской Федерации необходимым условием являлось проведение клинических исследований на территории государств-членов Евразийского экономического союза (как минимум одно исследование по усмотрению заявителя и по согласованию с уполномоченным органом).

Цель настоящего исследования – оценка иммунологической эффективности и безопасности вакцины МЕНВЭЙД® для профилактики менингококковых инфекций серогрупп А, С, Y, W, X в Российской Федерации.

Материалы и методы

Исследовалась иммунологическая эффективность и безопасность препарата (ИП) – вакцина МЕНВЭЙД® для профилактики менингококковых инфекций серогрупп А, С, Y, W, X, полисахаридная, конъюгированная, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения. Использовался метод проспективного сравнительного рандомизированного двойного слепого исследования в параллельных группах, включавших взрослых здоровых субъектов в возрасте от 18 до 60 лет. Препарат сравнения (ПС) – Менактра® (вакцина менингококковая полисахаридная серогрупп А, С, Y и W-135, конъюгированная с дифтерийным

анатоксином для внутримышечного введения, производства Санофи Пастер Инк., США).

Клинические исследования с участием взрослых проводились в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации всемирной медицинской ассоциации (2013 г.), трехсторонним соглашением по Надлежащей клинической практике и регламентировались действующим законодательством РФ. Было получено разрешение МЗ РФ на проведение клинических исследований №89 от 21.02.2023 г., а также разрешение локального этического комитета ФГБОУ ВО ПГМУ им. Е.А. Вагнера Минздрава России, на базе которого и проведено исследование. Все участники исследования были застрахованы в соответствии с законодательством Российской Федерации. Клиническое исследование с участием взрослых включало 60 здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 60 лет, соответствовавших требованию протокола по критериям включения и исключения, которые в соотношении 1:1 были распределены на две группы. Участникам из группы I была введена вакцина МЕНВЭЙД® однократно внутримышечно в объеме 0,5 мл; участникам из группы II – препарат сравнения (вакцина Менактра®), однократно, внутримышечно в объеме 0,5 мл.

С целью оценки иммунологической эффективности вакцины МЕНВЭЙД® определяли уровень специфических антител в сыворотках крови участников исследования до и на 29 ± 2-й день после вакцинации. Концентрацию серотип-специфических IgG определяли валидированным методом rSBA (rabbit serum bactericidal assay – бактерицидный анализ сыворотки кролика – анализ комплемент-опосредованной активности сывороточных бактерицидных антител) в Лаборатории эпидемиологии менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов ФБУН Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора.

За титр rSBA принимали величину, обратную конечному разведению сыворотки, обеспечивающему уничтожение ≥ 50 % колоний через 60 минут, рассчитанное по количеству КОЕ. Титры rSBA присваивали тестируемым сывороткам и контролям только в случае соответствия всем критериям приемлемости. Если какие-либо критерии приемки не были достигнуты, тогда соответствующие контрольные или тестовые сыворотки подлежали повторному анализу. В группе 1 у одного ее члена сыворотка не соответствовала критериям приемлемости по результатам оценки IgG к серогруппе Y, в группе II у одного участника – к серотипу А и у двух – к серотипу Y. Ввиду получения сомнительных данных, параметры иммуногенности у данных пациентов не вошли в итоговый отчет. Согласно предварительным расчетам, для соблюдения параметров мощности 0,8 и уровня значимости 0,05 необходимо, чтобы в исследуемых группах было не менее 28 человек, данное условие соблюдается для всех 5 серогрупп А, С, Y, W, X).

В соответствии с планом статистического анализа для целей настоящего исследования оценивали минимально допустимый порог иммуногенности.

По первичному критерию оценки иммуногенности:

1. Различия $\leq 10\%$ – различия в долях участников исследования, у которых величина титра сывороточных бактерицидных антител к серогруппам менингококка А, С, Y, W, X, определенных методом rSBA, через 29 ± 2 дней после вакцинации не более 10% при оценке по нижнему пределу 95% доверительного интервала.

По вторичному критерию оценки иммуногенности:

2. Соотношение СГК $\geq 0,5$ – соотношение средней геометрической величины титров сывороточных бактерицидных антител к серогруппам менингококка А, С, Y, W, X в сыворотках крови привитых ИП/ПС, определенных методом rSBA, через 29 ± 2 дней не менее $0,5$.

* Для серотипа X частота сероконверсии у привитых Вакциной для профилактики менингококковых инфекций серогрупп А, С, Y, W, X, полисахаридной, конъюгированной, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения, производства Серум Инститьют оф Индия Pvt. Лтд, Индия сравнивали с самой низкой частотой сероконверсии среди серогрупп А, С, W и Y привитых препаратом сравнения.

Безопасность вакцин оценивалась по частоте и выраженности местных и системных реакций, зафиксированных субъективно (данные дневников самонаблюдения, жалобы участников исследования) в течение 30 дней после вакцинации и объективно (физикальное обследование врачом-исследователем) в течение 7 дней после введения ИП/ПС. Учитывались частота и выраженность нежелательных явлений/серьезных нежелательных явлений (НЯ/СНЯ), проводился анализ клинически значимых отклонений от референсных значений показателей лабораторных и инструментальных исследований жизненно-важных показателей и данных физикального обследования участников исследования.

Статистическую обработку и оформление результатов исследования проводили с помощью пакета статистических программ MS EXCEL 2013 и NCSS 2021 Statistical Software. Оцениваемые показатели (демографические и клинико-лабораторные) представлены в зависимости от вида распределения данных с помощью описательной статистики (среднее значение, стандартное отклонение, медиана, минимальное и максимальное значения, квартили, число валидных случаев – для количественных переменных; абсолютное число, доля (пропорция). Выбор параметрических или непараметрических критериев для представления данных и тестирования статистических гипотез определялся по критерию Шапиро–Уилка

(заключением о наличии/отсутствии статистически значимых отличий распределения соответствующего показателя от закона нормального распределения). Сравнение качественных показателей между группами проведено с помощью критерия χ^2 или точного критерия Фишера. Для сравнения количественных показателей в группах терапии использовали t-тест Стьюдента для независимых совокупностей или U-критерий Манна-Уитни. Для оценки динамики изменения лабораторных показателей в группах между визитами использовали ANOVA с повторными измерениями для анализа количественных показателей и критерий Q-Кокрена и критерий Фридмана для анализа качественных показателей.

Результаты и обсуждение

В ходе оценки иммуногенности МЕНВЭЙД® и препарата сравнения установлено, что исходные концентрации серогрупп-специфических IgG к каждому из 5 серогрупп менингококка в исследуемых группах не имели достоверных отличий ($p > 0,05$).

В результате оценки различий в долях участников группы I и II, у которых концентрация серогрупп-специфических IgG, определенных методом rSBA к каждому из 5 серогрупп менингококка (А, С, Y, W, X), была равна ≥ 8 и выше, при исходной величине титра < 8 , или ≥ 4 -кратное увеличение титра антител по сравнению с исходным уровнем на 29-й ± 2 -й день после иммунизации, если до иммунизации субъекта величина титра в rSBA была ≥ 8 . Таким образом, продемонстрировано достижение критерия минимально допустимой эффективности. Разница в показателях сероконверсии между группами составила $3,45\%$ ($-3,19$ – $10,09\%$) по серогруппе А; 0% (0 – 0%) – по серогруппе С; $3,57\%$ ($-3,30$ – $10,00\%$) – по серогруппе X (рассчитано по наименьшей сероконверсии в группе II); $3,57\%$ ($-3,30$ – $10,00\%$) – по серогруппе Y; $3,33\%$ ($-3,10$ – $9,80\%$) – по серогруппе W (табл. 2).

Результаты исследования показали, что величина среднего геометрического титров групп-специфических иммуноглобулинов класса G в сыворотках крови привитых, определенная методом rSBA на 29-й ± 2 -й день после вакцинации, в группах I и II по всем 5 серогруппам (А, С, Y, W, X) находилась выше минимально допустимой границы эффективности ($0,5$) и была в диапазоне от $1,59$ (для серогруппы X) до $5,79$ (для серогруппы С) (табл. 3). Для серогрупп С, Y, W СГТ в группе I достоверно превышали аналогичные показатели в группе II ($p = 0,002$, $p = 0,04$, $p = 0,0007$ соответственно).

Аналогичные результаты были получены и в клинических исследованиях, проведенных в Индии с участием взрослых, в Мали и Гамбии с участием взрослых и детей: соотношения СГТ среди взрослых находились в диапазоне от $1,9$ ($97,5\%$ ДИ: $1,5$ – $2,3$) для серогруппы W до $2,5$ ($97,5\%$ ДИ: $2,2$ – $2,8$) для

Таблица 2. Оценка результатов иммуногенности исследуемого препарата и референсной вакцины по первичному критерию оценки иммуногенности

Table 2. Assessment of the immunogenicity results of the investigational product and the reference vaccine based on the primary immunogenicity endpoint

Серотипы Serogroups	Группа I, % Group I, %	Группа II, % Group II, %	Различие, % Difference, %
A	100	96,55	3,45 [95 % ДИ: -3,19; 10,09]
C	100	100	0
X	100	76,67	23,33 [95 % ДИ: -3,3; 10]
Y	100	96,43	3,57 [95 % ДИ: -3,3; 10]
W	100	96,67	3,33 [95 % ДИ: -3,1; 9,8]

Таблица 3. Соотношение СГТ IgG в сыворотках крови к 5 серогруппам менингококка, определенных методом rSBA, на 29-й ± 2-й день после вакцинации

Table 3. Ratio of serum IgG GMTs to 5 meningococcal serogroup serogroups, determined by the rSBA method, on Day 29 ± 2 after vaccination

Серотип Serogroup	Среднее геометрическое величины титров серогрупп-специфических иммуноглобулинов класса G в сыворотках крови привитых The geometric mean titer of serogroup-specific IgG antibodies in the blood serum of vaccinated individuals. Geometric mean titers (GMTs) of serogroup-specific IgG antibodies in the sera of vaccinated individuals										
	Группа I Через 29 ± 2 дней после вакцинации Group I 29 ± 2 days after vaccination				Группа II Через 29 ± 2 дней после вакцинации Group II 29 ± 2 days after vaccination				Соотношение СГТ через 29 ± 2 дней после вакцинации Ratio of the geometric mean titer 29 ± 2 days after vaccination		
	n	СГТ RGM	95 % ДИ ниж 95% CI lower bound	95 % ДИ верх 95% CI upper bound	n	СГТ RGM	95 % ДИ ниж 95% CI lower bound	95 % ДИ верх 95% CI upper bound	Отноше- ние СГТ Geometric Mean Titer Ratio	95 % ДИ ниж 95% CI lower bound	95 % ДИ верх 95% CI upper bound
A	30	125892,50	67608,30	234422,90	29	57543,99	27542,29	123026,90	2,15	0,83	5,57
C	30	70794,58	43651,58	112201,80	30	12022,64	5011,87	29512,09	5,79	2,17	15,42
X*	30	6456,54	4365,16	9772,37	30	741,31	173,78	3162,28	1,59	0,61	4,13
Y	29	10964,78	7244,36	16595,87	28	5128,61	2818,38	9332,54	2,13	1,04	4,37
W	30	21877,62	13182,57	37153,52	30	4073,80	1698,24	10000,00	5,40	1,97	14,80

Примечание: *Отношение СГТ по серогруппе X было рассчитано по данным наименьшего СГТ в группе 2 (серотип W). СГТ – средние геометрические величины титров серотип-специфических иммуноглобулинов класса G в сыворотках крови привитых ИП/ПС; 95 % ДИ – 95 % доверительный интервал. Отношение СГТ – соотношение средней геометрической величины титров серотип-специфических иммуноглобулинов класса G (GMC IgG) в сыворотках крови привитых ИП/ПС к 5 серотипам менингококка, определенных методом rSBA, на день 29 ± 2 после вакцинации.

Note: the GMT ratio for serogroup X was calculated based on the lowest GMT value in Group 2 (serogroup W). GMT – geometric mean titers of serogroup-specific IgG antibodies in the sera of vaccinated individuals (IP/RS); 95% CI – 95% confidence interval. GMT ratio – the ratio of geometric mean titers (GMC IgG) of serogroup-specific IgG antibodies in the sera of vaccinated individuals (IP/RS) to 5 meningococcal serogroups, determined by the rSBA method on day 29 ± 2 after vaccination.

серогруппы А, среди детей – от 2,0 для серогруппы А до 5,79 для серогруппы W [11,12].

В исследовании подтверждена иммунологическая эффективность МЕНВЭЙД® для профилактики менингококковых инфекций серогрупп А, С, Y, W, X в сравнении с ПС по СГТ серогрупп-специфических антител в сыворотках крови привитых через 29 ± 2 дней после вакцинации.

В ходе исследования было всего зарегистрировано 132 нежелательных явления (НЯ) у 41 участника. Связь с введением ИП/ПС имели 124 НЯ, у участника исследования из группы

II – 8 НЯ в виде слабости, повышения температуры тела, миалгии, головной боли, утомляемости, боли в горле, насморка, кашля были ассоциированы с COVID-19 и не имели связи с введением ИП/ПС.

В течение 29 дней поствакцинального периода в группе I было зарегистрировано 66 НЯ, из которых 26 проявились в виде местной реакции и 40 НЯ общего характера: В группе II было зарегистрировано 58 НЯ, из них 22 НЯ – местные реакции, системные реакции – 36 НЯ. Достоверной разницы в количестве зарегистрированных НЯ

между группами выявлено не было ($\chi^2 = 2,235$, при $p = 0,1349$).

Как в группе I, так и в группе II преобладали реакции легкой степени тяжести – 50 НЯ и 45 НЯ соответственно. Также в группе I было зарегистрировано 1 НЯ тяжелой степени выраженности. Серьезных нежелательных явлений (СНЯ), а также достоверных отличий по частоте возникновения НЯ между группами получившими ИП и ПС в данном исследовании зарегистрировано не было (табл. 4). В клиническом исследовании II/III фазы, проведенном в Индии у взрослых, также не было зафиксировано достоверных отличий по частоте возникновения НЯ между группами получившими ИП и ПС [13].

Оценка безопасности исследуемых препаратов по результатам лабораторных исследований мочи и крови выявила сопоставимость динамики лабораторных показателей. Следует заметить, что в группе II было зарегистрировано 5 клинически значимых отклонений в лабораторных показателях, в группе I клинически значимых отклонений не выявлено ($\chi^2 = 7,387$, при $p = 0,0066$).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о сопоставимости динамики лабораторных показателей при иммунизации ИС и ПС, о отсутствии стойких патологических изменений в организме привитых, связанных с введением вакцин.

При физикальном осмотре выявлено 6 клинически значимых отклонений при осмотре кожных покровов и слизистых у 6 человек: у пяти в группе I и у одного в группе II, а также два отклонения у одного участника при обследовании дыхательной системы в группе II. По остальным органам и системам отклонений не зарегистрировано. Межгрупповой и внутrigрупповой анализ

физикальных показателей продемонстрировал отсутствие значимых различий в частоте и динамике отклонений от нормы. Полученные в исследовании данные позволяют сделать вывод о сопоставимости влияния ИП/ПС на основные органы и системы организма.

В ходе исследования клинически значимых отклонений в антропометрических показателях не выявлено.

Таким образом, вакцина МЕНВЭЙД® для профилактики менингококковой инфекции серогрупп А, С, Y, W, X характеризуется иммунологической эффективностью и безопасностью, а также продемонстрировала достоверно более высокие уровни СГТ для серогрупп С, Y, W по сравнению с вакциной сравнения при иммунизации здоровых субъектов в возрасте от 18 до 60 лет. Полученные результаты полностью согласовывались с таковыми, полученными при проведении 1 фазы клинических исследований (двойное слепое рандомизированное исследование) пентавалентной вакцины в США (исследовательский клинический центр в г. Балтимор, август 2016 – февраль 2017), с участием 60 здоровых взрослых 18–45 лет, в результате которых было продемонстрировано превосходство иммунного ответа двух исследуемых вариантов пентавалентной менингококковой вакцины (с адьювантом и без) и вакцины сравнения Менактра® и подтверждении благоприятного профиля безопасности во всех исследуемых группах [14].

Другое исследование МЕНВЭЙД® фазы II/III было проведено в Индии с декабря 2019 г. по сентябрь 2020 г. с участием 1640 взрослых в возрасте от 18 до 85 лет. Всего 1233 участника были привиты МЕНВЭЙД®, а 407 – препаратом сравнения Менактра®. Дополнительной ценностью данного исследования является изучение трех промышленных

Таблица 4. Сравнение групп исследования по степени выраженности НЯ
Table 4. Comparison of the study groups by the severity of adverse events (AEs)

Степень выраженности Degree of severity	Количество НЯ Number of AEs		χ^2	p
	Группа I (n = 30) Group I (n = 30)	Группа II (n = 30) Group II (n = 30)		
Легкая Mild	50	45 (150 %)	1,098	0,2946
Средняя Moderate	15	13 (43,33 %)	0,268	0,6048
Тяжелая Severe	1	0	1,017	0,3132
СНЯ Serious adverse events	0	0	Данные сопоставимы The data is comparable	1
Общее количество эпизодов НЯ Total number of AE episodes	66	58	2,235	0,1349

серий МЕНВЭЙД® с целью подтверждения стабильности производства. Было продемонстрировано, что препарат МЕНВЭЙД® не уступает вакцине сравнения по частоте сероконверсии и по СГТ для всех 4 общих серогрупп и достоверно превосходит препарат сравнения по серогруппе X, отсутствующей в препарате сравнения. СГТ антител в отношении серогруппы Y на 29-й день после вакцинации составил 7016,9 (97,5 % ДИ: 6475,7–7603,4) в группе привитых МЕНВЭЙД® и 3646,8 (97,5 %: 3188,2 – 4171,5) в группе препарата сравнения. При этом соотношение СГТ между группами вакцин для серогрупп A, C, Y и W колеблется от 1,9 (97,5 % ДИ: 1,5–2,3) для серогруппы W до 2,5 (97,5 % ДИ: 2,2–2,8) для серогруппы A. Была подтверждена идентичность различных промышленных серий вакцины МЕНВЭЙД® по всем 5 серогрупп, включенным в ее состав; при этом 95 % ДИ для отношения СГТ для каждой пары партий находились в диапазоне от 0,5 до 2: самая низкая нижняя граница и самая высокая верхняя граница 95 % ДИ для отношения СГТ между сериями A и B были 0,6 и 1,4, между сериями A и C – 0,7 и 1,6, между сериями B и C – 0,8 и 1,6 для любой из пяти серогрупп [13].

При проведении клинического исследования с участием детей в возрасте 9–15 месяцев пентавалентную менингококковую вакцину МЕНВЭЙД® сравнивали с четырехвалентной менингококковой вакциной серогрупп A, C, W, Y, в составе которой бактериальные полисахариды конъюгированы с белком носителем столбнячным анатоксином (лицензированный препарат MenACWY-TT, также прошедший процедуру преквалификации ВОЗ). С 24 марта по 15 августа 2022 г. 1325 участников были случайным образом распределены на группы (602 ребенка в возрасте 9 месяцев и 723 ребенка в возрасте 15 месяцев) для вакцинации исследуемым препаратом либо препаратом сравнения. Менингококковые вакцины были введены 600 из 602 участников группы 9-месячных.

С 27 сентября 2022 г. по 6 февраля 2023 г. 600 участников в возрасте 15 месяцев были привиты против менингококковой инфекции исследуемой пентавалентной вакциной МЕНВЭЙД® либо препаратом сравнения MenACWY-TT.

Соотношение исследуемых подгрупп составило 2:1 (по 400 участников в каждой из возрастных групп были привиты пентавалентной вакциной, по 200 участников – препаратом сравнения). Иммунологические ответы на МЕНВЭЙД® в обеих возрастных группах были не ниже ответов на MenACWY-TT для общих четырех серогрупп. Было зарегистрировано шесть серьезных побочных эффектов, но ни один из них не был расценен как связанный с вакцинацией. Таким образом, при сравнении с лицензированной четырехвалентной менингококковой конъюгированной вакциной и при введении вместе с другими плановыми вакцинами однократная вакцинация препаратом

МЕНВЭЙД® была безопасной и индуцировала не меньший иммунный ответ у младенцев в возрасте 9 месяцев и детей в возрасте 15 месяцев [10].

Значимость расширения покрытия различных серогрупп менингококковой инфекции обусловлена рядом факторов, оказывающих существенное влияние на эпидемиологию менингококковой инфекции: изменение спектра циркулирующих возбудителей на фоне активного использования конъюгированных вакцин и появление в активной циркуляции в популяции новых серогрупп, в частности X; усиление миграционных процессов и связей с африканскими, центральноазиатскими и ближневосточными государствами, являющимися эндемичными в отношении серогруппы менингококка X; потенциальное использование меньшего числа доз пентавалентной менингококковой конъюгированной вакцины, в отличие от препарата сравнения, применяемого согласно общей характеристике лекарственного препарата для вакцинации детей с 9 мес. до 24 мес. жизни двукратно, позволит улучшить экономическую выгоду от будущих мероприятий по вакцинопрофилактике менингококковой инфекции.

К основным серогруппам, которые обуславливают почти все случаи заболевания в глобальном масштабе, относятся серогруппы A, B, C, W, X и Y. Эти серогруппы могут привести к масштабной эпидемии, однако потенциал их зависит от времени и географического региона. Серогруппа A, например, была основной причиной инвазивной менингококковой инфекции в странах Африки к югу от Сахары, обуславливая вспышки этой инфекции в период с декабря по июнь. Большинство случаев менингококковой инфекции в Европе и США были связаны, главным образом, с серогруппой B, а также C и Y [15–20]. После внедрения программы вакцинации от менингококка серогруппы A в африканских странах значительно возросла как частота заболеваний, вызванных серогруппой X, так и частота носительства менингококка этой серогруппы [21].

Заключение

Наиболее эффективным методом предупреждения менингококковой инфекции, согласно позиции ВОЗ и Стратегии развития вакцинопрофилактики инфекционных болезней в РФ на период до 2035 года, признана вакцинация. Прививки против менингококковой инфекции включены в Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям Российской Федерации, утвержденный приказом Минздрава России от 06.12.2021 № 1122н и клинические рекомендации «Менингококковая инфекция у детей», 2023 г. Однако в клинических рекомендациях перечень лиц, подлежащих вакцинации, существенно шире, чем в Календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям, что диктует необходимость устранения данного противоречия.

«Плавающая эпидемиология» менингококковой инфекции, различный серогрупповой состав возбудителей, циркулирующих в разных странах, сложности в прогнозировании серогруппового пейзажа, миграционные процессы и активный аэрозольный механизм передачи требуют использования в целях профилактики вакцин с максимально широким серогрупповым покрытием.

Необходимость в наличии вакцины с более широким антигенным составом, включающим не только наиболее распространенные серогруппы, но и редкие, которые с внедрением широкомасштабной вакцинации могут стать доминирующими в структуре заболеваемости и смертности. В условиях изменения геополитической обстановки в мире и перенаправлением грузо- и пассажиропотоков из Европы и Америки в Страны Африки и Юго-Восточной

Азии существенно возрастает вероятность завоза в Российскую Федерацию случаев менингококковой инфекции, обусловленных серотипом X, активно циркулирующим в этих регионах.

Полученные результаты клинического исследования обеспечили государственную регистрацию вакцины МЕНВЭЙД® для профилактики менингококковых инфекций серогрупп А, С, Y, W, X, у лиц в возрасте с 9 мес. до 85 лет и обосновывают возможность ее применения для реализации мероприятий по вакцинопрофилактике в рамках действующего календаря прививок по эпидемическим показаниям, региональных календарей прививок и Национального календаря профилактических прививок при условии включения в него массовой иммунизации детей и взрослых против менингококковой инфекции.

Литератур/References

- Nadel S, Ninis N. Invasive Meningococcal Disease in the Vaccine Era. *Frontiers in Pediatrics*. 2018; 6: 321.
- Cabellos C, Pelegrin I, Benavent E, et al. Invasive Meningococcal Disease: What We Should Know, Before It Comes Back. *Open Forum Infectious Diseases*. 2019; 3 (6). Ofz059.
- Jafri R.Z., Ali A., Messonnier N.E., et al. Global epidemiology of invasive meningococcal disease. *Popul. Health Metr*. 2013; (11): 17.
- Wang B., Santoreneos R., Giles L., et al. Case fatality rates of invasive meningococcal disease by serogroup and age: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2019; 37: 2768–82.
- Dretler, A. W., Roupael, N. G., & Stephens, D. S. (2018). Progress toward the global control of *Neisseria meningitidis*: 21st century vaccines, current guidelines, and challenges for future vaccine development. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 14(5), 1146–1160.
- Christensen H., May M., Bowen L., et al. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis*. 2010; (10): 853–61.
- Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA, et al. Prevention and control of meningococcal disease recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2013;62(2):1–32.
- Villena, R., Safadi, M. A. P., Valenzuela, M. T., et al. (2018). Global epidemiology of serogroup B meningococcal disease and opportunities for prevention with novel recombinant protein vaccines. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 14(5), 1042–1057.
- Bolignano B, Moran E, Beresford NJ, et al. Evaluation of critical quality attributes of a pentavalent (A, C, Y, W, X) meningococcal conjugate vaccine for global use. *Pathogens*. 2021 Jul 23;10(8):928.
- Diallo F, Haidara FC, Tapia MD, et al. Safety and immunogenicity of a pentavalent meningococcal conjugate vaccine targeting serogroups A, C, W, Y, and X when co-administered with routine childhood vaccines at ages 9 months and 15 months in Mali: a single-centre, double-blind, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2025 Mar 29;405(10484):1069–80.
- Haidara FC, Umesi A, Sow SO, et al. Meningococcal ACWYX conjugate vaccine in 2-to-29-year-olds in Mali and Gambia. *New England Journal of Medicine*. 2023 May 25;388(21):1942–55.
- Tapia MD, Sow SO, Naficy A, et al. Meningococcal serogroup ACWYX conjugate vaccine in Malian toddlers. *New England Journal of Medicine*. 2021 Jun 3;384(22):2115–23.
- Kulkarni PS, Kawade A, Kohli S, et al. Safety and immunogenicity of a pentavalent meningococcal conjugate vaccine versus a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in adults in India: an observer-blind, randomised, active-controlled, phase 2/3 study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2025 Apr 1;25(4):399–410.
- Chen WH, Neuzil KM, Boyce CR, et al. Safety and immunogenicity of a pentavalent meningococcal conjugate vaccine containing serogroups A, C, Y, W, and X in healthy adults: a phase 1, single-centre, double-blind, randomised, controlled study. *Lancet Infect Dis*. 2018 Oct;18(10):1088–1096. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30400-6.
- Caugant D.A., Brynildsrud O.B. *Neisseria meningitidis*: using genomics to understand diversity, evolution and pathogenesis // *Nature Reviews Microbiology*. 2019. Vol. 18, N 2. P. 84–96.
- Peterson M.E., Li Y., Bita A., et al. Meningococcal Surveillance Group. Meningococcal serogroups and surveillance: A systematic review and survey. *J. Glob. Health*. 2019;9:010409.
- McAlpine A., Sadarangani M. Meningitis vaccines in children: What have we achieved and where next? *Curr. Opin. Infect. Dis*. 2019;32:510–516.
- Giada Maria Di Pietro, Giulia Biffi, Massimo Luca Castellazzi, et al. Meningococcal Disease in Pediatric Age: A Focus on Epidemiology and Prevention // *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(7):4035–4051.
- Purmohamad A., Abasi E., Azimi T. Global estimate of *Neisseria meningitidis* serogroups proportion in invasive meningococcal disease: A systematic review and metaanalysis. *Microbial Pathogenesis*. 2019;134:103571.
- Brady R.C. Meningococcal Infections in Children and Adolescents: Update and Prevention. *Adv. Pediatr*. 2020;67:29–46.
- McCarthy P.C., Sharyan A., Sheikhi Moghaddam L. Meningococcal vaccines: current status and emerging strategies. *Vaccines (Basel)*. 2018;6(1):12.

Об авторах

- Фельдблюм Ирина Викторовна** – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России, 614990 г. Пермь, ул. Петропавловская, 26. +7 (342) 218-16-68, irinablum@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4398-5703.
- Голоднова Светлана Олеговна** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России, 614990 г. Пермь, ул. Петропавловская, 26. +7 (342) 218-16-68, svetik@xakep.ru. ORCID 0000-0001-9792-7491.
- Альева Мая Ходжимурадовна** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России, 614990 г. Пермь, ул. Петропавловская, 26. +7 (342) 218-16-68, alyeva.mx@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4467-4707.

About the Authors

- Irina V. Feldblum** – Dr. Sci. (Med.), professor, head of the Department of Epidemiology Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, 614990, Perm city, Petropavlovskaya street, 26. 8-912-885-32-36, irinablum@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4398-5703.
- Svetlana O.Golodnova** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Epidemiology Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Ministry of Health of the Russian Federation, 614990 Perm, Petropavlovsk str., 26. +7 (342) 218-16-68, svetik@xakep.ru. ORCID 0000-0001-9792-7491.
- Maya Kh.Alyeva** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Epidemiology Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Ministry of Health of the Russian Federation, Petropavlovsk str., 26, Perm, 614990. +7 (342) 218-16-68, alyeva.mx@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4467-4707.

Original Articles

- **Репин Тимофей Максимович** – к. м. н., ассистент кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера Минздрава России, 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, +7 (342) 218-16-68, timashrepin@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3826-7734.
- **Гореликова Екатерина Владимировна** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России, 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26. +7 (342) 218-16-68, epidgor@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7827-4488.
- **Коровкин Алексей Сергеевич** – к. м. н., старший научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова», Москва. alexkorovkin@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3241-1053.
- **Сафонова Екатерина Сергеевна** – к. м. н., медицинский директор ООО «Фарм Эйтд ЛТД», Москва, +7 (342) 218-16-68.
- **Власов Александр Михайлович** – к. фарм. н., доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, 8 (499)248-53-83, vlasov@pharmaid.com, ORCID: 0000-0002-0742-1575.
- **Timofey M. Repin** – Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Epidemiology, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Ministry of Health of the Russian Federation, 26 Petropavlovskaya Street, Perm, 614990, Russia. +7 (342) 218-16-68, timashrepin@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3826-7734.
- **Ekaterina V. Gorelikova** – Cand. Sci. (Med.), associate professor of the epidemiology department, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 614990, Perm, Petropavlovskaya St., 26, +7 (342) 218-16-68, epidgor@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7827-4488.
- **Alexey S. Korovkin** – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, I. I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums, Moscow. +7 916 255 63 61, alexkorovkin@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3241-1053.
- **Ekaterina S. Safonova** – Cand. Sci. (Med.), Medical Director of Pharm Eitd LTD, Moscow. +7 (342) 218-16-68, Safonova@pharmaid.com. ORCID: 0000-0001-8417-1963.
- **Alexander M. Vlasov** – Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry named after A.P. Arzamastsev, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, p. 2. 8 (499) 248-53-83, vlasov@pharmaid.com. ORCID: 0000-0002-0742-1575

Поступила: 04.05.2025. Принята к печати: 08.06.2025.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 04.05.2025. Accepted: 08.06.2025.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.