

Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование живой рекомбинантной коклюшной вакцины «ГамЖВК»: оценка безопасности и переносимости

А. А. Лиджиева*, А. Ю. Медкова, С. В. Куликов, Л. Н. Синяшина,
Г. И. Карапаев

ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва

Резюме

Актуальность. Важнейшей особенностью современного эпидемического процесса коклюша является рост заболеваемости на фоне многолетней массовой вакцинации: с середины 1950-х гг. XX столетия цельноклеточными коклюшными вакцинами (ЦКВ) в составе АКДС, и с 1990-х гг. – с помощью бесклеточных коклюшных вакцин (БКВ) в составе АаКДС во многих экономически развитых странах. Иммунный ответ, формирующийся после перенесенного коклюша, сохраняется до 20 лет, после вакцинации ЦКВ – от 4 до 14 лет, БКВ – не более 6 лет. **Цель.** Оценка безопасности живой рекомбинантной коклюшной вакцины «ГамЖВК» в рамках многоцентрового слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования (фаза 3 клинических исследований вакцины). **Материалы и методы.** В исследовании принимали участие 260 взрослых добровольцев в возрасте от 18 до 65 лет: 210 человек в группе исследуемого препарата ГамЖВК и 50 человек в группе «Плацебо». Препарат «ГамЖВК», рекомбинантная живая вакцина интраназального применения, вводился в дозе 4–5x10⁹ КОЕ интраназально капельно дважды с интервалом в 60 ± 5 дней, так же как и плацебо. Оценку безопасности и переносимости проводили на основании данных о частоте регистрации, характере и степени тяжести нежелательных явлений (НЯ) при двукратном интраназальном введении вакцины. **Результаты и обсуждения.** В ходе проведения исследования серьезных НЯ и НЯ тяжелой степени не было зарегистрировано. Анализ зарегистрированных НЯ не подтвердил достоверную связь с введением препарата «ГамЖВК» и при сравнительной оценке НЯ с группой «Плацебо» не выявил статистически значимых различий. Показано отсутствие статистически значимой разницы по параметрам безопасности между сравниваемыми группами добровольцев, получавших препарат «ГамЖВК» и плацебо. Данные лабораторно-инструментальных обследований участников исследования не выявили значительных отклонений от нормы и разницы между группами «ГамЖВК» и «Плацебо». **Заключение.** Результаты третьей фазы клинических исследований свидетельствуют о хорошей переносимости и высоком профиле безопасности вакцины «ГамЖВК» у взрослых добровольцев. На основании проведенных исследований получено разрешение Минздрава России на клинические исследования препарата «ГамЖВК» с участием добровольцев 6 и 14 лет.

Ключевые слова: коклюш, клинические исследования, живая рекомбинантная коклюшная вакцина, интраназальная вакцина, безопасность, переносимость

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Лиджиева А. А., Медкова А. Ю., Куликов С. В. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование живой рекомбинантной коклюшной вакцины «ГамЖВК»: оценка безопасности и переносимости. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2025;24(6):19-27. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2025-24-6-19-27>

Multicenter Blind Randomized Placebo-Controlled Study of a Live Recombinant Pertussis Vaccine «GamLPV»: Evaluation of Safety and Tolerability

AA Lidzhieva**, AYu Medkova, SV Kulikov, LN Sinyashina, GI Karataev

National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after honorary academician N.F. Gamaleya, Moscow, Russia

Abstract

Relevance. A key feature of the modern pertussis epidemic is the increasing incidence of the disease against the backdrop of years of mass vaccination: since the mid-1950s, with whole-cell pertussis vaccines (WCPV) as part of the DPT vaccine, and since the 1990s, with acellular pertussis vaccines (aPV) as part of the DTaP vaccine in many economically developed countries. The immune

* Для переписки: Лиджиева Алевтина Анатольевна, младший научный сотрудник лаборатории генетики бактерий, ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18. +7 (905) 731-09-55, saadq@yandex.ru. ©Лиджиева А. А. и др.

** For correspondence: Lidzhieva Alevtina A., junior researcher, laboratory of bacterial genetics of the department of medical microbiology, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation, 18, Gamaleya str., Moscow, 123098, Russia. ©Lidzhieva AA, et al.

response that develops after whooping cough persists for up to 20 years, compared to 4 to 14 years after WCPV vaccination, and up to 6 years after APV vaccination. **Aim.** Assessment of the safety of the live recombinant pertussis vaccine «GamLPV» in a multicenter, blind, randomized, placebo-controlled study with double intranasal administration to adult volunteers. **Materials and methods.** The study involved 260 adult volunteers aged 18 to 65 years: 210 people in the study «GamLPV» group and 50 people in the «Placebo» group. The vaccine «GamLPV» was administered in a dose of 4.5×10^9 CFU intranasally twice with an interval in 60 ± 5 days, as well as the comparison drug (Placebo). Safety and tolerability were assessed based on data on the frequency of registration, nature and severity of adverse events (AEs) with a double intranasal drug administration of the vaccine. **Results and discussion.** During the study, no serious and severe AEs were registered. The analysis of the registered AEs did not confirm a reliable dependence on the administration of the GamLPV and, when compared with placebo, did not reveal statistically significant differences. We show that there was no statistically significant difference in safety parameters between the compared groups of volunteers who administered the GamLPV or placebo. The data from laboratory and instrumental examinations did not reveal significant deviations from the norm and the difference between the «GamLPV» and «Placebo» groups. **Conclusions** The results of the phase III of clinical trial vaccine in adult volunteers indicate good tolerability and a high safety profile of the GamLPV vaccine. Based on the conducted research, permission was obtained from the Ministry of Health of the Russian Federation for a new clinical trial of the GamLPV with the participation of volunteers aged 6 and 14 years.

Keywords: pertussis, clinical trials, live recombinant pertussis vaccine, intranasal vaccine, safety, tolerability

No conflict of interest to declare.

For citation: Lidzhieva AA, Medkova AYu, Kulikov SV, et al. Multicenter blind randomized placebo-controlled study of a live recombinant pertussis vaccine «GamLPV»: evaluation of safety and tolerability. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2025;24(6):19-27 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2025-24-6-19-27>

Введение

Коклюш – острое контагиозное инфекционное респираторное заболевание, вызываемое грамотрицательными бактериями *Bordetella pertussis*. Это антропонозное заболевание, которому подвержены абсолютно все возрастные группы населения. В настоящее время выделяют группы риска по тяжелому течению коклюша и высокой летальности: дети первого года жизни и лица старше 65 лет с отягощенным соматическим анамнезом [1]. При этом наблюдается значительная недооценка уровня заболеваемости среди подростков и взрослых, связанная с гиподиагностикой и отсутствием настороженности в отношении атипичных форм инфекции [2].

Заболеваемость коклюшем по-прежнему носит циклический характер, с подъемами и спадами, повторяющимися каждые 2–3 года. По данным Роспотребнадзора, в 2023 г. был отмечен 17-кратный рост заболеваемости коклюшем в России по сравнению с предыдущими годами, с показателем заболеваемости 35,98 на 100 тыс. населения, при этом среди заболевших дети от 0 до 14 лет составляли 82,6 %, а подростки в возрасте 15–17 лет – 10,4 % [3]. В 2023–2024 гг. после длительного относительно благополучного периода, вновь зарегистрирована младенческая смертность от коклюша – 21 случай [4]. В 2024 г. показатель заболеваемости снизился до 22,24 на 100 тыс. населения, однако продолжает сохраняться на высоком уровне, превышая среднемноголетний показатель в 4,5 раза. При этом за последние 10 лет в возрастной структуре заболеваемости выросла доля подростков в возрасте 7–14 лет – с 36,5 до 47,8 %. Тенденция изменения возрастной

структуре заболеваемости коклюшем с увеличением доли старших возрастных групп – подростков и взрослых – регистрируется и в большинстве зарубежных стран [5–7]. Важнейшей особенностью современного эпидемического процесса коклюша является рост заболеваемости на фоне многолетней массовой вакцинации: с середины 1950-х гг. XX столетия цельноклеточными коклюшными вакцинами (ЦКВ в составе АКДС), и с 1990-х гг. бесклеточными коклюшными вакцинами (БКВ в составе АаКДС).

Иммунный ответ, формирующийся после перенесенного заболевания коклюшем, сохраняется до 20 лет, после вакцинации ЦКВ – от 4 до 14 лет, после вакцинации БКВ – не более 6 лет [8]. Исследования на экспериментальных животных моделях показали недостаточную эффективность клеточного иммунного ответа после вакцинации БКВ [9,10]. Описаны результаты иммунизации БКВ обезьян вида павиан анубис, показавшие, что она не препятствует инфицированию вирулентными бактериями *B. pertussis* после экспериментального заражения и блокирует у привитых развитие клеточного иммунного ответа (Т-хеллеров 1 типа) [11]. Н. И. Soumana с соавт. изучали колонизацию верхних дыхательных путей у иммунизированных мышей после заражения их вирулентными бактериями *B. pertussis* [12]. Среди мышей, иммунизированных ЦКВ, наблюдали меньшую колонизацию *B. pertussis* и более быструю элиминацию бактерий по сравнению с мышами, иммунизированными БКВ. Также было отмечено, что при экспериментальной инфекции у мышей, иммунизированных БКВ, патологический процесс ограничивался слизистыми верхних дыхательных путей. При этом клинико-лабораторные проявления коклюша, в том



числе активация клеточного и гуморального иммунитета, отсутствовали, но наблюдали распространение инфекции. Таким образом, причинами недостаточной эффективности БКВ является недолговечность иммунитета, неспособность формировать противобактериальный иммунный ответ и местный иммунитет слизистых в сравнении с иммунитетом после перенесенного заболевания или после вакцинации ЦКВ.

Рост заболеваемости коклюшем в странах, применяющих БКВ, также связан с появлением бактерий *B. pertussis* с новыми генотипами основных антигенов, способных уклоняться от иммунного ответа, индуцированного штаммами, несущими «старые» генотипы [13].

Очевидно, что изменение генотипов циркулирующих штаммов возбудителя коклюша будет происходить и дальше. Рост заболеваемости и изменение возрастной структуры обуславливают необходимость разработки новых вакцин и программ вакцинации населения от коклюша.

По мнению исследователей, наиболее перспективным подходом к элиминации возбудителя и снижению заболеваемости коклюшем является создание вакцины, состоящей, например, из живых рекомбинантных аттенуированных бактерий *B. pertussis*, интраназальное введение которых сопоставимо с естественным инфицированием, при этом индуцируемый местный противобактериальный иммунитет препятствует передаче инфекции. В мире такие препараты разработаны и прошли клинические исследования с участием взрослых добровольцев в двух странах – России (в НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, вакцина «ГамЖВК») и Франция (в институте Пастера, вакцина BPZE1) [14–16].

Вакцина «ГамЖВК» прошла необходимые этапы доклинических исследований, в том числе на экспериментальных моделях взрослых и детенышей низших обезьян Старого Света [17]. В клинических исследованиях с участием взрослых добровольцев при интраназальном введении определена оптимальная доза вакцины [18], продемонстрирована хорошая переносимость и иммуногенность ГамЖВК [19], определена схема и способ интраназального введения [20].

Цель исследования – оценка безопасности живой рекомбинантной коклюшной вакцины «ГамЖВК» в рамках многоцентрового слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования (фаза 3 клинических исследований вакцины).

Материалы и методы

Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование безопасности вакцины «ГамЖВК» – живая вакцина интраназального применения для профилактики коклюша проводилось в 2021–2023 гг. с разрешения Минздрава России на проведение клинического исследования № 332 от 01.07.2021 г. (заседание

Совета по этике № 277 от 08.06.2021 г.) и в соответствии с Хельсинской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками и приказом Минздрава России «Правила надлежащей клинической практики».

Из 303 добровольцев (мужчин и женщин) в возрасте 18–65 лет, отобранных для исследования, 260 были рандомизированы в соответствии с протоколом.

Отбор участников производился на основании критериев включения в исследование:

- мужчина или женщина в возрасте от 18 до 65 лет включительно;
- согласие использовать надежные методы контрацепции в течение исследования и 3 месяца после его окончания;
- подписанный Информационный листок и форму информированного согласия на участие в исследовании;
- отсутствие специфических IgM к возбудителю;
- уровень специфических IgG к возбудителю коклюша < 45 МЕ/мл;
- отсутствие ДНК *B. pertussis* в назофарингеальных, ротоглоточных аспираатах, установленное методом ПЦР.

Критерии невключения из исследования

Коклюш в анамнезе; вакцинация от коклюша в течение последних 10 лет, а также любая вакцинация в течение последних 30 дней; сильные постvakцинальные осложнения в анамнезе; любые подтвержденные или подозреваемые состояния иммуносупрессии или иммунодефицита; любое другое значимое заболевание, которое может значительно повысить риск для участника, повлиять на способность участия в исследовании или на интерпретацию данных исследования; признаки алкогольной или наркотической зависимости; отягощенный аллергологический анамнез; беременность, лактация; острые инфекционные заболевания менее чем за 4 недели до начала исследования; клинически значимые отклонения от нормы в анализах крови и другие значимые отклонения от нормы; наличие специфических IgM к возбудителю; уровень специфических IgG > 45 МЕ/мл; присутствие ДНК *B. pertussis* в назофарингеальных, ротоглоточных аспираатах.

Дизайн исследования

Все рандомизированные добровольцы были разделены на 2 группы: 210 человек в группе 1 (исследуемая вакцина ГамЖВК) и 50 человек в группе 2 (плацебо). Клиническое исследование состояло из периода скрининга (не более 21 дня); первого введения препарата и периода наблюдения 60 ± 5 дней; повторного введения препарата и периода наблюдения 60 ± 5 дней. Общая

продолжительность исследования для одного добровольца составила не более 140 дней. По дизайну исследования, после каждого введения исследуемого препарата предусмотрено шесть визитов наблюдения и телефонные контакты для оценки безопасности и переносимости вакцины. Очные визиты в исследовательский центр проводили на 2, 4, 8, 15, 29 и 60 сутки, на 3 сутки осуществлялся телефонный контакт с добровольцем.

В исследовании рандомизировано 260 человек, мужчины и женщины, средний возраст 34,5 (SD-11,1, Min-18, Max-64, LQ-25, UQ-42) для группы 1 и средний возраст 34,3 (SD-11,7, Min-19, Max-65, LQ-27, UQ-39) для группы 2. Данные индекса массы тела (ИМТ) для группы 1 – 24,4 (SD-3,6, Min-18,7, Max-35,4), для группы 2 – 22,9 (SD-1,7, Min-19,9, Max-28,4). При сравнительном анализе групп статистических различий не выявлено ($p=0,804$ в *Mann-Whitney test*, для ИМТ $p=0,062$ в *t-test for independent samples*).

Оценку безопасности и переносимости исследуемого препарата / плацебо производили при каждом визите в исследовательский центр по следующим параметрам: жалобы, клинический осмотр; жизненно-важные показатели (частота сердечных сокращений, артериальное давление и температура тела). Во время телефонного контакта выявляли жалобы, нежелательные явления и общее самочувствие участника. Лабораторную диагностику (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови: общий билирубин, АЛТ, АСТ, глюкоза, креатинин) проводили в день перед введением препарата, на 15 и 60 сутки после введения. Электрокардиограмму снимали до введения препарата и на 60 сутки после введения. Оценку данных врачебного осмотра и регистрации нежелательных явлений проводили при каждом визите на протяжении всего исследования. Нежелательные явления оценивали по следующим параметрам: серьезность, степень тяжести, наличие связи с исследуемым препаратом, исход явления. Нежелательные явления оценивали также по критерию особого интереса, то есть НЯ, связанных с проявлением коклюшной инфекции и поствакцинальными реакциями.

Схема введения препарата

В работе использован лиофильно высушенный препарат «ГамЖВК», приготовленный на производстве ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, содержащий 5×10^9 живых аттенуированных бактерий *B. pertussis* 4MKS [21]. Дозу вакцины (5×10^9 КОЕ) вводили участникам дважды интраназально капельно с интервалом в 60 ± 5 дней после первой инокуляции, как было определено во вторую фазу клинических испытаний препарата. [20]. Препарат сравнения (плацебо) вводили по той же схеме. Исследование было слепым рандомизированным. Участники не знали, какой препарат они получают, а группы рандомизации

оставались неизменными на протяжении всего исследования.

Статистические методы. Статистическая обработка результатов проводилась в несколько этапов – определение размера (объема) выборки, типа данных, типа распределения количественных данных, описательная статистика и определение метода анализа и сравнения данных. Рассчитывали следующие описательные статистики количественных показателей – среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD), медиана (Me), верхняя (UQ) и нижняя (LQ) квартили. Также приводили количество наблюдений (N), минимальные (Min) и максимальные (Max) значения показателя. Качественные данные представлены в виде абсолютных частот (встречаемость признака – Абс, ед), относительных частот (долей – Отн, %) и 95% доверительные интервалы (ДИ) доли – нижняя граница (НГ) и верхняя граница (ВГ), по Клопперу-Пирсону. Для сравнения данных, не подчиняющихся закону нормального распределения, были рассчитаны непараметрические критерии. Для выявления значимых отклонений в зависимых выборках на двух визитах был использован парный критерий Вилкоксона (*Wilcoxon test*), для установления изменений в зависимых выборках в трех и более точках - ранговый дисперсионный анализ Фридмана (*Friedman test*). В случае установления статистически значимых различий между всеми визитами (точками обследования), для выявления различий между отдельными визитами использовали непараметрический критерий Неменни (*Nemenyi's procedure*).

Для сравнения двух независимых выборок, представленных количественными и порядковыми переменными, применяли U-тест Манна-Уитни (*Mann-Whitney test*). Для сравнения двух независимых выборок при нормально распределенных данных рассчитывали t-критерия Стьюдента для независимых выборок (*t-test for independent samples*). Для оценки внутригрупповых различий между тремя и более точками наблюдений использовали однофакторный дисперсионный анализ повторных наблюдений (*Repeated Measures ANOVA*) с применением критерия Дуннетта (*Dunnett's test*) для апостериорных сравнений с целью выявления различий между отдельными визитами в сравнении с исходным уровнем.

Для сравнения качественных показателей (долей) и оценки достоверности обнаруженных различий в частоте их появления использовали точный критерий Фишера (*Fisher exact p*) или критерий согласия Пирсона (χ^2 test) с поправкой Йетса на непрерывность в зависимости от количества ожидаемых наблюдений. Для оценки различий параметров безопасности использовали двусторонние критерии. Величина ошибки для подтверждения нулевой гипотезы должна быть больше 0.05 (при $p \leq 0.05$ нулевая гипотеза отклоняется, а при $p > 0.05$ – принимается).

Результаты и обсуждение

В настоящем исследовании, в отличие от предыдущего (2 фазы клинических испытаний), расширен возрастной диапазон участников до 65 лет и изменено требование «здоровый доброволец» на «стабильное с медицинской точки зрения состояние» и в период исследования не предполагается госпитализации, а доброволец, вероятно, сможет оставаться в исследовании до последнего визита, предусмотренного протоколом».

Из 260 рандомизированных добровольцев 11 участников досрочно завершили участие в исследовании: 3 участника из группы, получившей «ГамЖВК», вследствие развития нежелательного явления накануне второго введения препарата, в соответствии с критерием исключения «возникновение НЯ/СНЯ, когда продолжение участия добровольца в исследовании нежелательно или невозможно». 8 участников – по причине «отказа от дальнейшего участия в исследовании» (3 участника отказались до второго введения, 5 – после второго введения).

Анализ переносимости препарата производился на основании оценки доли добровольцев, досрочно завершивших исследование в следствии возникновения нежелательных явлений. В группе 1, включавших 210 взрослых, получивших ГамЖВК, досрочно завершили исследования трое. В группе 2 все добровольцы завершили исследование. Использование Fisher exact test не выявило достоверных отличий в переносимости препарата в сравниваемых группах, ($p = 1,000$), что свидетельствовало об удовлетворительной переносимости изучаемого препарата.

В ходе исследования было зарегистрировано 4 нежелательных явления в качестве серьезных (СНЯ), где критерием серьезности была необходимость госпитализации или ее продления. Первый случай СНЯ «флегмона» вследствие раны – укус мягких тканей предплечья собакой, потребовало медицинского вмешательства с необходимостью госпитализации в травматологическое отделение, данное СНЯ завершилось выздоровлением с последствиями на момент завершения исследования и зарегистрировано исследователями по связи с препаратом как «неклассифицируемое» (по степени достоверности причинно-следственной связи «ЛС-НЯ»). Второй случай СНЯ «сальпингофорит» также потребовал медикаментозной терапии и госпитализации, завершился выздоровлением, исследователями зарегистрирован по связи с препаратом как «неклассифицируемое». Третий и четвертый случаи СНЯ зарегистрированы у одного добровольца «острый аппендицит» и «параовариальная киста», что потребовало медицинского вмешательства с необходимостью госпитализации, завершились выздоровлением с последствиями, исследователями зарегистрирован по связи с препаратом как «неклассифицируемое». Несмотря на то, что все 4 случая СНЯ

зарегистрированы в группе 1, не выявлена связь «ЛС-НЯ» с исследуемым препаратом «ГамЖВК», что подтверждает благоприятный профиль безопасности изучаемого препарата.

В ходе всего исследования было зарегистрировано 57 нежелательных явлений (НЯ), отраженных в изменениях лабораторных показателей и соматического статуса добровольцев, из них 11 НЯ у 11 добровольцев из группы 2 и 46 НЯ у 29 добровольцев группы 1. По степени тяжести нежелательных явлений, 46 из 57 НЯ (80,7 %) отнесены к «легким», 11 НЯ (19,3 %) – к «средней тяжести» (1 НЯ в группе 2 и 10 НЯ в группе 1). Причинно-следственная связь с препаратом 20 из 57 НЯ (35,1 %) оценена как «возможная», 11 НЯ (19,3 %) – «вероятная», 5 НЯ (8,8 %) – «условная», 14 НЯ (24,6 %) – «сомнительная» и 7 НЯ (12,3 %) – «неклассифицируемая». Исходом при 54 НЯ из 57 НЯ (94,7 %) стало «завершенное выздоровление/разрешение» и при 3 НЯ (5,3 %) – «выздоровление/разрешение с последствиями». Анализ характеристик нежелательных явлений показал отсутствие определенной связи с изучаемым препаратом.

Частота возникновения нежелательных явлений в расчете на одного добровольца в группе 1 (46 НЯ) составила 0,219 (21,9 %) и в группе 2 (11 НЯ) – 0,220 (22,0 %). Сравнительная оценка общего количества нежелательных явлений показала отсутствие статистически значимых различий между группами 1 и 2 (табл. 1).

Результаты анализа локализации, характера и частоты нежелательных явлений, выявленных у добровольцев обеих групп исследования представлены в таблице 2.

Сравнительный анализ частоты нежелательных явлений по локализации показал, что в анализируемых группах отсутствуют статистически значимые различия. Только частота желудочно-кишечных нарушений в группе 1 была статистически значимо меньше в сравнении с группой 2. Анализ НЯ по лабораторным и инструментальным показателям не выявил каких-либо аномальных отклонений от нормы у отдельных добровольцев и статистически достоверных отличий между группами.

При оценке нежелательных явлений по критерию наличия «особого интереса» учитывали: приступы кашля, шумный вдох в конце приступа, рвота после кашля, головная боль, судороги, приступы апноэ, кровоизлияния в склеры, носовые кровотечения, повышение температуры, головная боль, недомогание, тошнота. Пять случаев НЯ из 57 (8,8 %) были отнесены к нежелательным явлениям особого интереса (4 НЯ – головная боль и 1 НЯ – недомогание), из них 2 НЯ зарегистрированы в группе 1 (40 %) и 3 НЯ (60 %) – в группе 2. Все 5 нежелательных явлений не имели в дальнейшем диагноза «Коклюш» и исчезали до окончания исследования.

Следовательно, в рамках данного исследования НЯ «особого интереса» не ассоциированы

Таблица 1. Сравнительная характеристика общего количества нежелательных явлений при введении ГамЖВК и плацебо.

Table 1. Comparative characteristics of the total number of adverse events with the administration of «GamLPV» and placebo.

Показатель Characteristic	ГамЖВК (N=210) GamLPV				Плацебо(N=50) Placebo				p
	Абс, ед. Abs, units	Отн, % Rel, %	НГ ДИ, % LL CI, %	ВГ ДИ ² , % UL CI, %	Абс, ед. Abs, units	Отн, % Rel, %	НГ ДИ, % LL CI, %	ВГ ДИ, % UL CI, %	
Количество НЯ ⁴ Number of AEs	46	21,9	16,5	28,1	11	22,0	11,5	36,0	0,861

Примечание: НГ ДИ – Нижняя граница доверительного интервала, ВГ ДИ - Верхняя граница доверительного интервала, p – значение при сравнении долей для препаратов ГамЖВК и плацебо с использованием χ^2 test, НЯ – нежелательные явления.

Note: LL CI – Lower limit of the confidence interval 1-UL CI – Upper limit of the confidence interval, p – value when comparing proportion for GamLPV and Placebo drugs using the χ^2 test, AE – Advers event.

с исследуемым препаратом, поскольку их частота была сопоставима в обеих группах, а диагноз «Коклюш» не подтвердился ни при одном НЯ.

Суммируя результаты исследования безопасности вакцины против коклюша «ГамЖВК» можно заключить, что у добровольцев обеих групп (изучаемого препарата и плацебо) не имелось статистически достоверных различий в проявлении нежелательных явлений. При сравнительном анализе данных лабораторно-инструментальных обследований добровольцев (клинического и биохимического анализов крови, иммунологического анализа крови и анализа мочи) не было выявлено статистически значимых различий между группами.

Таким образом, многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование (3 фаза клинических испытаний), посвященное оценке безопасности инTRANАЗАЛЬНОЙ живой вакцины против коклюша «ГамЖВК» у взрослых добровольцев, продемонстрировало благоприятный профиль безопасности и переносимости вакцины. Вывод основан на отсутствии клинически значимых межгрупповых различий в жизненно важных показателях и результатах лабораторных исследований, а также на отсутствии выявленной связи нежелательных явлений с применением препарата.

Полученные результаты подтверждают и дополняют предыдущие выводы о безопасности и хорошей переносимости живой коклюшной вакцины «ГамЖВК». Исследование показало, что однократное и двукратное инTRANАЗАЛЬНОЕ введение вакцины взрослым добровольцам переносится одинаково хорошо.

Клинические исследования и эксперименты на детенышах обезьян вида павиан гамадрил показали иммуногенность и противобактериальную активность препарата «ГамЖВК». Было установлено, что препарат вызывает иммунный ответ, проявляющийся в выработке специфических сывороточных и секреторных антител. Это приводит к защитной противобактериальной активности, выражющейся в сокращении времени элиминации бактерий *B. pertussis* после повторного введения живых аттенуированных бактерий [18,20].

Результаты клинических исследований вакцины «ГамЖВК» с участием взрослых добровольцев (18–65 лет) позволяют приступить к регистрации препарата для профилактики коклюша у лиц старше 18 лет. Недостаточная проработанность программы специфической профилактики коклюша среди взрослого населения, в особенности среди лиц с хроническими заболеваниями дыхательных путей, обусловлена отсутствием безопасной и эффективной коклюшной вакцины, необходимой для профилактики заболеваемости коклюшем взрослых, ограничения циркуляции возбудителя и снижения риска передачи инфекции новорожденным.

Данные наших исследований в совокупности с данными, полученными французскими исследователями при изучении вакцины BPZE1, свидетельствуют о перспективности использования живых аттенуированных рекомбинантных коклюшных вакцин в качестве средства профилактики коклюша во всех возрастных группах населения.

Планируемые нами клинические исследования ГамЖВК (04-ГамЖВК-Д1-2023 «Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое исследование безопасности и иммуногенности вакцины «ГамЖВК, живая вакцина инTRANАЗАЛЬНОГО применения для профилактики коклюша» у детей в возрасте 14 и 6 лет» и уже завершённые исследования вакцины BPZE1 с участием добровольцев детского возраста, позволят использовать живые рекомбинантные вакцины для безопасной и безболезненной ревакцинации детей 6 и 14 лет и взрослых, а дальнейшие клинические исследования со снижением возраста добровольцев – для вакцинации детей младенческого возраста до 1 месяца. Есть основания полагать, что массовое использование живых коклюшных вакцин позволит в перспективе, добиться значительного сокращения распространённости возбудителя коклюша и, возможно, его полной элиминации из популяции.

Методическая база, разработанная и использованная нами при конструировании и исследовании аттенуированных рекомбинантных бактерий вакцинного штамма *B. pertussis*, может быть

Таблица 2. Характеристика нежелательных явлений в группе 1 и группе 2
Table 2. Characteristics of adverse events in group 1 and group 2

НЯ AEs	Группа 1(ГамЖВК) (N=210) Group 1 (GamLPV)				Группа 2(Плацебо) (N=50) Group 2 (Placebo)				р
	Абс, ед. Abs, units	Отн, % Rel, %	НГ ДИ ² , % LL CI, %	ВГ ДИ ³ , % UL CI, %	Абс, ед. Abs, units	Отн, % Rel, %	НГ ДИ, % LL CI, %	ВГ ДИ, % UL CI, %	
Инфекции и инвазии Infections and infestations	13	6,2	3,3	10,4	0	0,0	0,0	7,1	0,080 ⁴
Желудочно-кишечные нарушения Gastrointestinal disorders	0	0,0	0,0	1,7	2	4,0	0,5	13,7	0,036^{5*}
Лабораторные и инструментальные данные Laboratory and instrumental data	5	2,4	0,8	5,5	0	0,0	0,0	7,1	0,587 ⁵
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	14	6,7	3,7	10,9	1	2,0	0,1	10,6	0,316 ⁵
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы Disorders of the blood and lymphatic system	2	1,0	0,1	3,4	2	4,0	0,5	13,7	0,168 ⁵
Нарушения со стороны нервной системы Disorders of the nervous system	3	1,4	0,3	4,1	3	6,0	1,3	16,5	0,087 ⁵
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез Disorders of the reproductive system and mammary glands	3	1,4	0,3	4,1	0	0,0	0,0	7,1	1,000 ⁵
Общие нарушения и реакции в месте введения General disorders and reactions at the injection site	5	2,4	0,8	5,5	3	6,0	1,3	16,5	0,184 ⁵
Травмы, интоксикации и осложнения процедур Injuries, intoxications, and complications of procedures	1	0,5	0,0	2,6	0	0,0	0,0	7,1	1,000 ⁵

Примечание: НЯ – нежелательные явления, НГ ДИ – нижняя граница доверительного интервала, ВГ ДИ – Верхняя граница доверительного интервала, р – значение при сравнении долей ГамЖВК и плацебо с использованием χ^2 test, р – значение при сравнении долей с использованием Fisher exact test.

*различия статистически значимы ($p \leq 0.05$).

Note: AE – Advers events, LL CI – Lower limit of the confidence interval, UL CI – Upper limit of the confidence interval, p – value when comparing proportion for GamLPV and Placebo drugs using the χ^2 test, p – value when comparing proportions using the Fisher exact test.
*differences are statistically significant ($p \leq 0.05$).

использована для конструирования живых поливалентных вакцин для интраназального введения, в том числе и принципиально новых вакцин АКДС. Аттенуированные рекомбинантные предлагаются применять для определения эффективности коклюшных вакцин на этапах клинических

исследований. Метод определения противобактериальной защитной активности коклюшных вакцин, основанный на определении времени элиминации аттенуированных бактерий *B. pertussis* после интраназального введения вакцинированным добровольцам запатентован нами.

Заключение

Наше исследование продемонстрировало безопасность и хорошую переносимость живой рекомбинантной коклюшной вакцины «ГамЖВК» у взрослых добровольцев, отсутствие местных и системных реакций при однократном и повторном введении. Благоприятный профиль безопасности подтвержден на основании данных анализа нежелательных явлений, физикального осмотра и лабораторно-инструментального обследования добровольцев.

Положительные результаты клинического исследования иммуногенности и защитной

активности вакцины, а также результаты исследования «ГамЖВК» на модели детенышей обезьян вида павиан гамадрил позволяют приступить к проведению клинических исследований препарата с участием добровольцев детского возраста. Продолжение клинических исследований позволит предложить живую рекомбинантную коклюшную вакцину интраназального применения в качестве моновакцины для ранней профилактики коклюша у детей и ревакцинации подростков и взрослых. Разработан новый метод оценки защитной активности коклюшных вакцин на этапе многоцентровых клинических исследований.

Литература

1. Decker MD, Edwards KM. Pertussis (Whooping Cough). *J Infect Dis.* 2021 Sep 30;224(12 Suppl 2):S310–S320
2. Басов А. А., Цвиркун О. В., Герасимова А. Г., Зекореева А. Х. Проблема коклюша в некоторых регионах мира // Инфекция и иммунитет. 2019. Т. 9, № 2. С. 354–362
3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023году: Государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. Доступно на: https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/fbc/sd-3prfszlc9c2r4xbmbsb7o3us38nrvpk/Gosudarstvennyy-doklad_-O-sostoyaniu-sanitarno-epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-Rossiyskoy-Federatsii-v-2023-godu...pdf. Ссылка активна 11.09.2025
4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2024году: Государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2025. Доступно на: https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/b8a/u6lsx-jabw032jkdf837nlaexzu3ue0m/GD_SEB.pdf. Ссылка активна 11.09.2025
5. Macina D, Evans KE. *Bordetella pertussis in School-Age Children, Adolescents and Adults: A Systematic Review of Epidemiology and Mortality in Europe.* *Infect Dis Ther.* 2021 Dec;10(4):2071–2118
6. Liu Y, Yu D, Wang K, Ye Q. Global resurgence of pertussis: A perspective from China. *J Infect.* 2024 Nov;89(5):106289
7. Gendrel D, Raymond J. La coqueluche dans le monde. *Vacciner l'enfant et l'adulte [Pertussis worldwide. Vaccinating children and adults].* *Med Trop Sante Int.* 2023 Nov 22;3(4):mtsi.v3i4.2023.446. French
8. Костинов, А. М., Костинов М. П. Заболеваемость коклюшем и эффект от ревакцинации детей дошкольного и школьного возраста // Инфекция и иммунитет. 2018. Т. 8, № 3. С. 284–294
9. Warfel JM, Zimmerman LI, Merkel TJ. Acellular pertussis vaccines protect against disease but fail to prevent infection and transmission in a nonhuman primate model. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2014; 111 (2):787–792
10. Mahon BP, Sheahan BJ, Griffin F, et al. Atypical disease after *Bordetella pertussis* respiratory infection of mice with targeted disruptions of interferon-gamma receptor or immunoglobulin mu chain genes. *J Exp Med.* 1997 Dec 1;186(11):1843–51
11. Kapil P, Wang Y, Zimmerman L, et al. Repeated *Bordetella pertussis* Infections Are Required to Reprogram Acellular Pertussis Vaccine-Primed Host Responses in the Baboon Model. *J Infect Dis.* 2024 Feb 14;229(2):376–383
12. Soumana IH, Linz B, Dewan KK, et al. Modeling Immune Evasion and Vaccine Limitations by Targeted Nasopharyngeal *Bordetella pertussis* Inoculation in Mice. *Emerg Infect Dis.* 2021 Aug;27(8):2107–2116
13. Lefrancq N, Bouchez V, Fernandes N, et al. Global spatial dynamics and vaccine-induced fitness changes of *Bordetella pertussis*. *Sci Transl Med.* 2022 Apr 27;14(642):eabn3253
14. Lin A, Apostolovic D, Jahnmatz M, et al. Live attenuated pertussis vaccine BPZE1 induces a broad antibody response in humans. *J Clin Invest.* 2020 May 1;130(5):2332–2346
15. Thorstensson R, Trollfors B, Al-Tawil N, et al. A phase I clinical study of a live attenuated *Bordetella pertussis* vaccine--BPZE1; a single centre, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating study of BPZE1 given intranasally to healthy adult male volunteers. *PLoS One.* 2014 Jan 8;9(1):e83449
16. Keech C, Miller VE, Rizzardi B, et al. Immunogenicity and safety of BPZE1, an intranasal live attenuated pertussis vaccine, versus tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine: a randomised, double-blind, phase 2b trial. *Lancet.* 2023 Mar 11;401(10379):843–855
17. Куброва Д. Т., Медкова А. Ю., Мамя А. З. и др. Безопасность, иммуногенность и защитная активность препарата живой коклюшной вакцины ГамЖВК интраназального применения на экспериментальной модели детенышей обезьян *Papio hamadryas* // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2024. Т. 24, № 4. С. 363–376
18. Медкова А. Ю., Лиджиева А. А., Семин Е. Г., и др. Клинические исследования безопасности и переносимости живой вакцины интраназального применения для профилактики коклюша. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2021. Т. 10, № 1. С. 114–119
19. Лиджиева А. А., Медкова А. Ю., Куликов С. В. и др. Иммуногенность «ГамЖВК, живой вакцины интраназального применения для профилактики коклюша» у взрослых добровольцев: сплошное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по оптимизации метода и схемы введения // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2025. Т. 25, № 1. С. 22–36
20. Карапаев Г. И., Медкова А. Ю., Семин Е. Г. и др. Разработка способа и схемы применения живой рекомбинантной коклюшной вакцины «ГамЖВК». Безопасность и переносимость двукратной интраназальной вакцинации здоровыми взрослыми добровольцами // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2022. Т. 11, № 3. С. 202–208
21. Семин Е. Г., Синяшина Л. Н., Медкова А. Ю., Карапаев Г. И. Конструирование рекомбинантных аттенуированных бактерий *Bordetella pertussis* генотипа ptxP3 // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2018. № 4. С. 33–41

References

1. Decker MD, Edwards KM. Pertussis (Whooping Cough). *J Infect Dis.* 2021 Sep 30;224(12 Suppl 2):S310–S320. doi: 10.1093/infdis/jiaa469. PMID: 34590129; PMCID: PMC8482022
2. Basov A.A., Tsvirkun O.V., Gerasimova A.G., Zekoreeva A.K. The problem of pertussis in some regions of the world. *Russian Journal of Infection and Immunity.* – 2019;9(2):354–362. (In Russ.). DOI 10.15789/2220-7619-2019-2-354-362. – EDN BONQJA
3. Government report: O sostoyaniyu sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya v Rossiijskoj Federacii v 2023 godu. Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelj i blagopoluchiya cheloveka. Available at: [https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/94e/p0puv8xgisu9e1n6szipu2owjb1yr5f/GD_ZPP.pdf](https://www.rosпотребnадзор.ru/upload/iblock/94e/p0puv8xgisu9e1n6szipu2owjb1yr5f/GD_ZPP.pdf). Accessed: 11 sep 2025. (In Russ.).
4. Government report: O sostoyaniyu sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya v Rossiijskoj Federacii v 2024 godu. Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelj i blagopoluchiya cheloveka. Available at: https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/94e/p0puv8xgisu9e1n6szipu2owjb1yr5f/GD_ZPP.pdf. Accessed: 11 sep 2025. (In Russ.).
5. Macina D, Evans KE. *Bordetella pertussis in School-Age Children, Adolescents and Adults: A Systematic Review of Epidemiology and Mortality in Europe.* *Infect Dis Ther.* 2021 Dec;10(4):2071–2118. doi: 10.1007/s40121-021-00520-9. Epub 2021 Aug 26. PMID: 34435338; PMCID: PMC8387212
6. Liu Y, Yu D, Wang K, Ye Q. Global resurgence of pertussis: A perspective from China. *J Infect.* 2024 Nov;89(5):106289. doi: 10.1016/j.jinf.2024.106289. Epub 2024 Sep 30. PMID: 3935751
7. Gendrel D, Raymond J. La coqueluche dans le monde. *Vacciner l'enfant et l'adulte [Pertussis worldwide. Vaccinating children and adults].* *Med Trop Sante Int.* 2023 Nov 22;3(4):mtsi.v3i4.2023.446. French. doi: 10.48327/mtsi.v3i4.2023.446. PMID: 38390013; PMCID: PMC10879894

8. Kostinov A.M., Kostinov M.P. Pertussis Incidence And The Effect Of Revaccination Of Preschool And School Children. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2018; 8(3):284–294. (In Russ).
9. Warfel J.M., Zimmerman L.I., Merkel T.J. Acellular pertussis vaccines protect against disease but fail to prevent infection and transmission in a nonhuman primate model. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2014; 111 (2):787–792.
10. Mahon BP, Sheahan BJ, Griffin F, Murphy G, Mills KH. Atypical disease after *Bordetella pertussis* respiratory infection of mice with targeted disruptions of interferon-gamma receptor or immunoglobulin mu chain genes. *J Exp Med*. 1997 Dec 1;186(11):1843–51. doi: 10.1084/jem.186.11.1843. PMID: 9382883; PMCID: PMC2199147
11. Kapil P, Wang Y, Zimmerman L, Gaykema M, Merkel TJ. Repeated *Bordetella pertussis* Infections Are Required to Reprogram Acellular Pertussis Vaccine-Primed Host Responses in the Baboon Model. *J Infect Dis*. 2024 Feb 14;229(2):376–383. doi: 10.1093/infdis/jiad332. PMID: 37565807; PMCID: PMC10873172
12. Soumana IH, Linz B, Dewan KK, Sarr D, Gestal MC, Howard LK, Caulfield AD, Rada B, Harvill ET. Modeling Immune Evasion and Vaccine Limitations by Targeted Nasopharyngeal *Bordetella pertussis* Inoculation in Mice. *Emerg Infect Dis*. 2021 Aug;27(8):2107–2116. doi: 10.3201/eid2708.203566. PMID: 34286682; PMCID: PMC8314809
13. Lefrancq N, Bouchez V, Fernandes N, et al. Global spatial dynamics and vaccine-induced fitness changes of *Bordetella pertussis*. *Sci Transl Med*. 2022 Apr 27;14(642):eabn3253. doi: 10.1126/scitranslmed.abn3253. Epub 2022 Apr 27. PMID: 35476597
14. Lin A, Apostolovic D, Jahnmatz M, et al. Live attenuated pertussis vaccine BPZE1 induces a broad antibody response in humans. *J Clin Invest*. 2020 May 1;130(5):2332–2346. doi: 10.1172/JCI135020. PMID: 31945015; PMCID: PMC7190984
15. Thorstensson R, Trollfors B, Al-Tawil N, et al. A phase I clinical study of a live attenuated *Bordetella pertussis* vaccine—BPZE1; a single centre, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating study of BPZE1 given intranasally to healthy adult male volunteers. *PLoS One*. 2014 Jan 8;9(1):e83449. doi: 10.1371/journal.pone.0083449. PMID: 24421886; PMCID: PMC3885431.
16. Keech C, Miller VE, Rizzardi B, et al. Immunogenicity and safety of BPZE1, an intranasal live attenuated pertussis vaccine, versus tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine: a randomised, double-blind, phase 2b trial. *Lancet*. 2023 Mar 11;401(10379):843–855. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02644-7. PMID: 36906345.
17. Kubrava D.T., Medkova A.YU., Matua A.Z. et al. Safety, immunogenicity, and protective efficacy of the intranasal live pertussis vaccine GamLPV in an infant monkey model (*Papio Hamadryas*). *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2024; 24(4):363–376 (In Russ). DOI 10.30895/2221-996X-2024-24-4-363-376. – EDN GMGRNY
18. Medkova A. Yu., Lidzhieva A. A., Semin E. G. et al. A clinical study of the safety and tolerability of live nasal vaccines for the prevention of pertussis. *Drug development & registration*. 2021; 10(1):114–119 (In Russ). DOI 10.33380/2305-2066-2021-10-1-114-119. – EDN IVUMGA
19. Lidzhieva A.A., Medkova A.Yu., Kulikov S.V. et al. Immunogenicity of GamLPV, an intranasal live vaccine for pertussis prevention, in adult volunteers: a blind, randomised, placebo-controlled trial to optimise the method and schedule of administration. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2025; 25(1):22–36 (In Russ). DOI 10.30895/2221-996X-2025-610. – EDN XLCBHA
20. Karataev G.I., Medkova A.Yu., Semin E.G. et al. Development of a method and a scheme for the use of a live recombinant vaccine "GamLPV". Safety and tolerability of double intranasal vaccination of healthy adult volunteers. *Drug development & registration*. 2022; 11(3):202–208 (In Russ). DOI 10.33380/2305-2066-2022-11-3-202-208. – EDN SYTABK
21. Semin E.G., Sinyashina L.N., Medkova A.Yu., Karataev G.I. Construction of recombinant attenuated *Bordetella Pertussis* Bacteria of ptxP3 genotype. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2018;(4):33–41 (In Russ) DOI 10.36233/0372-9311-2018-4-33-41. – EDN NPSJCF.

Об авторах

- **Алевтина Анатольевна Лиджиева** – младший научный сотрудник лаборатории генетики бактерий, ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва. +7 (905) 731-09-55, saadq@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1537-6444.
- **Алиса Юрьевна Медкова** – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории генетики бактерий, ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва. +7 (926) 841-21-25, baburida@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1509-0622.
- **Сергей Вячеславович Куликов** – младший научный сотрудник лаборатории генетики бактерий, ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва. +7 (995) 100-35-22, stromdang@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7478-3624.
- **Людмила Николаевна Синяшина** – д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетики бактерий отдела медицинской микробиологии ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва. +7 (905) 783-24-68, vasilissa7777@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1708-5453.
- **Геннадий Иванович Карапаев** – д. б. н., ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории генетики бактерий отдела медицинской микробиологии ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва. +7 (903) 255-52-42, karataevgi@rambler.ru. ORCID: 0000-0001-8771-6092.

Поступила: 11.09.2025. Принята к печати: 12.11.2025.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Alevtina A. Lidzhieva** – junior researcher, laboratory of bacterial genetics of the department of medical microbiology, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow. +7 (905) 731-09-55, saadq@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1537-6444.
- **Alisa Yu. Medkova** – Cand. Sci. (Med.), senior researcher of laboratory of bacterial genetics of the department of medical microbiology, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow. +7 (926) 841-21-25, baburida@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1509-0622.
- **Sergei V. Kulikov** – junior researcher of laboratory of bacterial genetics of the department of medical microbiology, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow. +7 (995) 100-35-22, stromdang@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7478-3624.
- **Ludmila N. Sinyashina** – Dr. Sci. (Med.), leading researcher of laboratory of bacterial genetics of the department of medical microbiology, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow. +7 (905) 783-24-68, vasilissa7777@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1708-5453.
- **Gennadii I. Karataev** – Dr. Sci. (Biol.), leading researcher, head of the laboratory of bacterial genetics of the department of medical microbiology, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow. +7 (903) 255-52-42, karataevgi@rambler.ru. ORCID: 0000-0001-8771-6092.

Received: 11.09.2025 Accepted: 12.11.2025.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

