

И.В. Фельдблюм¹, К.А. Субботина¹, Е.В. Уварова², Н.А. Пекарева², Е.И. Алексеева^{3, 4}, Р.В. Полибин³, В.С. Юдина³, А.Н. Галустян⁵, В.В. Романенко⁶, С.О. Голоднова¹

¹ Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера, Пермь, Российская Федерация

² Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, Москва, Российская Федерация

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

⁵ ООО «Медицинские технологии», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

Безопасность и иммунологическая эффективность первой отечественной вакцины против вируса папилломы человека (типы 6, 11, 16, 18) четырехвалентной (рекомбинантной, адсорбированной) у детей 9–17 лет: многоцентровое рандомизированное двойное слепое клиническое исследование (фаза III)

Контактная информация:

Субботина Ксения Андреевна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры эпидемиологии Пермского государственного медицинского университета им. акад. Е.А. Вагнера

Адрес: 614990, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26, e-mail: ka.subbotina@bk.ru

Статья поступила: 10.06.2026, принята к печати: 16.08.2026

Обоснование. Инфекция, вызванная вирусом папилломы человека (ВПЧ), является значимым фактором риска развития ВПЧ-ассоциированных предраковых и злокачественных заболеваний. Для их профилактики в России разработана рекомбинантная адсорбированная вакцина против ВПЧ (типы 6, 11, 16, 18). Иммунологическая эффективность и безопасность вакцины изучены у взрослых. **Цель исследования** — изучить безопасность и иммунологическую эффективность российской рекомбинантной адсорбированной четырехвалентной вакцины против ВПЧ (типы 6, 11, 16, 18) у детей в возрасте 9–17 лет в сравнении с референтной четырехвалентной вакциной. **Дизайн исследования.** Многоцентровое рандомизированное двойное слепое клиническое исследование (фаза III) в параллельных группах с распределением участников в соотношении 1 : 1. **Методы.** В исследование включали здоровых серонегативных детей в возрасте 9–17 лет. Участники исследования в возрасте 9–13 лет получали вакцину — исследуемую или референтную. Безопасность вакцин оценивали с 02.04.2024 по 14.04.2025 у всех участников, получивших хотя бы одну дозу вакцины (схема as treated). Регистрировали поствакцинальные реакции и нежелательные явления (НЯ), оценивая связь с вакцинацией, выраженность и длительность. Первичной конечной точкой эффективности считали отношение средних геометрических титров антител (GMT Ratio) к ВПЧ через 1 мес после завершения полного курса вакцинации (схема Per Protocol; PP), дополнительно — GMT Ratio для каждого типа ВПЧ. Рандомизация была централизованной на основе списка, сгенерированного компьютером. Скрытие последовательности распределения в группы обеспечивали методом запечатанных непрозрачных пронумерованных конвертов. **Результаты.** В период исследования зарегистрировано 705 НЯ, из которых 426 были расценены как связанные с вакцинацией. Серьезных НЯ, связанных с вакцинацией, не зарегистрировано. Для исследуемой вакцины установлена сопоставимая иммунологическая эффективность в сравнении с референтным препаратом по всем четырем типам ВПЧ в обеих возрастных когортах. Частота сероконверсии в популяции PP составила 97–100%. Более высокие значения GMT отмечены у участников в возрасте 9–13 лет по сравнению с участниками 14–17 лет. Для ВПЧ типа 18 значения GMT были выше в группе исследуемого препарата в обеих возрастных когортах. **Заключение.** Установлен благоприятный профиль безопасности и неменьшая иммунологическая эффективность исследуемой вакцины по сравнению с референтной у детей в возрасте 9–17 лет. Полученные данные позволяют рассматривать исследуемую вакцину как перспективный препарат для профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, четырехвалентная вакцина, иммунологическая эффективность, безопасность, дети, сероконверсия, антитела, средние геометрические титры

Для цитирования: Фельдблюм И.В., Субботина К.А., Уварова Е.В., Пекарева Н.А., Алексеева Е.И., Полибин Р.В., Юдина В.С., Галустян А.Н., Романенко В.В., Голоднова С.О. Безопасность и иммунологическая эффективность первой отечественной вакцины против вируса папилломы человека (типы 6, 11, 16, 18) четырехвалентной (рекомбинантной, адсорбированной) у детей 9–17 лет: многоцентровое рандомизированное двойное слепое клиническое исследование (фаза III). *Вопросы современной педиатрии*. 2026;25(4):272–282. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v25i4.3091>

ОБОСНОВАНИЕ

Вирус папилломы человека (ВПЧ) относится к числу наиболее распространенных вирусных инфекций человека. Персистенция определенных типов ВПЧ является основной причиной рака шейки матки и ассоциирована с развитием ряда других аногенитальных и орофарингеальных новообразований [1–3]. Практически все случаи рака шейки матки этиологически связаны с ВПЧ [2, 4]. Известно более 200 типов ВПЧ, различающихся тканевым тропизмом и онкогенным потенциалом. Ведущее клиническое значение имеют высокоонкогенные типы, в первую очередь, 16 и 18; типы 6 и 11 ассоциированы преимущественно с доброкачественными поражениями, включая аногенитальные бородавки [1, 3]. Рак шейки матки сохраняет статус значимой проблемы общественного здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), заболевание занимает одно

из ведущих мест в структуре онкологической заболеваемости и смертности женщин, при этом наибольшая смертность отмечается в странах с низким и средним уровнем дохода [4, 5]. В Российской Федерации рак шейки матки также вносит существенный вклад в структуру онкологической заболеваемости женщин: по данным GLOBOCAN 2022, заболевание сохраняет высокую медицинскую и социальную значимость [6].

Основными направлениями профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний остаются вакцинация и скрининг. Максимальная эффективность вакцинации достигается при ее проведении до начала половой жизни, в связи с чем ВОЗ определяет возраст 9–14 лет как оптимальный период для иммунизации против ВПЧ [2, 5]. В Глобальной стратегии элиминации рака шейки матки к 2030 г. предусмотрено достижение показателей 90–70–90: охват вакцинацией 90% девочек к 15 годам, проведение скри-

Irina V. Fel'dblyum¹, Kseniya A. Subbotina¹, Elena V. Uvarova², Natalia A. Pekareva², Ekaterina I. Alekseeva^{3, 4}, Roman V. Polibin³, Viktoriya S. Yudina³, Anna N. Galustyan⁵, Viktor V. Romanenko⁶, Svetlana O. Golodnova¹

¹ Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, Perm, Russian Federation

² National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

³ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

⁵ LLC "Medical Technologies", Saint Petersburg, Russian Federation

⁶ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

Safety and Immunogenicity of First Russian Quadrivalent (Recombinant, Adsorbed) Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Vaccine in Children Aged 9–17 Years: Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase III Clinical Trial

Background. Human papillomavirus (HPV) infection is a significant risk factor for the development of HPV-associated precancerous and malignant diseases. Recombinant adsorbed vaccine against HPV (types 6, 11, 16, and 18) has been developed in Russian Federation to prevent these conditions. Vaccine immunogenicity and safety have been studied in adults. **Objective.** The aim of the study is to evaluate the safety and immunogenicity of Russian recombinant adsorbed quadrivalent vaccine against HPV (types 6, 11, 16, and 18) in children aged 9–17 years in comparison to reference quadrivalent vaccine. **Study design.** Multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, phase III clinical trial with a 1 : 1 participant allocation ratio. **Methods.** The study included healthy seronegative children aged 9–17 years. Study participants aged 9–13 years received either the investigational vaccine or the reference vaccine. Vaccine safety was assessed from April 2, 2024 to April 14, 2025, in all participants who received at least one vaccine dose (as-treated population). Any post-vaccination reactions and adverse events (AE) were recorded, their correlations with vaccination, severity, and duration were evaluated. The primary efficacy endpoint was the geometric mean titer ratio (GMT Ratio) of antibodies to HPV 1 month after full vaccination course (Per-Protocol (PP) population); additionally, the GMT Ratio was evaluated for every HPV type. Randomization was centralized and based on computer-generated list. Allocation concealment was ensured via the method of sequentially numbered, opaque, sealed envelopes. **Results.** A total of 705 AEs were registered during the study period, 426 of which were considered related to vaccination. No severe vaccination-related AEs were reported. The investigational vaccine demonstrated comparable immunogenicity to the reference drug across all four HPV types in both age cohorts. The seroconversion rate in PP population ranged from 97% to 100%. Higher GMT values were observed in participants aged 9–13 years compared to those aged 14–17 years. GMT values were higher in the investigational drug group in both age cohorts for HPV type 18. **Conclusion.** Favorable safety profile and adequate immunogenicity of the investigational vaccine were recorded compared to the reference vaccine in children aged 9–17 years. The obtained data suggest that the investigational vaccine is a promising drug for HPV-associated diseases prevention.

Keywords: human papillomavirus, quadrivalent vaccine, immunogenicity, safety, children, seroconversion, antibodies, geometric mean titer

For citation: Fel'dblyum Irina V., Subbotina Kseniya A., Uvarova Elena V., Pekareva Natalia A., Alekseeva Ekaterina I., Polibin Roman V., Yudina Viktoriya S., Galustyan Anna N., Romanenko Viktor V., Golodnova Svetlana O. Safety and Immunogenicity of First Russian Quadrivalent (Recombinant, Adsorbed) Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Vaccine in Children Aged 9–17 Years: Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase III Clinical Trial. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2026;25(4):272–282. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v25i4.3091>

нинга у 70% женщин с использованием высокочувствительного теста и лечение 90% женщин с предраковыми поражениями и инвазивным раком [5]. Возможность снижения заболеваемости при высоком охвате населения профилактическими мероприятиями хорошо демонстрирует опыт Австралии. В стране поставлена задача элиминации рака шейки матки к 2035 г., а профилактическая программа включает вакцинацию против ВПЧ, цервикальный скрининг и лечение выявленных заболеваний [7]. При этом эффективность программы определяется не только свойствами вакцин, но и охватом целевых групп вакцинацией и последующим наблюдением.

Проведение вакцинации в подростковом возрасте имеет и иммунологическое обоснование. В исследованиях иммунологического бриджинга показано, что у младших детей после вакцинации формируется иммунный ответ, сопоставимый или более выраженный по сравнению с молодыми женщинами [8, 9]. Эти данные стали одним из оснований для применения двухдозовых схем вакцинации в указанной возрастной группе. Результаты длительного наблюдения свидетельствуют о сохранении иммунного ответа в течение нескольких лет после завершения вакцинации [9, 10]. Полученные данные используются при формировании современных рекомендаций по вакцинации против ВПЧ [2, 11]. Четырехвалентные вакцины против ВПЧ изучались в ряде крупных клинических исследований. В исследованиях с участием женщин и мужчин была показана их эффективность в отношении персистирующей инфекции, аногенитальных бородавок и предраковых поражений, связанных с вакцинными типами ВПЧ [10, 12–15]. После внедрения программ массовой вакцинации отмечено снижение распространенности ВПЧ-инфекции, обусловленной типами 16/18, аногенитальных бородавок и CIN2+, в том числе за счет популяционного эффекта вакцинации [16, 17].

В России в 2020 г. была разработана вакцина против ВПЧ [типы 6, 11, 16, 18] четырехвалентная (рекомбинантная, адсорбированная) [18]. Иммунологическая эффективность и безопасность исследуемой вакцины ранее были изучены в группе лиц в возрасте 18–45 лет в сравнительном клиническом исследовании № ВПЧ-III-11/21, в котором была подтверждена не меньшая эффективность исследуемой вакцины по сравнению с референтным препаратом у женщин и мужчин по всем четырем вакцинным типам ВПЧ [19]. На основании результатов этого исследования вакцина была зарегистрирована для применения у взрослых. Однако иммунологический ответ и профиль безопасности вакцин могут различаться между возрастными группами [8, 9]. Кроме того, экстраполяция результатов исследований, проведенных у взрослых, на детей не допускается действующими регуляторными требованиями [20, 21]. В этой связи требуется проведение отдельного клинического исследования для расширения показаний применения вакцины на возрастную группу 9–17 лет.

Цель исследования

Оценить безопасность и иммунологическую эффективность вакцины против вируса папилломы человека [типы 6, 11, 16, 18] четырехвалентной (рекомбинантной, адсорбированной) у здоровых детей в возрасте 9–17 лет в сравнении с зарегистрированной четырехвалентной вакциной — препаратом сравнения.

Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи: определить профиль безопасности и переносимости препарата, оценить иммунологическую эффективность исследуемой вакцины по показателям гуморального иммунного ответа к ВПЧ типов 6, 11, 16

и 18, а также провести сравнительную оценку полученных показателей в группах наблюдения.

МЕТОДЫ

Вовлечение пациентов и общества

Детей, их законных представителей и представителей общества к разработке дизайна исследования, его проведению и подготовке отчета о результатах не привлекали.

Дизайн исследования

Проведено многоцентровое проспективное рандомизированное двойное слепое не меньшей эффективности клиническое исследование (фаза III) в параллельных группах с распределением участников в соотношении 1 : 1 в группы исследуемой вакцины и препарата сравнения.

Изменения протокола исследования

В процессе проведения исследования изменения в протокол не вносили.

Условия проведения исследования

Исследование проводилось в период с 22.02.2024 (дата получения разрешения на проведение клинического исследования) по 11.07.2025 (дата финализации отчета о клиническом исследовании). Период включения участников: с 02.04.2024 (дата первого визита первого участника; FPFV) по 14.04.2025 (дата последнего визита последнего участника).

Исследование планировали провести в шести исследовательских центрах Российской Федерации, включенных в разрешение Министерства здравоохранения Российской Федерации № 50 от 22.02.2024 (зарегистрировано в Государственном реестре лекарственных средств):

- клиника «Медицинские Технологии» (Санкт-Петербург);
- Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва);
- НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова (Москва);
- Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского (Москва);
- ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера (Пермь);
- ДГКБ № 11 (Екатеринбург).

В Российском научном центре хирургии им. акад. Б.В. Петровского набор участников не проводился в связи с организационными причинами, не связанными с исследовательской командой центра.

Критерии соответствия

Критерии включения: здоровые дети мужского и женского пола в возрасте от 9 до 17 лет включительно; отсутствие противопоказаний к проведению вакцинации; возможность выполнения всех предусмотренных протоколом процедур; наличие подписанного информированного согласия законного представителя ребенка и участника исследования в возрасте 14–17 лет.

Критерии не включения: предшествующая вакцинация против ВПЧ; наличие иммунодефицитных состояний; наличие острых инфекционных или неинфекционных заболеваний на момент скрининга или вакцинации.

Медицинское вмешательство

Исследуемый препарат — рекомбинантная четырехвалентная вакцина Цегардекс («Нанолек», Россия), препарат сравнения — зарегистрированная рекомбинантная четырехвалентная вакцина Гардасил (Мерк Шарп и Доум ЛЛС, США). Оба препарата содержат вирусоподобные частицы (VLP) ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18 и представляют собой суспензию для внутримышечного введения.

Вакцинацию исследуемым препаратом и препаратом сравнения проводили внутримышечно в объеме 0,5 мл. В возрастной когорте 9–13 лет вакцинацию проводили по двухдозовой схеме 0–6 мес, в возрастной когорте 14–17 лет — по трехдозовой схеме 0–2–6 мес.

Все процедуры вакцинации выполнялись медицинскими работниками исследовательских центров, имевшими сертификат о прохождении обучения технике иммунизации и оказанию неотложной помощи при поствакцинальных осложнениях, в соответствии с требованиями протокола исследования; вакцинация каждого участника по возможности проводилась одним и тем же медицинским работником.

Исходы исследования

Безопасность вмешательства

Конечными точками оценки безопасности исследуемого препарата или препарата сравнения являлись частота местных и системных поствакцинальных реакций, нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ), а также их характер, выраженность (степень тяжести) и длительность, включая оценку НЯ, связанных и не связанных с вакцинацией, и изменения показателей физического и лабораторного обследования в период наблюдения.

Безопасность вакцинных препаратов оценивали с 02.04.2024 по 14.04.2025 после вакцинации у всех участников, получивших хотя бы одну дозу исследуемой вакцины или препарата сравнения (популяция безопасности, Treated Set; TS). Оценка безопасности проводилась на основании жалоб участников и их законных представителей, данных дневников наблюдения, результатов объективного осмотра врачом-исследователем и предусмотренного протоколом лабораторного мониторинга. Регистрация НЯ — во время очных визитов, а также в ходе телефонных контактов / дистанционного наблюдения.

Оценку причинно-следственной связи НЯ с введением вакцинного препарата проводил исследователь в соответствии с требованиями протокола клинического исследования. Все СНЯ подлежали отдельной регистрации и оценке в течение периода наблюдения.

В период участия в исследовании допускалось применение жаропонижающих средств (парацетамол, ибупрофен) при повышении температуры тела выше 38 °C после вакцинации; не допускались длительный (14 дней и более) прием системных иммунодепрессантов/иммуномодуляторов (в пересчете на преднизолон в дозе 0,5 мг/кг/сут и более) и введение иммуноглобулинов или препаратов крови в течение всего периода исследования. Допускалась сопутствующая вакцинация препаратами из перечня национального и регионального календарей профилактических прививок при условии введения в разные участки тела разными шприцами и соблюдения минимальных интервалов для живых аттенуированных вакцин (не ранее чем через 1 мес после введения исследуемого препарата или препарата сравнения).

Иммунологическая эффективность

Первичной конечной точкой эффективности являлось отношение средних геометрических титров антител (GMT Ratio) к ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18 через 1 мес после завершения запланированного курса вакцинации у исходно серонегативных участников. Первичная конечная точка включала четыре сопутствующие конечные точки: GMT Ratio для ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18 также через 1 мес после завершения вакцинации. Неменьшая иммунологическая эффективность исследуемой вакцины считалась

подтвержденной при достижении критерия GMT Ratio $\geq 0,67$ для каждого из четырех типов ВПЧ.

Вторичными конечными точками иммунологической эффективности являлись частота сероконверсии к ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18 через 1 мес после завершения запланированного курса вакцинации, динамика GMT к каждому из исследуемых типов ВПЧ, а также сравнительная оценка показателей иммунного ответа в возрастных когортах 9–13 лет и 14–17 лет.

Для оценки иммунологической эффективности определяли титр специфических антител к ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18 в сыворотке крови до начала вакцинации и через 1 мес после завершения полного курса иммунизации в соответствующей возрастной когорте. Взятие венозной крови осуществляли в клинических центрах в сроки, предусмотренные протоколом исследования. После отделения сыворотки образцы замораживали и в замороженном состоянии направляли в биохимическую лабораторию «Компания Алкор Био» (Санкт-Петербург, Россия) для последующего анализа. Определение специфических антител к ВПЧ проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы, разработанной и валидированной биохимической лабораторией специально для данного клинического исследования.

Анализ иммунологической эффективности проводили в популяции Per Protocol (PP), то есть у всех участников, завершивших запланированную вакцинацию в полном объеме.

Размер выборки

Расчет размера выборки выполняли исходя из основной задачи исследования — оценки неменьшей иммунологической эффективности исследуемой вакцины по сравнению с референтной вакциной по показателю GMT Ratio к ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18. Для расчета использовали пакет статистических программ PASS Statistical Software 2021 (NCSS, LLC, США) и метод Non-Inferiority Tests for the Ratio of Two Means (Log-Normal Data). При расчете использовали критерий неменьшей эффективности с установленным пороговым значением GMT Ratio, равным 0,67 (граница неменьшей эффективности –0,33), при целевой статистической мощности 80%, двустороннем уровне значимости $\alpha = 0,05$, предполагаемом истинном GMT Ratio, равном 0,70, и коэффициенте вариации 0,1. Выбор данного порога соответствовал протоколу исследования. При указанных параметрах расчетная численность составила 65 участников в каждой группе, или 130 участников, подлежащих оценке, для каждой возрастной когорты.

Для возрастной когорты 14–17 лет дополнительно учитывали ожидаемую распространенность серопозитивности к ВПЧ типа 16 до 30% в соответствующей возрастной популяции Российской Федерации и возможное выбывание участников и/или исходную серопозитивность до 15%. Для когорты 9–13 лет расчет выполняли с учетом ожидаемого выбывания и/или исходной серопозитивности до 20%. Таким образом, планируемая численность выборки исследования составила 402 участника, из них 238 участников в возрасте 14–17 лет и 164 участника в возрасте 9–13 лет, с распределением в соотношении 1 : 1 между исследуемой вакциной и препаратом сравнения. Для обеспечения требуемой численности участников с учетом возможных потерь на этапе скрининга Министерством здравоохранения Российской Федерации было получено разрешение на скрининг до 500 потенциальных участников.

Промежуточный анализ эффективности в ходе проведения исследования не планировали и не проводили. Критерии досрочного прекращения исследования, свя-

занные с результатами оценки иммунологической эффективности, протоколом не предусмотрены.

Рандомизация **Список рандомизации**

Список рандомизации подготовлен статистиком контрактной исследовательской организации с использованием пакета PASS Statistical Software 2021 (NCSS, LLC, США). Распределение участников в группы исследования осуществлялось методом простой рандомизации в соотношении 1 : 1 в группы исследуемой вакцины или препарата сравнения, отдельно для каждой возрастной когорты (9–13 лет и 14–17 лет).

Скрытие последовательности распределения

Скрытие последовательности распределения обеспечивалось методом запечатанных непрозрачных пронумерованных конвертов, подготовленных заранее контрактной исследовательской организацией на основе списка рандомизации. Каждому включенному участнику присваивался последовательный рандомизационный номер (1001–1238 для когорты 14–17 лет; 2001–2164 для когорты 9–13 лет). Соответствующий конверт вскрывался расслепленным сотрудником-вакцинологом только после включения участника в исследование, до момента назначения вмешательства информация о распределении оставалась скрытой от врача-исследователя.

Выполнение вмешательства

Введение препарата осуществлял расслепленный сотрудник-вакцинолог, не участвовавший в клинической оценке участников; врачи-исследователи не присутствовали при вскрытии конверта с рандомизационным номером и подготовке препарата к введению и не обсуждали с законными представителями внешний вид вводимого препарата.

Маскирование

Участники исследования, их законные представители, врачи-исследователи, а также специалисты, выполнявшие оценку результатов, не имели доступа к информации о назначенном препарате. Исследуемый препарат и препарат сравнения вводили одинаковым способом — внутримышечно. Плановое раскрытие кода рандомизации проводили по завершении участия каждого участника в исследовании; случаев внепланового раскрытия кода не было.

Статистические методы

Статистический анализ данных проводили в соответствии с заранее определенным статистическим планом анализа. В соответствии с протоколом основной анализ первичной конечной точки выполнялся в популяции PP. Анализ в популяции Intention-to-Treat / Full Analysis Set не проводили. Анализ безопасности проводили в популяции TS, включавшей всех рандомизированных участников, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата или препарата сравнения.

Для расчета средних геометрических титров антител (GMT) индивидуальные значения титров подвергали логарифмическому преобразованию с последующим обратным преобразованием полученных средних значений. Сравнение исследуемой вакцины и препарата сравнения проводили по показателю GMT Ratio с расчетом доверительных интервалов (ДИ) и оценкой соответствия критерию наименьшей иммунологической эффективности, установленному протоколом исследования. Для оценки гипотезы о наименьшей иммунологической эффективности применяли односторонний критерий с уровнем статисти-

ческой значимости 2,5%; в остальных случаях использовали двусторонний уровень значимости 5%. Данные по оценке иммунологической эффективности представляли отдельно по каждому типу ВПЧ с указанием границ ДИ. Частоту сероконверсии и НЯ оценивали путем расчета абсолютных значений и долей участников с соответствующими событиями.

Сравнение качественных показателей между группами проведено с применением критерия χ^2 или точного критерия Фишера. Выбор параметрических или непараметрических критериев для тестирования статистических гипотез определяли на основании результатов применения критерия Колмогорова – Смирнова.

Дополнительный анализ иммунологических показателей проводили в возрастных когортах 9–13 лет и 14–17 лет, а также с учетом исходного серологического статуса участников.

Пропущенные значения обрабатывали в соответствии с правилами формирования соответствующих популяций анализа, установленными протоколом исследования; дополнительная импутация пропущенных значений не проводилась.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Советом по этике Министерства здравоохранения Российской Федерации (заключение от 19.12.2023), а также Локальными этическими комитетами (ЛЭК) каждого из пяти исследовательских центров, фактически проводивших набор участников:

- ЛЭК при ООО «Медицинские Технологии» (заключение от 28.03.2024, б/н);
- ЛЭК при Первом МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (заключение № 03-24 от 08.02.2024);
- Комиссия по этике биомедицинских исследований при НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова (протокол № 3 от 21.03.2024);
- ЛЭК при ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера (протокол № 1 от 28.02.2024);
- Независимый ЭК при ДГКБ № 11 (протокол № 87 от 29.02.2024).

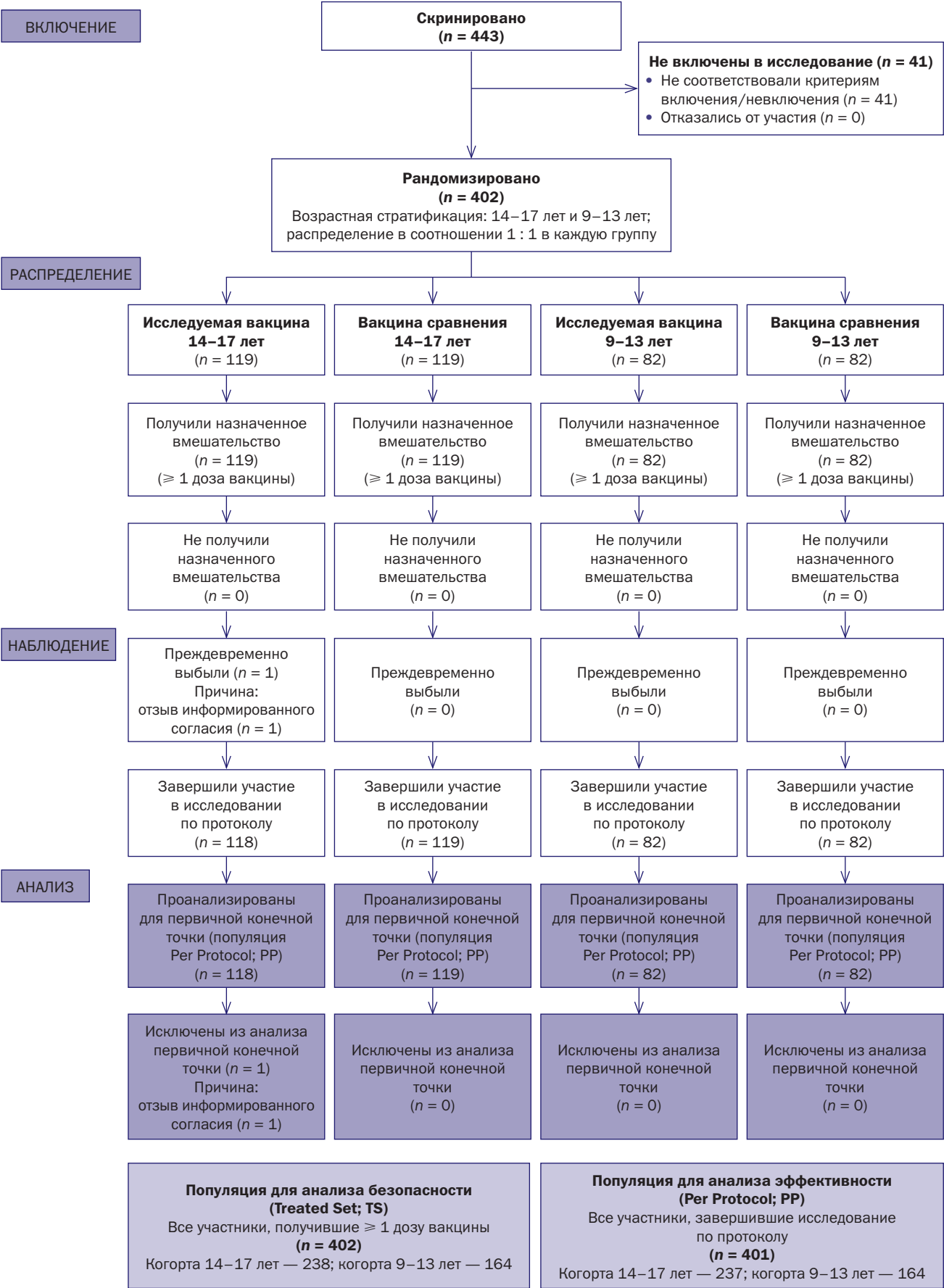
До выполнения любых процедур исследования было получено информированное согласие законного представителя ребенка, а для участников в возрасте 14–17 лет — также информированное согласие самого участника.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Скрининговое обследование прошли 443 участника. По его результатам 41 ребенок не был включен в исследование, в том числе 29 — в возрастной когорте 14–17 лет и 12 — в когорте 9–13 лет, что было обусловлено несоответствием критериям включения/невключения либо отказом от дальнейшего участия. Таким образом, в исследование были рандомизированы 402 участника: в возрастной когорте 14–17 лет — 238 детей, из которых 119 были распределены в группу исследуемой вакцины и 119 — в группу препарата сравнения; в возрастной когорте 9–13 лет — 164 участника, по 82 в каждую из сравниваемых групп. Все 402 рандомизированных участника получили хотя бы одну дозу исследуемого препарата или препарата сравнения и были включены в популяцию TS. В популяцию PP включен 401 участник; один участник был исключен из PP в связи с отзывом информированного согласия, при этом его данные были сохранены в анализе безопасности. Графическая схема дизайна исследования представлена на рис. 1.

Рис. 1. Графическая схема дизайна исследования
Fig. 1. Study design graphical scheme



Примечание. ИП/ПС — исследуемый препарат / препарат сравнения.
Note. IV/RV (ИП/ПС) — investigational/reference vaccine.

Исходная характеристика групп

Сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, а также титру серотип-специфических IgG к ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18 (табл. 1).

Оценка безопасности

За период исследования, с 02.04.2024 по 14.04.2025, было зарегистрировано 705 НЯ, из которых 426 (60,4%) были расценены как связанные с введением исследуемого препарата или препарата сравнения. Из 426 нежелательных реакций 185 были зарегистрированы в группе исследуемой вакцины и 139 — в группе препарата сравнения среди участников в возрасте 14–17 лет; в когорте 9–13 лет — 47 и 55 соответственно.

В возрастной когорте 14–17 лет в группе исследуемой вакцины было зарегистрировано 185 нежелательных реакций, среди которых местные реакции составили 103, а системные реакции — 82, тогда как в группе препарата сравнения — 139 нежелательных реакций, из них местных — 55. В когорте 9–13 лет в группе исследуемой вакцины 47 нежелательных реакций, местных — 30, в группе препарата сравнения 55 нежелательных реакций, местных — 33 (табл. 2).

В когорте 14–17 лет статистически значимые различия между группами выявлены по частоте боли в месте введения препарата: болезненность наблюдалась чаще в группе исследуемой вакцины ($p < 0,0001$). В когорте 9–13 лет различий по данному показателю между группами не выявлено ($p = 1,00$). Болезненность в месте вве-

Таблица 1. Исходная характеристика участников исследования
Table 1. Baseline characteristics of study participants

Показатели	Страта 9–13 лет		Страта 14–17 лет	
	Исследуемая вакцина, $n = 118$	Референтная вакцина, $n = 119$	Исследуемая вакцина, $n = 82$	Референтная вакцина, $n = 82$
Возраст, лет	15,3 (1,0)	15,3 (1,0)	10,9 (1,4)	10,8 (1,3)
Пол (женский), n (%)	65 (54,6)	79 (66,4)	47 (57,3)	51 (62,2)
Серотип ВПЧ				
6	0,35 (0,97)	0,35 (0,97)	0,35 (0,97)	0,35 (0,97)
11	0,21 (0,78)	0,15 (0,63)	0,47 (1,1)	0,29 (0,89)
16	0,16 (0,68)	0,1 (0,52)	0,18 (0,71)	0,19 (0,74)
18	0,08 (0,47)	0	0	0,03 (0,31)

Примечание. Описание возраста представлено с указанием средних арифметических значений (стандартное отклонение), титра антител к ВПЧ — средних геометрических значений (стандартное отклонение).

Note. Age descriptions are presented as arithmetic mean values (standard deviation), and HPV antibody titers — as geometric mean values (standard deviation).

Таблица 2. Характеристика нежелательных явлений в популяции TS
Table 2. Characteristics of adverse events in TS population

Показатели	Страта 14–17 лет		Страта 9–13 лет	
	Исследуемая вакцина ($n = 119$)	Референтная вакцина ($n = 119$)	Исследуемая вакцина ($n = 82$)	Референтная вакцина ($n = 82$)
Местные реакции				
Болезненность в месте введения препарата	89 (74,8%)	47 (39,5%)	29 (35,4%)	28 (34,1%)
Зуд	6 (5,0%)	4 (3,4%)	0	0
Гиперемия	4 (3,4%)	2 (1,7%)	1 (1,2%)	3 (3,7%)
Отек (инфильтрат)	3 (2,5%)	2 (1,7%)	0	2 (2,4%)
Сыпь	1 (0,8%)	0	0	0
Системные реакции				
Головная боль	28 (23,5%)	26 (21,8%)	3 (3,7%)	5 (6,1%)
Недомогание	20 (16,8%)	23 (19,3%)	2 (2,4%)	5 (6,1%)
Повышение температуры тела	13 (10,9)	22 (18,5%)	3 (3,7%)	4 (4,9%)
Миалгия	9 (7,6%)	5 (4,2%)	4 (4,9%)	0
Головокружение	7 (5,9%)	5 (4,2%)	2 (2,4%)	3 (3,7%)
Боль в животе	2 (1,7%)	0	2 (2,4%)	2 (2,4%)
Артралгия	2 (1,7%)	1 (0,8%)	1 (1,2%)	0
Тошнота	1 (0,8%)	0	0	2 (2,4%)
Боль в горле	0	1 (0,8%)	0	0
Вегетативные реакции	0	1 (0,8%)	0	1 (1,2%)
Местные реакции				
Слабой степени выраженности	101 (98,1%)	100%	30 (100%)	33 (100%)
Средней степени выраженности	2 (1,9%)	0	0	0
Тяжелой степени выраженности	0	0	0	0
Системные реакции				
Слабой степени выраженности	79 (96,3%)	79 (94,0%)	17 (100%)	20 (90,9%)
Средней степени выраженности	3 (3,7%)	4 (4,8%)	0	2 (9,1%)
Тяжелой степени выраженности	0	1 (1,2%)	0	0

дения в основном была легкой степени выраженности и разрешалась самостоятельно.

Статистически значимых различий по частоте системных НЯ между группами в когорте 14–17 лет не выявлено ($p = 0,745$). Наиболее распространенными системными реакциями в обеих группах являлись головная боль, недомогание и повышение температуры тела. В группе препарата сравнения зарегистрирован один случай системной реакции тяжелой степени выраженности (1,2%), тогда как в группе исследуемой вакцины системных реакций тяжелой степени не отмечено. В возрастной когорте 9–13 лет частота системных НЯ также была сопоставимой: 17 случаев в группе исследуемой вакцины и 22 — в группе препарата сравнения. Все системные реакции в данной возрастной группе имели легкую степень выраженности.

Оценка иммунологической эффективности

Анализ GMT показал, что через 1 мес после завершения курса вакцинации у исходно серонегативных участников обеих возрастных когорт сформировался выраженный гуморальный иммунный ответ ко всем четырем типам ВПЧ. В обеих группах отмечалось существенное повышение уровней специфических IgG (табл. 3).

В когорте 9–13 лет поствакцинальные значения GMT были выше, чем в когорте 14–17 лет, по всем исследованным типам ВПЧ как в группе исследуемой вакцины, так и в группе препарата сравнения (см. табл. 3). Наиболее выраженные различия между группами наблюдались для ВПЧ типа 18: в обеих возрастных когортах нижняя граница 95% ДИ отношения GMT превышала 1,0. По всем исследованным типам ВПЧ значения показателя отношения GMT соответствовали установленному критерию наименьшей иммунологической эффективности исследуемой вакцины по сравнению с препаратом сравнения.

Через 1 мес после завершения полного курса вакцинации у исходно серонегативных участников обеих возрастных когорт отмечены высокие показатели серо-

конверсии ко всем четырем серотипам ВПЧ. В когорте 14–17 лет частота сероконверсии к ВПЧ типов 6, 11 и 16 составила 100% в группе исследуемой вакцины и 98–100% — в группе препарата сравнения; для ВПЧ типа 18 данный показатель в обеих группах составил 97% (рис. 2). В когорте 9–13 лет сероконверсия к ВПЧ типов 6, 11 и 16 достигала 100% независимо от применяемой вакцины. В отношении ВПЧ типа 18 уровень сероконверсии составил 98% в группе исследуемой вакцины и 100% — в группе препарата сравнения.

При объединенном анализе всей исследуемой популяции, включавшей как исходно серонегативных, так и исходно серопозитивных участников в возрасте 9–17 лет, уровни сероконверсии в группах исследуемой вакцины и препарата сравнения варьировали в пределах 97–100% по всем изученным серотипам. Полученные результаты свидетельствуют о формировании выраженного иммунного ответа у участников независимо от исходного серологического статуса.

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерпретация результатов исследования

Полученные результаты свидетельствуют о благоприятном профиле безопасности и переносимости исследуемой вакцины у детей 9–17 лет. Большинство зарегистрированных нежелательных реакций имели легкую степень выраженности, а выявленные различия между группами носили преимущественно локальный характер. СНЯ, связанных с вакцинацией, не зарегистрировано. В целом профиль безопасности исследуемой вакцины был сопоставим с препаратом сравнения и соответствовал данным, полученным ранее при изучении четырехвалентных ВПЧ-вакцин [22, 23].

В проведенном исследовании у детей 9–17 лет исследуемая вакцина продемонстрировала наименьшую иммунологическую эффективность по сравнению с препаратом сравнения по показателю GMT Ratio. Анализ GMT

Таблица 3. Сравнение иммунного ответа (на основе ИФА) между исследуемой вакциной и препаратом сравнения для типов ВПЧ 6, 11, 16 и 18 в популяции РР (популяция по протоколу), состоящей из исходно серонегативных детей в возрасте от 9 до 17 лет

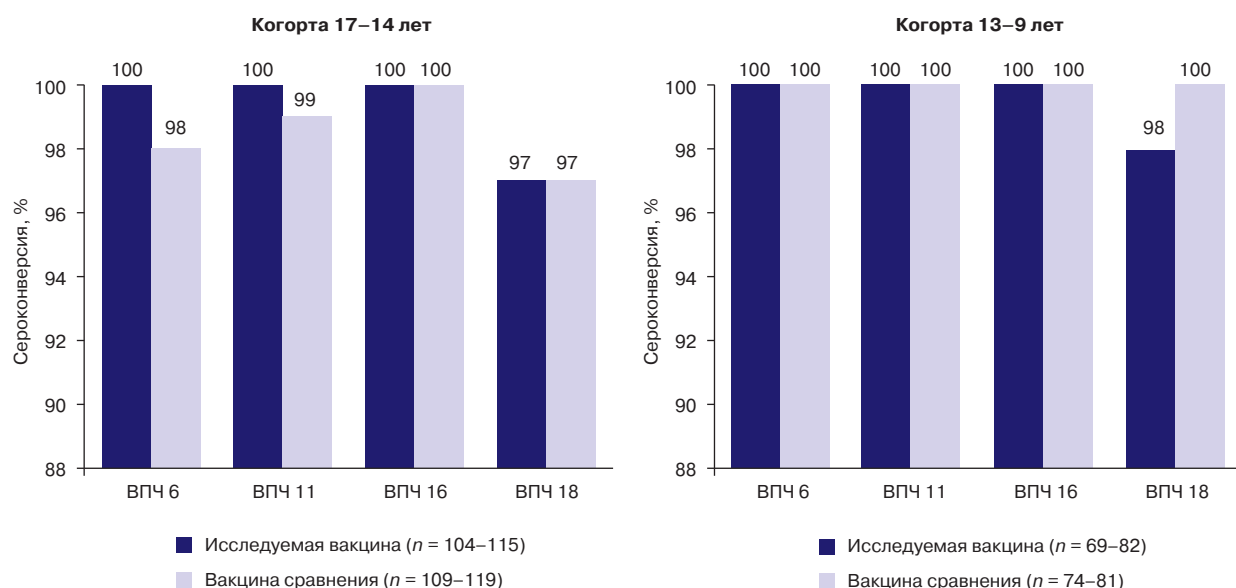
Table 3. Comparison of immune response (based on ELISA) between the investigational vaccine and the reference drug for HPV types 6, 11, 16, and 18 in the PP population including initially seronegative children aged 9–17 years

Популяция	Исследуемая вакцина	Препарат сравнения	Отношение GMT нижняя граница 95% ДИ
	95% ДИ для GMT	95% ДИ для GMT	
Анти-ВПЧ 6			
страта 14–17 лет	6025,6; 8709,64	6309,57; 11481,54	0,96
страта 9–13 лет	10000; 15135,61	13489,63; 22387,21	0,74
Анти-ВПЧ 11			
страта 14–17 лет	9120,11; 12882,5	12882,5; 20892,96	0,71
страта 9–13 лет	16982,44; 26302,68	24547,09; 40738,03	0,69
Анти-ВПЧ 16			
страта 14–17 лет	7762,47; 10964,78	11481,54; 16218,1	0,68
страта 9–13 лет	11481,54; 17378,01	16595,87; 28840,32	0,69
Анти-ВПЧ 18			
страта 14–17 лет	3311,31; 6309,57	2570,4; 4897,79	1,29
страта 9–13 лет	5011,87; 10471,29	2951,209; 6918,31	1,70

Примечание. Результаты представлены с указанием 95% доверительных интервалов (ДИ) для средних геометрических титров антител (GMT).
Note. Results are presented as 95% confidence intervals (CI) for geometric mean titer (GMT).

Рис. 2. Уровень сероконверсии (%) к серотипам ВПЧ 6, 11, 16, 18 через 1 мес после завершения курса вакцинации у исходно серонегативных участников (популяция PP)

Fig. 2. Seroconversion rate (%) to HPV serotypes 6, 11, 16, and 18 1 month after vaccination course completion in initially seronegative participants (PP population)



показал, что через 1 мес после завершения курса вакцинации сформировался выраженный гуморальный иммунный ответ ко всем четырем типам ВПЧ, что подтверждает высокую иммуногенность исследуемых препаратов. При сравнении возрастных когорт обращает на себя внимание более высокий уровень GMT у участников 9–13 лет по сравнению с участниками 14–17 лет. Эта закономерность отмечалась по исследованным серотипам в обеих группах вакцинации. Более выраженный иммунный ответ у младших детей ранее был показан в исследованиях иммуногенности ВПЧ-вакцин [8, 9]. В работе S.R.M. Dobson и соавт. двухдозовая схема вакцинации у подростков обеспечивала иммунный ответ, не уступающий ответу при трехдозовой схеме у молодых женщин [8]. В последующем наблюдении было показано сохранение иммунного ответа в течение длительного периода после вакцинации [9]. Полученные данные согласуются с рекомендациями по проведению вакцинации против ВПЧ в подростковом возрасте [2, 11].

В настоящем исследовании GMT к ВПЧ типа 18 в обеих возрастных когортах оказался выше в группе исследуемой вакцины, чем в группе сравнения: отношение GMT составило 1,29 у участников 14–17 лет и 1,70 — у детей 9–13 лет. Однако полученные результаты не могут свидетельствовать о клиническом преимуществе одного препарата перед другим: протокол определял не меньшую эффективность как достижение порога GMT Ratio 0,67, и оба препарата этому критерию соответствовали. Более высокий иммунный ответ для типа 18 в обеих группах наблюдения может быть связан с различиями в антигенном составе, технологиями производства, адъювантами. Ответ на этот вопрос требует более длительного наблюдения.

Частота сероконверсии в популяции PP составила 97–100% по всем исследованным типам ВПЧ. При этом по ВПЧ типа 18 в обеих возрастных когортах значения GMT были выше в группе исследуемой вакцины. Таким образом, после завершения курса вакцинации в обеих группах формировался выраженный иммунный ответ ко всем четырем типам ВПЧ, входящим в состав вакцин.

Полученные данные соответствуют результатам ранее проведенных исследований четырехвалентных вакцин против ВПЧ. В этих исследованиях высокая частота сероконверсии и значительное увеличение GMT наблюдались после вакцинации у детей и взрослых [8, 10, 12]. Для вакцин против ВПЧ оценка иммунного ответа имеет особое значение, поскольку исследования клинической эффективности требуют длительного наблюдения за участниками. Поэтому при разработке и оценке новых вакцин используется подход иммунологического бриджинга, позволяющий сопоставить иммунный ответ с уже изученной вакциной [2, 8]. В настоящем исследовании данный подход позволил сравнить иммунологическую эффективность исследуемой вакцины и вакцины сравнения.

Высокие показатели сероконверсии, полученные в настоящем исследовании, также соответствуют результатам крупных исследований четырехвалентной вакцины, проведенных ранее. У молодых женщин были показаны высокая иммуногенность вакцины и ее эффективность в отношении заболеваний, связанных с ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18 [10, 12, 13]. У мужчин также были продемонстрированы высокая иммуногенность и снижение частоты инфекции и наружных генитальных поражений, обусловленных вакцинными типами ВПЧ [14, 15]. Таким образом, полученные нами показатели иммунного ответа сопоставимы с результатами, описанными для четырехвалентных вакцин ранее.

Опыт массовой вакцинации против ВПЧ в разных странах, где такие программы были внедрены, выявил снижение распространенности ВПЧ-инфекции, обусловленной типами 16/18, аногенитальных бородавок и CIN2+ [16, 17]. При этом эффект был более выраженным при высоком охвате населения. Отдельно стоит упомянуть австралийскую модель — сочетание вакцинации, организованного скрининга и лечения выявленных поражений [7], где получен наибольший эпидемиологический эффект. Таким образом, профилактическая эффективность вакцинации зависит не только от свойств самой вакцины и охвата населения прививками, но и от того, насколько системно выстроена профилактика инфекции в целом.

За период наблюдения зарегистрировано 705 НЯ, 426 из них расценены как связанные с вакцинацией. Все они разрешились благополучно. Следует заметить, что с иммунизацией не было ассоциировано ни одного СНЯ. Местные реакции в большинстве случаев были легкими и непродолжительными. Как правило, это были болезненность и отек в месте введения вакцины. У детей 14–17 лет они встречались чаще в группе исследуемой вакцины, тогда как у детей 9–13 лет статистически значимых различий не выявлено, что согласуется с данными других исследователей [22, 23]. Тяжелых местных реакций не зарегистрировано. В целом профиль безопасности исследуемой вакцины можно оценить как благоприятный.

Выявленная в исследованиях высокая иммунологическая эффективность характеризует лишь выраженность иммунного ответа на вводимые вакцины. Для оценки продолжительности формируемого поствакцинального иммунитета необходимы более длительные наблюдения.

В целом результаты исследования показали, что исследуемая вакцина при иммунизации детей 9–17 лет обеспечивает иммунный ответ, сопоставимый с вакциной сравнения. По показателю GMT Ratio был установлен критерий наименьшей иммунологической эффективности для всех типов ВПЧ, входящих в состав вакцин.

Ограничения исследования

В исследование включались здоровые дети 9–17 лет, поэтому внешняя валидность ограничена этой возрастной группой. Размер выборки ограничивает возможность выявления очень редких СНЯ. Основной анализ иммунологической эффективности проведен только в РР, отсутствовал ITT/FAS-анализ, что особенно важно для интерпретации исследований non-inferiority [19]. Кроме того, иммунологическая конечная точка не является прямой оценкой профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний, а продолжительность наблюдения не позволяет оценить длительность поствакцинального иммунитета и отдаленные клинические исходы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования показали, что при иммунизации детей 9–17 лет исследуемая вакцина обеспечивает иммунный ответ, сопоставимый с вакциной сравнения, при благоприятном профиле безопасности. Критерий наименьшей иммунологической эффективности по показателю GMT Ratio был достигнут для всех исследованных типов ВПЧ. В то же время для оценки длительности поствакцинального иммунитета и отдаленных клинических эффектов необходимы более продолжительные наблюдения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование финансировалось спонсором — ООО «Нанолек» (Россия) — в соответствии с договорами между спонсором, исследовательскими центрами и центральной лабораторией. Публикация результатов исследования подлежала согласованию со спонсором в соответствии с условиями протокола.

FINANCING SOURCE

The study was funded by LLC “Nanolek” (Russia) in accordance with contracts between the sponsor, research centers, and central laboratory. The publication of study results was subject to approval by the sponsor due to the protocol terms.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

РЕГИСТРАЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническое исследование № ВПЧ 002/23 зарегистрировано в Государственном реестре лекарственных средств Министерства здравоохранения Российской Федерации; разрешение на проведение исследования получено 22.02.2024 (РКИ № 50). До начала исследования протокол и основные сведения о методологии исследования в открытых источниках не публиковались.

STUDY REGISTRATION

Clinical study № HPV 002/23 was registered in the State Register of Medicines of the Ministry of Health of Russian Federation; study conduction was approved on 22.02.2024 (RCT №50). The protocol and basic information on the study methodology were not published in open sources before the study.

ДОСТУПНОСТЬ ДАННЫХ

Протокол исследования является конфиденциальным документом спонсора. Индивидуальные обезличенные данные участников и статистический код не публикуются в открытом доступе и могут быть предоставлены по обоснованному запросу с письменного разрешения спонсора (ООО «Нанолек»).

DATA AVAILABILITY

The study protocol is a confidential document of the sponsor. Individual anonymized participant data and statistical code cannot be published in open sources and may be provided only by reasonable request with written permission of the sponsor (Nanolek LLC).

ВКЛАД АВТОРОВ

И.В. Фельдблюм — определение концепции, руководство исследованием, проведение исследования, просмотр и редактирование рукописи.

К.А. Субботина — проведение исследования, обработка данных, написание черновика рукописи.

Е.В. Уварова — проведение исследования.

Н.А. Пекарева — проведение исследования.

Е.И. Алексеева — проведение исследования.

Р.В. Полибин — проведение исследования.

В.С. Юдина — разработка методологии, анализ данных, проведение исследования.

А.Н. Галустян — проведение исследования.

В.В. Романенко — проведение исследования.

С.О. Голоднова — проведение исследования.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Irina V. Fel'dblyum — study concept, study management, conducting the study, manuscript review and editing.

Kseniya A. Subbotina — conducting the study, data processing, manuscript draft writing.

Elena V. Uvarova — conducting the study.

Natalia A. Pekareva — conducting the study.

Ekaterina I. Alekseeva — conducting the study.

Roman V. Polibin — conducting the study.

Viktoriya S. Yudina — methodology development, data analysis, conducting the study.

Anna N. Galustyan — conducting the study.

Viktor V. Romanenko — conducting the study.
Svetlana O. Golodnova — conducting the study.

ORCID

И.В. Фельдблюм

<https://orcid.org/0000-0003-4398-5703>

К.А. Субботина

<https://orcid.org/0000-0002-0060-6251>

Е.В. Уварова

<https://orcid.org/0000-0002-3105-5640>

Н.А. Пекарева

<https://orcid.org/0000-0002-2710-864X>

Е.И. Алексеева

<https://orcid.org/0000-0002-7035-1362>

Р.В. Полибин

<https://orcid.org/0000-0003-4146-4787>

В.С. Юдина

<https://orcid.org/0000-0002-4925-5421>

А.Н. Галустьян

<https://orcid.org/0000-0001-9679-632X>

В.В. Романенко

<https://orcid.org/0000-0002-9977-8845>

С.О. Голоднова

<https://orcid.org/0000-0001-9792-7491>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Mlynarczyk-Bonikowska B, Rudnicka L. HPV Infections — Classification, Pathogenesis, and Potential New Therapies. *Int J Mol Sci.* 2024;25(14):7616. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms25147616>
2. World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, December 2022. *Wkly Epidemiol Rec.* 2022;97(50):645–672.
3. Malheiro R, Magalhães C, Dias CC, et al. Genital Warts in Women Vaccinated against HPV in Childhood: A Systematic Review. *Vaccines.* 2024;12(5):548. doi: <https://doi.org/10.3390/vaccines12050548>
4. World Health Organization. *Cervical cancer.* Geneva: WHO; 2025.
5. World Health Organization. *Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem.* Geneva: WHO; 2020.
6. International Agency for Research on Cancer. *Russian Federation fact sheet. GLOBOCAN 2022.* Lyon: IARC; 2024.
7. Australian Government Department of Health and Aged Care. *National Strategy for the Elimination of Cervical Cancer in Australia.* Canberra; 2023.
8. Dobson SRM, McNeil S, Dionne M, et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;309(17):1793–1802. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.1625>
9. Donken R, Dobson SRM, Marty KD, et al. Immunogenicity of 2 and 3 doses of the quadrivalent human papillomavirus vaccine up to 120 months postvaccination. *Clin Infect Dis.* 2020;71(4):1022–1029. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz887>
10. Kjaer SK, Nygård M, Sundström K, et al. Final analysis of a 14-year long-term follow-up study of the effectiveness and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in women from four Nordic countries. *EClinicalMedicine.* 2020;23:100401. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100401>
11. *Highlights from the Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization.* 4–7 April 2022. Available online: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/reproductive-health/sage_april2022meetinghighlights_11apr2022_final.pdf?sfvrsn=21bcfb4f_3. Accessed on September 04, 2026.
12. Goldstone SE. Human papillomavirus (HPV) vaccines in adults: Learnings from long-term follow-up of quadrivalent HPV vaccine clinical trials. *Hum Vaccin Immunother.* 2023;19(1):2184760. doi: <https://doi.org/10.1080/21645515.2023.2184760>
13. Maldonado I. Effectiveness, immunogenicity, and safety of the quadrivalent HPV vaccine in women and men aged 27–45 years. *Hum Vaccin Immunother.* 2022;18(1):e2078626. doi: <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2078626>
14. Goldstone SE, Giuliano AR, Palefsky JM, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent HPV vaccine in men: results of an open-label, long-term extension of a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2022;22(3):413–425. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00327-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00327-3)
15. Bergman H, Buckley BS, Villanueva G, et al. Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;(11):CD013479. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013479>
16. Drolet M, Bénard É, Pérez N, Brisson M. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2019;394(10197):497–509. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30298-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30298-3)
17. Henschke N, Bergman H, Buckley BS, et al. Effects of human papillomavirus (HPV) vaccination programmes on community rates of HPV-related disease and harms from vaccination. *Cochrane Database Syst Rev.* 2025;(11):CD015363. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015363.pub2>
18. Цегардекс: инструкция по применению. [Cegardex: instructions for use. (In Russ).] Доступно по: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ae56e61c-b30d-65417c-8f62-d2a6309cb16c. Ссылка активна на 04.09.2026.
19. Bergman H, Henschke N, Arevalo-Rodriguez I, et al. Human papillomavirus (HPV) vaccination for the prevention of cervical cancer and other HPV-related diseases: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2025;(11):CD015364. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015364.pub2>
20. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. *ICH E9: Statistical Principles for Clinical Trials.* Geneva: ICH; 1998.
21. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». [Federal Law dated April 12, 2010 No. 61-ФЗ «Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv». (In Russ).] Доступно по: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=507760&ysclid=mtm6c3ji8a621647838>. Ссылка активна на 04.09.2026.
22. Правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза. Утверждены 03.11.2016. [Good Clinical Practice Rules of the Eurasian Economic Union. Approved November 3, 2016. (In Russ).] Доступно по: https://docs.eaeunion.org/upload/iblock/e21/m3u4481wsjaquchmxckqythcojef9d3f/cncd_21112016_79_doc.pdf. Ссылка активна на 04.09.2026.
23. Maldonado I, Plata M, Gonzalez M, et al. Effectiveness, immunogenicity, and safety of the quadrivalent HPV vaccine in preadolescents and adolescents: a systematic review. *Viruses.* 2022;14(9):1993. doi: <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2078626>
24. Фельдблюм И.В., Субботина К.А., Голоднова С.О. и др. Иммунологическая эффективность и безопасность рекомбинантной четырехвалентной (типов 6, 11, 16, 18) вакцины против вируса папилломы человека Цегардекс® при иммунизации взрослых (результаты клинических исследований в Российской Федерации) // Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. — 2025. — № 3. — С. 6–15. — doi: https://doi.org/10.46393/27826392_2025_3_6-15 [Feldblum IV, Subbotina KA, Golodnova SO, et al. Immunological efficacy and safety of the recombinant tetravalent (types 6, 11, 16, 18) human papillomavirus vaccine Cegardex® in immunization of adults (results of clinical trials in the Russian Federation). *Issues of Practical Colposcopy & Genital Infections.* 2025;(3):6–15. (In Russ). doi: https://doi.org/10.46393/27826392_2025_3_6-15]