

Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, М.В. Федосеенко^{1, 2}, К.Е. Эфендиева^{1, 2}, Т.А. Калюжная^{1, 2}, С.В. Толстова¹, А.М. Сельвян¹, М.П. Костинов⁴, И.В. Фельдблюм⁵, А.А. Вильниц^{6, 7}, С.М. Харит^{6, 7}, В.В. Романенко⁸, В.В. Попова⁹, Т.И. Чудиновских¹⁰, Т.Е. Пак¹¹, И.В. Гамова^{12, 13}, Л.В. Алешина^{12, 13}, О.В. Трусова¹⁴, О.А. Перминова^{15, 16}, В.В. Семериков^{15, 16}, С.Г. Лазарева¹⁷, С.В. Гарина¹⁸, Х.Г. Омарова¹⁹, А.Ю. Ртищев^{2, 20}, Е.Ю. Козлова²¹, А.В. Горелов¹⁹

- ¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация
- ² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация
- ³ Университет МГУ-ППИ в Шэньчжэне, Шэньчжэнь, Китай
- ⁴ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Российская Федерация
- ⁵ Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера, Пермь, Российская Федерация
- ⁶ Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ⁷ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ⁸ Центральная городская больница № 7, Екатеринбург, Российская Федерация
- ⁹ Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ¹⁰ Кировский государственный медицинский университет, Киров, Российская Федерация
- ¹¹ ООО «ПитерКлиника», Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ¹² Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация
- ¹³ ООО «Центр ДНК исследований», Саратов, Российская Федерация
- ¹⁴ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ¹⁵ Пермская краевая клиническая инфекционная больница, Пермь, Российская Федерация
- ¹⁶ Городская детская клиническая поликлиника № 5, Пермь, Российская Федерация
- ¹⁷ ООО «Энергия здоровья», Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ¹⁸ Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва, Саранск, Российская Федерация
- ¹⁹ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Российская Федерация
- ²⁰ Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ, Москва, Российская Федерация
- ²¹ Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Российская Федерация

Иммуногенность, реактогенность и безопасность менингококковой конъюгированной вакцины серогрупп А, С, W, Y на основе носителя CRM197: многоцентровое рандомизированное исследование фазы III

Контактная информация:

Федосеенко Марина Владиславовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделом разработки научных подходов к иммунизации пациентов с отклонениями в состоянии здоровья и хроническими болезнями НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», доцент кафедры факультетской педиатрии Института материнства и детства Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет)

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, тел.: +7 (499) 137-01-97, e-mail: titovamarina@mail.ru

Статья поступила: 03.06.2026, принята к печати: 16.08.2026

Обоснование. Генерализованные формы менингококковой инфекции, вызываемые *Neisseria meningitidis*, характеризуются молниеносным течением и высокой летальностью. Серогрупповая структура возбудителя различается между регионами и меняется со временем, что определяет потребность в вакцинах, охватывающих актуальные в настоящее время серогруппы (А, С, W и Y). Зарегистрированные четырехвалентные конъюгированные вакцины различаются как содержанием капсульных полисахаридов, так и белком-носителем, свойства которого рассматриваются в числе факторов, определяющих характер Т-зависимого иммунного ответа. **Цель исследования** — изучить иммуногенность, реактогенность и безопасность менингококковой конъюгированной вакцины MenACWY-CRM197 в сравнении с аналогичными показателями зарегистрированной ранее вакцины MenACWY-DT у здоровых лиц в возрасте 3–55 лет.

Методы. Проведено многоцентровое рандомизированное простое слепое исследование фазы III в параллельных группах в 16 клинических центрах Российской Федерации. Участников распределяли в соотношении 1 : 1 в три последовательных возрастных этапа (I — 18–55 лет, II — 11–17 лет, III — 3–10 лет). Переход между этапами осуществлялся после рассмотрения промежуточных данных безопасности исследуемой вакцины независимым комитетом по мониторингу данных. Обе вакцины вводили однократно в дозе 0,5 мл внутримышечно. Первичной конечной точкой была доля участников с достигнутой сероконверсией по титрам сывороточных бактерицидных антител (СБА) к серогруппам менингококка A, C, W и Y при визите 3 (день 29 ± 1); меньшую эффективность считали доказанной, если нижняя граница 95% доверительного интервала (ДИ) разности долей превышала -10% . Вторичные конечные точки (серопротекция при титре СБА $\geq 1 : 4$, средние геометрические титры (СГТ), обратные кумулятивные кривые распределения титров) и показатели безопасности анализировали без поправки на множественность сравнений, соответствующие p -значения носят описательный характер. **Результаты.** Рандомизированы 240 участников (по 120 в группе), популяция по протоколу составила 239 участников. Сероконверсия к визиту 3 достигнута не менее чем у 98,33% участников по каждой из четырех серогрупп менингококка в обеих группах; к серогруппам C и W — у всех участников. Нижние границы 95% ДИ разности долей для менингококка серогруппы A (0,83%; 95% ДИ $-3,82...5,72$) и серогруппы Y ($-0,007\%$; 95% ДИ $-4,51...4,47$) превышали границу наименьшей эффективности, что подтвердило гипотезу исследования по первичной конечной точке. Титры СБА значимо возрастали от визита 1 к визиту 3 по всем серогруппам в обеих группах ($p < 0,001$). Межгрупповых различий СГТ для серогрупп менингококка A, W и Y не выявлено; для серогруппы C поствакцинальный СГТ в группе исследуемой вакцины был выше (306,7 против 222,9; $p = 0,017$). Исследуемая вакцина продемонстрировала высокий профиль безопасности. Хотя бы одно нежелательное явление (НЯ) зарегистрировано у 53,33% участников группы исследуемой вакцины и у 56,67% группы сравнения ($p = 0,604$); в объединенной популяции межгрупповых различий по распределению НЯ по степени тяжести, причинно-следственной связи и исходам не выявлено. При анализе по возрастным этапам у подростков 11–17 лет в группе вакцины MenACWY-CRM197 распределение НЯ по степени тяжести различалось (доля легких НЯ 86,46% против 73,68% в группе сравнения; $p = 0,033$), у детей 3–10 лет системные реакции регистрировали у 20,0 и 40,0% участников соответственно ($p = 0,051$). Серьезных НЯ, связанных с вакцинацией, и летальных исходов не зарегистрировано. **Заключение.** По частоте сероконверсии ко всем четырем серогруппам менингококка вакцина MenACWY-CRM197 не уступала вакцине сравнения; профили безопасности и реактогенности в объединенной популяции были сопоставимы. Превосходящий результат исследуемой вакцины по вторичным конечным точкам (СГТ к менингококку серогруппы C) и результаты анализа реактогенности по возрастным этапам получены без контроля вероятности ошибки I рода и требуют дальнейшего изучения в специально спланированных исследованиях. Полученные данные подтверждают иммуногенность и приемлемую переносимость вакцины MenACWY-CRM197 у лиц в возрасте от 3 до 55 лет. Результаты исследования позволяют рассматривать применение вакцины для профилактики менингококковой инфекции у детей, подростков и взрослых в рамках массовой вакцинации.

Регистрация исследования: протокол GNG-DE-III-24, версия 1.0 от 15.08.2024; разрешение Минздрава России на проведение клинического исследования № 532 от 07.11.2024.

Ключевые слова: менингококковая инфекция, *Neisseria meningitidis*, менингококковая конъюгированная вакцина, MenACWY, CRM197, белок-носитель, сывороточная бактерицидная активность, сероконверсия, меньшая эффективность, иммуногенность, безопасность

Для цитирования: Намазова-Баранова Л.С., Федосеенко М.В., Эфендиева К.Е., Калюжная Т.А., Толстова С.В., Сельвян А.М., Костинов М.П., Фельдблюм И.В., Вильниц А.А., Харит С.М., Романенко В.В., Попова В.В., Чудиновских Т.И., Пак Т.Е., Гамова И.В., Алешина Л.В., Трусова О.В., Перминова О.А., Семериков В.В., Лазарева С.Г., Гарина С.В., Омарова Х.Г., Ртищев А.Ю., Козлова Е.Ю., Горелов А.В. Иммуногенность, реактогенность и безопасность менингококковой конъюгированной вакцины серогрупп A, C, W, Y на основе носителя CRM197: многоцентровое рандомизированное исследование фазы III. *Вопросы современной педиатрии*. 2026;25(4):283–300. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v25i4.3094>

Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, Marina V. Fedoseenko^{1, 2}, Kamilla E. Efendieva^{1, 2}, Tatyana A. Kalyuzhnaya^{1, 2}, Svetlana V. Tolstova¹, Arevaluis M. Sel'vyan¹, Mikhail P. Kostinov⁴, Irina V. Fel'dblyum⁵, Alla A. Vilnits^{6, 7}, Susanna M. Kharit^{6, 7}, Viktor V. Romanenko⁸, Varvara V. Popova⁹, Tatyana I. Chudinovskikh¹⁰, Tatyana E. Pak¹¹, Inna V. Gamova^{12, 13}, Lyubov V. Aleshina^{12, 13}, Olga V. Trusova¹⁴, Olga A. Perminova^{15, 16}, Vladislav V. Semerikov^{15, 16}, Svetlana G. Lazareva¹⁷, Svetlana V. Garina¹⁸, Khadizhat G. Omarova¹⁹, Aleksey Yu. Rtishchev^{2, 20}, Elena Yu. Kozlova²¹, Aleksandr V. Gorelov¹⁹

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Shenzhen MSU-BIT University, Shenzhen, China

⁴ Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

⁵ Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, Perm, Russian Federation

⁶ Federal Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russian Federation

⁷ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁸ City Clinical Hospital №7, Yekaterinburg, Russian Federation

⁹ Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russian Federation

¹⁰ Kirov State Medical University, Kirov, Russian Federation

¹¹ PeterClinic LLC, Saint Petersburg, Russian Federation

¹² Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

¹³ Center for DNA Research LLC, Saratov, Russian Federation

¹⁴ First Saint Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russian Federation

¹⁵ Perm Regional Clinical Infectious Diseases Hospital, Perm, Russian Federation

¹⁶ City Children's Polyclinic №5, Perm, Russian Federation

¹⁷ Energy of Health LLC, Saint Petersburg, Russian Federation

¹⁸ N. P. Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation

¹⁹ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation

²⁰ Morozovskaya Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

²¹ Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation

Immunogenicity, Reactogenicity, and Safety of CRM197-Conjugated Meningococcal A, C, W, Y Vaccine: Multicenter, Randomized, Phase III Trial

Background. Generalized forms of meningococcal disease caused by *Neisseria meningitidis* are characterized by rapid course and high mortality. The pathogen serogroup distribution varies between regions and changes over time, which determines the need for vaccines covering currently relevant serogroups A, C, W and Y. Licensed quadrivalent conjugate vaccines differ both in polysaccharide content and in carrier protein, which properties are considered among the factors shaping the T-dependent immune response. **Objective.** The aim of the study is to evaluate immunogenicity, reactogenicity, and safety of meningococcal conjugate vaccine MenACWY-CRM197 compared with previously licensed MenACWY-DT vaccine in healthy people aged 3–55 years. **Methods.** Multicenter, randomized, comparative, single-blind, parallel-group, phase III trial was conducted in 16 clinical centers among Russian Federation. All study participants were allocated 1:1 across three sequential age groups (I — 18–55 years, II — 11–17 years, III — 3–10 years). The transition between groups was performed after positive conclusion on vaccine safety according to interim safety data by independent data monitoring committee. Both vaccines were administered intramuscularly once at dosage of 0.5 ml. The primary endpoint was the proportion of participants achieving seroconversion based on serum bactericidal antibody (SBA) titers against meningococcal serogroups A, C, Y, and W at Visit 3 (Day 29 ± 1); non-inferiority was considered demonstrated if the lower bound of the 95% confidence interval (CI) for the difference in proportions exceeded –10%. Secondary endpoints (seroprotection at SBA titer ≥ 1:4, geometric mean titers (GMT), reverse cumulative titer distribution curves) and safety outcomes were analyzed without adjustment for comparisons multiplicity; corresponding p-values are descriptive. **Results.** A total of 240 participants were randomized (120 per group); the per-protocol population comprised 239 participants. Seroconversion by Visit 3 was achieved in at least 98.33% of participants for each of the four meningococcal serogroups in both groups; and it was achieved in all participants for serogroups C and W. The lower bounds of the 95% CI for the proportions difference for meningococcal serogroup A (0.83%; 95% CI –3.82...5.72) and serogroup Y (–0.007%; 95% CI –4.51...4.47) exceeded the non-inferiority margin confirming the study hypothesis for the primary endpoint. SBA titers increased significantly from Visit 1 to Visit 3 for all serogroups in both groups ($p < 0.001$). No differences in GMT between groups were revealed for meningococcal serogroups A, W, and Y; while the post-vaccination GMT in the investigational vaccine group was higher (306.7 vs 222.9; $p = 0.017$) for serogroup C. The studied vaccine demonstrated favorable safety profile. At least one adverse event (AE) was reported in 53.33% of participants in the investigational vaccine group and in 56.67% of the reference group ($p = 0.604$). No differences between groups were revealed in the distribution of AE by severity, causal relationship, or outcomes in the pooled population. The distribution of AE by severity differed (ratio of mild AE 86.46% vs 73.68% in the comparison group; $p = 0.033$) in the analysis by age stratum, among adolescents aged 11–17 years in the MenACWY-CRM197 vaccine group; in children aged 3–10 years, systemic reactions were reported in 20.0% and 40.0% of participants, respectively ($p = 0.051$). No serious AE related to vaccination and no fatal outcomes were reported. **Conclusion.** In terms of seroconversion frequency against all four meningococcal serogroups, the MenACWY-CRM197 vaccine was non-inferior to the reference vaccine. Safety and reactogenicity profiles in the pooled population were comparable. The superior result of the investigational vaccine for secondary endpoints (GMT against meningococcal serogroup C) and the results of reactogenicity analysis by age stratum were obtained without controlling for type I error probability and require further study in specifically designed trials. The obtained data confirms the immunogenicity and acceptable tolerability of the MenACWY-CRM197 vaccine in individuals aged from 3 to 55 years. The study results allow us to consider using this vaccine for meningococcal infection prevention in children, adolescents, and adults as part of mass vaccination.

Trial registration: protocol GNG-DE-III-24, version 1.0, August 15, 2024; clinical trial authorization by the Ministry of Health of Russian Federation No.532, November 07, 2024.

Keywords: meningococcal disease, *Neisseria meningitidis*, meningococcal conjugate vaccine, MenACWY, CRM197, carrier protein, serum bactericidal activity, seroconversion, non-inferiority, immunogenicity, safety

For citation: Namazova-Baranova Leyla S., Fedoseenko Marina V., Efendieva Kamilla E., Kalyuzhnaya Tatyana A., Tolstova Svetlana V., Sel'vyan Arealuis M., Kostinov Mikhail P., Fel'dbyum Irina V., Vilnits Alla A., Kharit Susanna M., Romanenko Viktor V., Popova Varvara V., Chudinovskikh Tatyana I., Pak Tatyana E., Gamova Inna V., Aleshina Lyubov V., Trusova Olga V., Perminova Olga A., Semerikov Vladislav V., Lazareva Svetlana G., Garina Svetlana V., Omarova Khadizhat G., Rtishchev Aleksey Yu., Kozlova Elena Yu., Gorelov Aleksandr V. Immunogenicity, Reactogenicity, and Safety of CRM197-Conjugated Meningococcal A, C, W, Y Vaccine: Multicenter, Randomized, Phase III Trial. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2026;25(4):283–300. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v25i4.3094>

ОБОСНОВАНИЕ

Генерализованные формы менингококковой инфекции (ГФМИ), вызываемые *Neisseria meningitidis*, остаются одним из наиболее тяжелых проявлений бактериальных антропонозных инфекций. Несмотря на сравнительно невысокий уровень заболеваемости, ГФМИ характеризуются молниеносным развитием менингита, менингококкемии или их сочетания, а время, доступное для эффективного лечебного вмешательства,

исчисляется часами. Даже при своевременном и адекватном назначении антибактериальной терапии летальность достигает 10–15%, а от 20 до 40% выживших пациентов имеют стойкие последствия перенесенной инфекции — от нейросенсорной тугоухости и неврологического дефицита до ампутаций и рубцовых изменений кожи. Долговременные последствия могут реализоваться в нарушения когнитивных функций вплоть до тяжелых форм, что значительно усиливает социальное и общест-

венное бремя заболевания [1–4]. Хотя заболеваемость наиболее высока среди младенцев и детей младшего возраста (до 4 лет), второй эпидемиологический пик приходится на подростков и молодых людей (15–24 года), которые являются основными носителями *N. meningitidis*, а третий возрастной подъем заболеваемости регистрируется в когорте пожилых людей [5].

Из двенадцати известных серогрупп менингококка основной груз инвазивного заболевания приходится на шесть — А, В, С, W, X и Y, при этом их относительный вклад различается между регионами и меняется с течением времени. По данным Европейского центра по профилактике и контролю заболеваний (European Centre for Disease Prevention and Control; ECDC), в странах Европейского союза в 2023 г. отмечено повышение заболеваемости ГФМИ, среди случаев с установленной серогруппой заметную долю составили менингококки группы Y и W. При этом в 2022 г. в молодежной когорте 15–24 лет преобладающими серогруппами *N. meningitidis*, вызывающими заболевание, были В (68%), Y (15%), W (7%) и С (4%) [5]. В США подъем заболеваемости последних лет также был в значительной степени обусловлен серогруппой Y [2, 6, 7]. Самостоятельное значение сохраняют завозные случаи, связанные с массовыми мероприятиями и междугородными поездками; классическим примером служит вспышка инфекции, вызванной серогруппой W, во время хаджа 2000 г. [8, 9].

По данным государственного доклада Роспотребнадзора, в 2025 г. в стране отмечался очередной циклический подъем заболеваемости ГФМИ с пиком в апреле 2025 г.; по итогам года показатель составил 1,26 на 100 тыс. населения, превысив уровень 2024 г. (0,47 на 100 тыс.) в 2,7 раза и среднемноголетний уровень — в 2,5 раза. При сопоставлении серогрупповой характеристики штаммов менингококка, выделенных от больных ГФМИ, за 2022–2024 гг. отмечались снижение частоты выявления штаммов серогруппы А и рост частоты выявления штаммов серогруппы W. Однако в 2025 г. серогруппа А вновь заняла лидирующую позицию в этиологической структуре возбудителей ГФМИ, что было связано с заболеваемостью среди иностранных граждан, не имеющих иммунитета к циркулирующим на территории Российской Федерации штаммам этой серогруппы: на трудовых мигрантов пришлось около 36% всех случаев ГФМИ, а у заболевших мигрантов в 80% случаев выявлялся менингококк серогруппы А. При этом доля положительных находок штаммов серогруппы W тенденции к снижению не имела [10]. Таким образом, в отличие от преимущественно Y/W-обусловленного подъема заболеваемости в Европе и США, в Российской Федерации эпидемиологическую значимость одновременно сохраняют серогруппы А и W. Это обосновывает потребность в применении профилактических вакцин именно в четырехвалентном составе, охватывающем серогруппы А, С, W и Y.

При этом предпочтение отдается конъюгированным вакцинам, которые, в отличие от полисахаридных, индуцируют Т-зависимый иммунный ответ, формируют иммунологическую память и эффективны в группе младенцев раннего возраста. Дополнительное преимущество конъюгированных полисахаридов в составе вакцин заключается в способности влиять на носительство менингококка, которое имеет важное патогенетическое значение для передачи и распространения возбудителя инфекции. Результаты ряда клинических исследований менингококковых конъюгированных вакцин продемонстрировали снижение уровня носительства менингококка среди привитых, что особенно важно для

подростков и молодых взрослых, играющих ключевую роль в передаче *N. meningitidis*, формирование коллективного иммунитета [11, 12].

Мировой опыт последних полутора десятилетий показал, что рутинная вакцинация с применением конъюгированных вакцин способна не только снижать заболеваемость, но и ликвидировать эпидемические очаги менингококковой инфекции. Так произошло после внедрения в 2010 г. моновалентной конъюгированной вакцины против серогруппы А, в результате чего вызванные этой серогруппой эпидемии в странах африканского «менингитного пояса» прекратились [13]. Следующим шагом стал переход к широкому использованию поливалентных менингококковых вакцин. В странах с высоким уровнем дохода менингококковые конъюгированные вакцины для профилактики ГФМИ, вызванных серогруппами ACWY (MenACWY), включены в национальные календари преимущественно для подростков и лиц из групп риска, что обусловлено ролью этой возрастной группы в поддержании носительства менингококка [3, 12]. Общее направление национальных программ, таким образом, состоит в переходе от полисахаридных вакцин к конъюгированным и от препаратов узкого охвата к вакцинам с оптимальным серогрупповым спектром [1].

Зарегистрированные MenACWY-конъюгаты не идентичны по составу: они различаются количеством полисахарида каждой серогруппы в дозе вакцины и белком-носителем. В качестве носителей применяются дифтерийный анатоксин, столбнячный анатоксин и CRM197 — нетоксичный мутантный вариант дифтерийного токсина [14, 15]. Различие между CRM197 и анатоксинами состоит в способе детоксикации: анатоксины получают обработкой формальдегидом, который модифицирует остатки лизина, аргинина, тирозина и гистидина и формирует внутри- и межмолекулярные сшивки, изменяя конформацию белка и доступность части эпитопов [16]. Нетоксичность CRM197 обусловлена точечной мутацией в гене токсина, вследствие чего химическая детоксикация не требуется. Различия белков-конъюгатов определяются особенностями процесса конъюгации полисахаридного антигена, что, вероятно, оказывает влияние на однородность конечного конъюгата, процесс сохранения Т-хелперных эпитопов, при этом о клиническом значении разной эффективности белков-носителей до сих пор ведутся научные дискуссии [17–19].

Поскольку ГФМИ относятся к редким, но крайне тяжелым заболеваниям, проведение исследований с клиническими конечными точками для регистрационных целей затруднено. Поэтому в программах разработки MenACWY-вакцин опираются на суррогатные иммунологические критерии: титр сывороточных бактерицидных антител (СБА), долю лиц с серопротективными значениями, частоту сероконверсии и средние геометрические титры (СГТ) антител [20, 21]. Такой подход использован в исследованиях фазы III вакцин MenACWY-CRM и MenACYW-TT, в которых оценивали иммуногенность, меньшую иммунологическую эффективность по сравнению с референтными препаратами и профиль безопасности [20, 22, 23]. В Российской Федерации иммунопрофилактика менингококковой инфекции регламентируется действующими санитарными правилами и порядком проведения профилактических прививок [24, 25].

Для исследуемой вакцины ранее были опубликованы результаты клинических исследований фаз I и III, выполненных за рубежом с участием более 2500 детей в возрасте от 3 мес до 6 лет [26, 27]. В Китае она зарегистрирована в декабре 2021 г. под наименованием

Menhycia как первая в стране четырехвалентная менингококковая конъюгированная вакцина, разрешенная к применению с 3 мес жизни. В исследовании у детей в возрасте 3 мес общая частота нежелательных реакций на исследуемую вакцину была ниже, чем на препарат сравнения (21,90% против 32,04%; $p < 0,001$), в том числе за счет системных реакций (19,52% против 27,69%; $p < 0,001$) [28]; ревакцинация в возрасте 12 мес переносилась удовлетворительно, иммунный ответ сохранялся к 18 мес [29]. В Российской Федерации препарат будет зарегистрирован под торговым наименованием Ментетра в сентябре 2026 г. и локализован по полному циклу производства на площадке ООО «НПО Петровакс Фарм» в Московской области. Данные о применении препарата у подростков и взрослых, а также данные, полученные в российской популяции, до настоящего времени отсутствовали.

Цель исследования

Изучить иммуногенность, реактогенность и безопасность менингококковой конъюгированной вакцины MenACWY-CRM197 в сравнении с аналогичными показателями вакцины MenACWY-DT у здоровых лиц в возрасте 3–55 лет.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено многоцентровое рандомизированное простое слепое клиническое исследование наименьшей эффективности фазы III в параллельных группах с активным контролем. Исследование состояло из трех последовательных этапов: I этап — включение в исследование лиц в возрасте 18–55 лет, II этап — 11–17 лет, III этап — 3–10 лет (рис. 1). Переход от этапа I к этапу II выполня-

ли после положительного заключения по безопасности независимого комитета по мониторингу данных (НКМД) 28-суточных данных иммуногенности, реактогенности и безопасности у взрослых; переход от этапа II к этапу III — после рассмотрения 7-суточных данных реактогенности и безопасности у подростков.

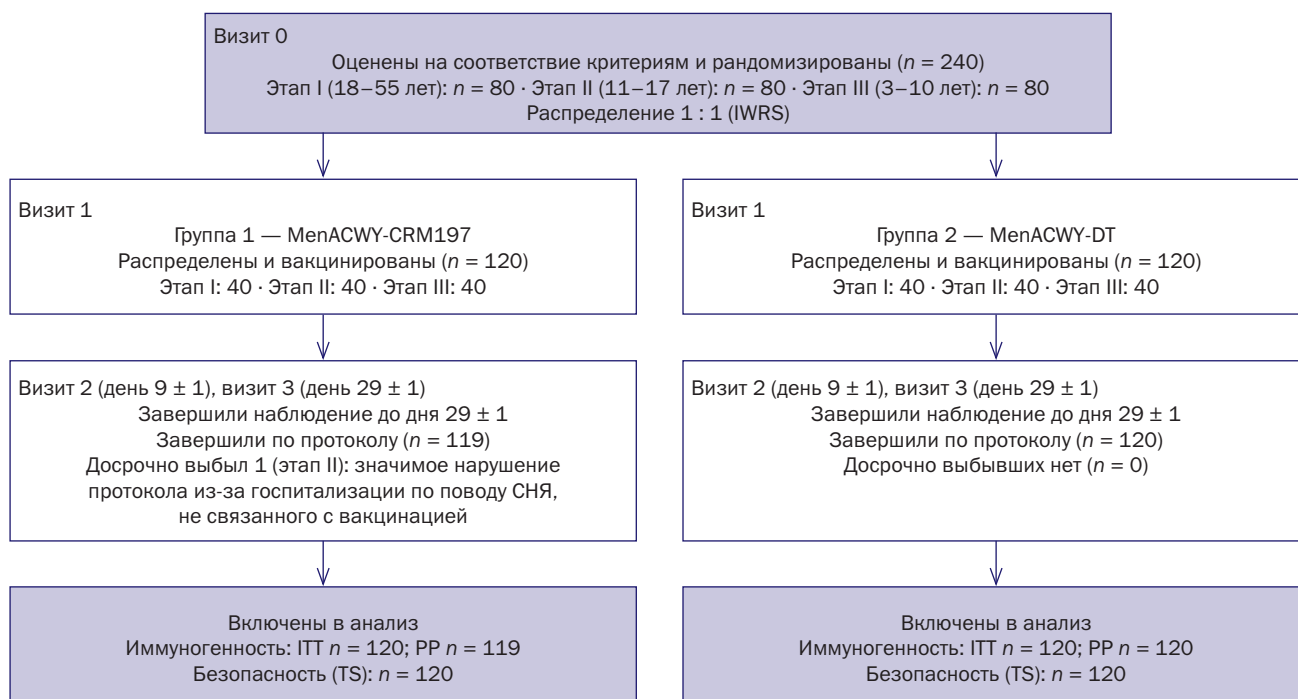
В рамках каждого этапа были предусмотрены следующие визиты. Первое посещение исследовательского центра (визит 0) заключалось в информировании пациентов или законных представителей детей о клиническом исследовании с последующим принятием решения об участии и скринингом, который мог занимать не более 5 сут, или в этот же день участник мог перейти к следующему визиту. Визит 1 включал распределение участника в группу исследования путем случайной рандомизации, взятие образца крови, проведение вакцинации и наблюдение за участником в раннем поствакцинальном периоде 30 ± 5 мин и через 6–8 ч (путем телефонного контакта). Визит 2 предусматривал посещение на 9 ± 1 день после вакцинации и оценку реактогенности и безопасности. Визит 3 являлся завершающим на 29 ± 1 день после вакцинации, на котором проводилось взятие образцов крови для определения иммуногенности и оценивались реактогенность и безопасность вакцины. Длительность участия пациента в исследовании не превышала 35 дней.

Условия проведения

Исследование выполнено в 16 клинических центрах (университетские клиники, научно-исследовательские институты, городские детские поликлиники и частные медицинские организации) — все на территории Российской Федерации. Среди исследовательских центров были отдел разработки научных подходов к иммунизации пациентов с отклонениями в состоянии здоровья

Рис. 1. Формирование выборки исследования

Fig. 1. Study sample formation



Примечание. IWRS — Interactive Web Response System (интерактивная система рандомизации); СНЯ — серьезные нежелательные явления; ITT — intention-to-treat (намерение лечиться); PP — per protocol (популяция по протоколу), TS — treated set (популяция безопасности).

Note. IWRS — Interactive Web Response System; SAE (CHЯ) — severe adverse events; ITT — intention-to-treat; PP — per protocol, TS — treated set.

и хроническими болезнями НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского (г. Москва); кафедра эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования на базе Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова (г. Москва); Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (г. Москва); Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы (г. Москва); Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней (г. Санкт-Петербург); Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева Минздрава России (г. Санкт-Петербург); Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России (г. Пермь); Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России (г. Смоленск); Кировский государственный медицинский университет Минздрава России (г. Киров); Центральная городская больница № 7 г. Екатеринбурга (г. Екатеринбург); ООО «ПитерКлиника» (г. Санкт-Петербург); ООО «Центр ДНК исследований» (г. Саратов); Детская городская поликлиника № 44 (г. Санкт-Петербург); Городская детская клиническая поликлиника № 5 (г. Пермь); ООО «Энергия здоровья» (г. Санкт-Петербург); Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва (г. Саранск). Перечень исследовательских центров и число включенных участников в каждом центре приводятся в приложении 1.

Включение первого участника состоялось 11.02.2025, последний участник завершил исследование 28.10.2025.

Критерии соответствия

Критерии включения. В исследование включали практически здоровых лиц обоих полов в возрасте 3–55 лет включительно без противопоказаний к вакцинации, подписавших информированное согласие, с отрицательным экспресс-тестом на антиген SARS-CoV-2 на скрининге, отрицательным тестом на беременность у женщин, достигших половозрелости и способных к деторождению, и готовностью соблюдать график визитов и вести дневник наблюдения. Информированное согласие оформляли с учетом возраста участника: взрослые 18–55 лет подписывали информационный листок добровольца (ИЛД); подростки 15–17 лет — ИЛД совместно с родителем / законным представителем, дополнительно родитель подписывал информационный листок родителя (ИЛР); дети 7–14 лет давали согласие в произвольной форме, ИЛД и ИЛР подписывал родитель / законный представитель; за детей 3–6 лет ИЛР подписывал родитель / законный представитель.

Критерии не включения: гиперчувствительность к компонентам вакцин; тяжелые системные реакции на любые вакцины в анамнезе; невозможность выполнения пациенту внутримышечных инъекций, в том числе по причине изменений кожи в области дельтовидной мышцы; острые заболевания или обострение хронических заболеваний менее чем за 14 дней до скрининга; температура тела $\geq 37,0$ °C при визитах 0 и 1; клинически значимые хронические и иммунодефицитные состояния; менингококковая инфекция в анамнезе; контакт с подтвержденным случаем инфекции *N. meningitidis* менее чем за 2 мес до скрининга; применение менингококковой моно- или поливалентной вакцины в анамнезе; вакцинация против гриппа в течение 14 дней до скри-

нинга, других вакцин — в течение 30 дней до скрининга; судорожный синдром, прогрессирующее неврологическое заболевание, синдром Гийена – Барре и психические заболевания в анамнезе; применение запрещенной сопутствующей терапии и вакцинация в установленные протоколом сроки; хирургические вмешательства менее чем за 3 мес до скрининга; участие в другом клиническом исследовании менее чем за 30 дней до скрининга. Кроме того, в ходе исследования не разрешалась вакцинация любой вакциной, за исключением исследуемой и препарата сравнения.

Критерии исключения: отказ законных представителей ребенка от продолжения участия в исследовании или невозможность продолжать участие в исследовании по причине переезда или других обстоятельств.

Медицинские вмешательства

Исследуемым препаратом была менингококковая конъюгированная вакцина MenACWY-CRM197 (Ментетра, ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия), содержащая капсульные полисахариды *N. meningitidis* серогрупп A, C, W и Y, конъюгированные с нетоксичным белком-носителем CRM197 [14, 15]. Одна доза (0,5 мл) содержит по 10 мкг полисахарида серогрупп A и C и по 5 мкг полисахарида серогрупп W и Y; препарат выпускается в виде лиофилизата (серогруппы A и C) в комплекте с раствором (серогруппы W и Y). Препаратом сравнения служила вакцина MenACWY-DT (Менактра, Sanofi Pasteur Inc., США) — менингококковая полисахаридная вакцина серогрупп A, C, W и Y, конъюгированная с дифтерийным анатоксином и содержащая по 4 мкг полисахарида каждой серогруппы менингококка. Далее по тексту препараты обозначены как MenACWY-CRM197 и MenACWY-DT.

В обеих группах однократную дозу 0,5 мл вводили внутримышечно в область дельтовидной мышцы. После введения участники находились под наблюдением 30 ± 5 мин. Рандомизацию в соотношении 1 : 1 проводили с использованием интерактивной системы рандомизации (Interactive Web Response System; IWRS), встроенной в электронную индивидуальную регистрационную карту (э-ИРК); последовательность распределения генерировалась централизованно и оставалась скрытой от исследователя до момента включения участника.

Исходы исследования

Основной исход исследования

Первичной конечной точкой служила доля участников с сероконверсией к визиту 3 (день 29 ± 1) по титрам СБА в реакции сывороточной бактерицидной активности к каждой из серогрупп менингококка A, C, W и Y. Сероконверсию определяли отдельно для каждой серогруппы менингококка как достижение титра СБА $\geq 1 : 8$ при исходном титре $< 1 : 4$ либо как не менее чем 4-кратное повышение титра при исходном значении $\geq 1 : 4$.

Дополнительные исходы исследования

Вторичные конечные точки включали: (1) долю участников с серопротекцией (титр СБА $\geq 1 : 4$) к визиту 3 для каждой серогруппы; (2) СГТ СБА к серогруппам A, C, W и Y при визитах 1 и 3 и динамику их изменения; (3) распределение индивидуальных титров СБА, представленное обратными кумулятивными кривыми.

Для оценки иммуногенности использовались образцы крови, полученные до вакцинации (визит 1) и на 29 ± 1 сут после вакцинации (визит 3). Исследования параметров иммуногенности проведены в аккредитован-

ной испытательной лаборатории НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова (г. Москва).

Функциональную активность антител к капсульным полисахаридам менингококка серогрупп А, С, W и Y определяли в реакции сывороточной бактерицидной активности с кроличьим комплементом по валидированной методике (отчет о валидации методики 022-SBA-03) с использованием референсных штаммов *N. meningitidis* серогрупп А, С, W и Y из коллекции лаборатории. Двукратные серийные разведения инаktivированных сывороток инкубировали с бактериальной взвесью и кроличьим комплементом в 96-луночных планшетах, после чего вносили агаровое покрытие и учитывали число выросших колоний после инкубации при 37 °C при 5% CO₂. За титр СБА принимали величину, обратную наибольшему разведению сыворотки, обеспечивающему гибель $\geq 50\%$ бактериальных клеток по сравнению со средним значением в контрольных лунках с комплементом. Персонал лаборатории оставался ослепленным в отношении групп распределения.

Показатели безопасности

Анализировали показатели реактогенности (местные и системные реакции в течение 7 дней после вакцинации) и безопасности вакцины (частота и структура нежелательных явлений (НЯ), серьезных НЯ (СНЯ), их тяжесть, причинно-следственная связь с вакцинацией и исходы).

Реактогенность оценивали в течение 7 сут после вакцинации, включая день введения при визите 1 и визите 2, по данным дневника наблюдения участника и телефонных контактов. Безопасность оценивали в течение всего периода наблюдения по общему числу НЯ, их тяжести, причинно-следственной связи с вакцинацией,

исходам, доле СНЯ и доле участников хотя бы с одним НЯ. Кодирование НЯ выполняли с использованием словаря MedDRA версии 28.1.

При оценке степени тяжести реакций реактогенности учитывались местные реакции: боль, покраснение, отек; системные: лихорадка (по данным измерения температуры тела в подмышечной впадине), желудочно-кишечные симптомы (боль в животе, тошнота, рвота или диарея), головная боль, сонливость, раздражительность, снижение аппетита, артралгия. Градация НЯ по степеням тяжести проводилась в соответствии со следующим алгоритмом (табл. 1).

Для оценки степени тяжести других НЯ использовалась следующая классификация: *легкая* — НЯ легко переносится субъектом, причиняет минимальные неудобства и не оказывает влияния на повседневную деятельность; *средняя* — НЯ причиняет субъекту дискомфорт, мешающий повседневной деятельности; *тяжелая* — НЯ препятствует нормальной повседневной деятельности субъекта.

Размер выборки

Исследование планировали как исследование наименьшей эффективности. Расчет исходил из ожидаемой доли участников с сероконверсией около 90% для каждой из серогрупп (А, С, W и Y) в обеих группах, границы наименьшей эффективности 10% и мощности 80%; расчет выполняли в программе PASS 11 (NCSS LLC, США). Для статистического анализа требовалось не менее 224 участников (по 112 в группе); с учетом возможного досрочного выбывания было запланировано не менее 240 рандомизированных участников (по 80 на каждом этапе в соотношении 40 : 40). Расчет мощности исследования выполнен только для первичной конечной точки.

Таблица 1. Местные и системные реакции, используемые при оценке реактогенности вакцины
Table 1. Local and systemic reactions used in the assessment of vaccine reactogenicity

Местные реакции	Легкая	Средняя	Тяжелая
Боль в месте инъекции	Легко переносится и не влияет на повседневную активность	Боль при движении руки, мешающая повседневной деятельности	Боль в покое, значительно снижающая повседневную активность
Покраснение в месте инъекции	> 2 мм и $\leq$ 20 мм в диаметре	> 20 и $\leq$ 50 мм в диаметре	> 50 мм в диаметре
Отек в месте инъекции	> 2 мм и $\leq$ 20 мм в диаметре	> 20 и $\leq$ 50 мм в диаметре	> 50 мм в диаметре
Системные реакции	Легкая	Средняя	Тяжелая
Лихорадка (по результатам измерения температуры тела в подмышечной впадине)	> 37,0 °C до $\leq$ 38,5 °C	> 38,5 °C до $\leq$ 39,5 °C	> 39,5 °C
Тошнота	Не влияет на повседневную активность или 1–2 случая за 24 ч	Мешает повседневной деятельности или > 2 случаев за 24 ч	Значительно снижает повседневную активность
Рвота	Не влияет на повседневную активность или 1–2 случая за 24 ч	Мешает повседневной деятельности или > 2 случаев за 24 ч	Значительно снижает повседневную активность или требует внутривенной гидратации
Диарея	2–3 случая жидкого стула за 24 ч	4–5 случаев жидкого стула за 24 ч	$\geq$ 6 случаев жидкого стула за 24 ч
Боль в животе	Легко переносится и не влияет на повседневную активность	Причиняет дискомфорт, мешающий повседневной деятельности	Значительно снижает повседневную активность
Головная боль			
Сонливость			
Раздражительность			
Снижение аппетита			
Артралгия			

Рандомизация

Генерация последовательности

Рандомизация субъектов осуществлялась посредством интерактивной online-системы рандомизации IWRS, встроенной в э-ИРК.

Последовательность случайного распределения сформирована менеджером по управлению данными контрактной исследовательской организации до включения первого участника с помощью программы WinPepi 11.65 (модуль ETCETERA 3.26). Для каждого возрастного этапа формировали отдельный независимый список, чем обеспечивалась стратификация распределения по возрастным группам. Внутри каждого списка применяли сбалансированную рандомизацию (balanced randomization) в соотношении 1 : 1 при равной вероятности отнесения участника к каждой из двух групп, что обеспечивало равную численность групп на каждом этапе (по 40 участников). Блокирование не применяли. Рандомизационные номера имели сквозную нумерацию с 001 по 240 (I этап — 001–080, II этап — 081–160, III этап — 161–240). Порядок формирования последовательности, включая протоколы генерации, зафиксирован в отдельном документе, утвержденном до начала набора участников.

Механизм случайного распределения

Реализацию последовательности случайного распределения обеспечивала централизованная IWRS, встроенная в э-ИРК. Сформированные списки загружали в систему до начала набора участников; в исследовательские центры они не передавались. Рандомизационный номер и соответствующее ему назначение присваивались системой автоматически в момент обращения — после подтверждения соответствия участника критериям включения и отсутствия у него критериев не включения — и лишь после этого становились известны врачу-исследователю. Такой порядок исключал возможность предвидеть очередное назначение или повлиять на распределение конкретного участника. При досрочном прекращении участия рандомизационный номер повторно не использовали.

Реализация

Последовательность случайного распределения генерировал менеджер по управлению данными контрактной исследовательской организации, не участвовавший в наборе участников и не имевший контакта с ними. Набор участников и их распределение по группам осуществляли врачи-исследователи исследовательских центров, выполнявшие процедуру рандомизации в системе IWRS. Доступа к рандомизационному списку персонал исследовательских центров не имел: список хранился в режиме ограниченного доступа, а взаимодействие с системой ограничивалось запросом на рандомизацию, результатом которого было наименование препарата для конкретного участника. Таким образом, последовательность распределения оставалась недоступной исследователю персоналу на всем протяжении исследования.

Ослепление

Ослепление участника обеспечивалось на всех этапах; персонал лаборатории, выполнявший серологические исследования, также оставался ослепленным в отношении групп распределения. Полное двойное ослепление не применялось, поскольку сравниваемые препараты различаются лекарственной формой (лиофилизат с растворителем и раствор для внутримышечного введения), что делает невозможным ослепление персонала, выполняющего подготовку и введение вакцины.

Ослеплению подлежали и участники исследования, поэтому персонал аналитической лаборатории: сотрудники, выполнявшие определение титров СБА, не располагали сведениями о групповой принадлежности образцов до завершения всех аналитических циклов и фиксации результатов. Биостатистик и медицинский писатель не участвовали в наборе участников, сборе и мониторинге данных и не имели контакта с участниками исследования, что соответствовало принципу разделения функций и снижало риск систематической ошибки.

Ослепление участника достигалось следующими мерами: в информационном листке указывали на возможность получения как исследуемой вакцины, так и вакцины сравнения без раскрытия конкретного назначения; подготовку препарата к введению выполнял член исследовательской команды с делегированной обязанностью вне поля зрения участника; персонал исследовательских центров был проинструктирован не обсуждать с участником сведения, позволяющие судить о группе распределения. Сравнимые препараты вводили одним путем (внутримышечно в область дельтовидной мышцы) и в одинаковом объеме (0,5 мл).

Статистические методы

Анализ выполняли в программах Statistica 13 (TIBCO Software Inc., США) и R 4.5.1 (R Foundation for Statistical Computing, Австрия). Статистическую обработку проводил биостатистик, не участвовавший в ведении субъектов.

Описательные статистики включали абсолютные и относительные частоты, среднее, стандартное отклонение, медиану, интерквартильный размах, минимум, максимум и 95% доверительный интервал (ДИ). Нормальность распределения оценивали критерием Шапиро – Уилка. Для сравнения количественных исходных характеристик применяли критерий Манна – Уитни, для качественных — критерий χ^2 . Первичную конечную точку анализировали двусторонним точным критерием Фишера; разность долей и ее 95% ДИ рассчитывали методом Ньюкомба – Уилсона. Неменьшую эффективность считали доказанной, если нижняя граница 95% ДИ разности долей между исследуемой вакциной и вакциной сравнения была выше –10% [30]. Показатели серопротекции анализировали аналогично.

Анализ иммуногенности выполняли в соответствии с протоколом (per protocol; PP) — в популяции, включавшей всех привитых участников, явившихся на предусмотренные визиты в установленные временные окна и не имевших значимых нарушений протокола. Дополнительный анализ иммуногенности выполняли в полной популяции исследования, включавшей всех рандомизированных и привитых участников, — для проверки устойчивости выводов. Оценку реактогенности и безопасности выполняли в популяции безопасности (treated set; TS), включавшей всех участников, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата или препарата сравнения.

Титры СБА после $\log_{10}$ -преобразования сравнивали двухфакторным дисперсионным анализом с факторами «препарат» и «визит» и оценкой их взаимодействия; фактор «визит» и взаимодействие «препарат $\times$ визит» использовали для описания динамики накопления титров. Сравнительный анализ частотных показателей безопасности проводили точным критерием Фишера либо критерием χ^2 . Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$ (двусторонний уровень значимости). Поправка на множественность сравнений при анализе вторичных конечных точек, показателей безопасности и при ана-

лизе по возрастным этапам не применялась, поэтому соответствующие *p*-значения следует интерпретировать как описательные.

Пропущенные значения основных иммуногенных конечных точек восстанавливали методом переноса последнего доступного наблюдения (LOCF).

Дизайн исследования предусматривал возрастную стратификацию, поэтому анализ иммуногенности, реактогенности и безопасности выполняли как в объединенной популяции, так и в трех возрастных группах (18–55, 11–17 и 3–10 лет).

Заранее определенными планом статистического анализа являлись оценка первичной конечной точки отдельно по трем возрастным стратам (3–10, 11–17 и 18–55 лет), а также анализ чувствительности, предусматривавший наряду с основным анализом в популяции PP дополнительный анализ иммуногенности в полной популяции. Расчеты вторичных конечных точек и показателей безопасности в разрезе возрастных страт выполнены дополнительно, после получения данных, с применением методологии, заложенной планом статистического анализа для объединенной популяции; такие анализы носили апостериорный (*post hoc*) характер, и их результаты рассматривали как поисковые.

Этическая экспертиза

Исследование проводили в соответствии с Правилами надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, ГОСТ Р 52379-2005 и Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации в редакции 2024 г. Разрешение на проведение клинического исследования выдано Министерством

здравоохранения Российской Федерации (№ 532 от 07.11.2024). Исследование одобрено Советом по этике при Министерстве здравоохранения Российской Федерации (протокол № 371 от 29.10.2024), а также Локальными этическими комитетами исследовательских центров (Приложение 2). Письменное информированное добровольное согласие на участие в интервенционном исследовании получено у всех взрослых участников (18–55 лет), у законных представителей детей, а также детей в возрасте 15–17 лет и 7–14 лет (у последних в произвольной форме). В случае детей в возрасте 3–6 лет согласие получали только у законных представителей ребенка.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Скринированы и рандомизированы 240 участников, по 80 на каждом из трех возрастных этапов. Исследование в соответствии с протоколом завершили 239 участников: 119 в группе MenACWY-CRM197 и 120 в группе MenACWY-DT. Из PP-популяции был исключен один подросток II этапа, госпитализированный по поводу СНЯ («открытая травма глазного яблока»), не связанного с вакцинацией: он не смог осуществить визит в предусмотренное протоколом временное окно, что было расценено как значимое нарушение протокола. Схема потока участников представлена на рис. 1.

Исходная характеристика групп исследования

Исходные демографические и антропометрические характеристики участников представлены отдельно по группам в рамках каждого возрастного этапа (табл. 2).

Таблица 2. Исходные характеристики участников по группам в рамках каждого этапа исследования

Table 2. Baseline characteristics of participants by group within every study stage

Показатель	I этап (18–55 лет)			II этап (11–17 лет)			III этап (3–10 лет)		
	Группа 1 MenACWY- CRM197 (<i>n</i> = 40)	Группа 2 MenACWY- DT (<i>n</i> = 40)	Различия между группами*	Группа 1 MenACWY- CRM197 (<i>n</i> = 40)	Группа 2 MenACWY- DT (<i>n</i> = 40)	Различия между группами*	Группа 1 MenACWY- CRM197 (<i>n</i> = 40)	Группа 2 MenACWY- DT (<i>n</i> = 40)	Различия между группами*
Рандомизировано, <i>n</i>	40	40	–	40	40	–	40	40	–
PP-популяция, <i>n</i>	40	40	–	39	40	–	40	40	–
Возраст, лет (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	34,65 (10,43)	39,48 (12,32)	нет <i>p</i> = 0,0593	14,33 (1,90)	14,30 (1,96)	нет <i>p</i> = 0,9578	6,83 (2,50)	6,43 (1,99)	нет <i>p</i> = 0,3838
Возраст, диапазон, лет	18–55	18–55	–	11–17	11–17	–	3–10	3–10	–
Масса тела, кг (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	74,19 (13,63)	72,18 (12,40)	нет <i>p</i> = 0,5348	56,65 (11,08)	54,13 (14,97)	нет <i>p</i> = 0,2942	24,74 (7,56)	23,75 (7,19)	нет <i>p</i> = 0,4854
Рост, см (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	172,53 (7,97)	171,38 (7,55)	нет <i>p</i> = 0,3632	164,58 (10,32)	164,67 (12,60)	нет <i>p</i> = 0,7110	123,28 (17,26)	119,79 (15,19)	нет <i>p</i> = 0,2404
ИМТ, кг/м ² (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	24,78 (3,33)	24,53 (3,65)	нет <i>p</i> = 0,7655	20,83 (2,96)	19,58 (3,14)	нет <i>p</i> = 0,0799	15,87 (1,31)	16,30 (2,41)	нет <i>p</i> = 0,5160
Женский пол, <i>n</i> (%)	19 (48)	26 (65)	нет <i>p</i> = 0,1147	22 (55)	15 (38)	нет <i>p</i> = 0,1165	25 (62)	23 (57)	нет <i>p</i> = 0,6481
Мужской пол, <i>n</i> (%)	21 (52)	14 (35)		18 (45)	25 (62)		15 (38)	17 (43)	

Примечание. Группа 1 — MenACWY-CRM197 (исследуемая вакцина), группа 2 — MenACWY-DT (вакцина сравнения). *M* ± *SD* — среднее ± стандартное отклонение; PP — *per protocol* (популяция по протоколу); ИМТ — индекс массы тела. <*> — межгрупповое сравнение в рамках каждого этапа: количественные показатели — критерий Манна – Уитни, распределение по полу — критерий χ^2 ; «нет» — статистически значимых различий между группами не выявлено (*p* > 0,05); «–» — сравнение не проводилось. На II этапе один подросток группы 1 исключен из PP-популяции в связи с нарушением протокола.

Note. Group 1 — MenACWY-CRM197 (investigational vaccine), Group 2 — MenACWY-DT (reference vaccine). *M* ± *SD* — mean ± standard deviation; PP — *per protocol*; BMI (IMT) — body mass index. <*> — comparison between groups within each stage: quantitative variables — Mann–Whitney U test, gender distribution — χ^2 test; “no” — no statistically significant differences between groups were revealed (*p* > 0.05); “–” — comparison was not performed. In Stage II, one adolescent from Group 1 was excluded from the PP population due to protocol violation.

Ни на одном из этапов статистически значимых межгрупповых различий по возрасту, массе тела, росту, индексу массы тела и распределению по полу выявлено не было ($p > 0,05$); данные получены из отчета о клиническом исследовании GNG-DE-III-24.

Основные результаты исследования

Первичная конечная точка была достигнута для каждой из четырех серогрупп менингококка. Для серогруппы А и серогруппы У сероконверсия в группе исследуемой вакцины составила более 99%. Для серогрупп С и W сероконверсия достигнута у всех участников обеих групп, в связи с чем межгрупповое сравнение и расчет 95% ДИ не проводились (табл. 3). Нижние границы 95% ДИ разности долей для серогрупп А и У превышали установленную границу наименьшей эффективности (–10%), что позволило считать гипотезу наименьшей эффективности доказанной. Аналогичные результаты получены в полной популяции исследования.

Дополнительные результаты исследования

Профиль серопротекции к визиту 3 воспроизводил результаты по первичной конечной точке: для серогрупп С и W серопротекция достигнута у всех участников обеих групп, для серогрупп А и У статистически значимых межгрупповых различий не выявлено (табл. 4). Исходные титры СБА в обеих группах были низкими: медиана до вакцинации по всем серогруппам составляла $< 1 : 4$. К визиту 3 в обеих группах отмечено значимое повы-

шение титров по всем четырем серогруппам ($p < 0,001$). Медианы поствакцинальных титров составили $1 : 512$ по серогруппам А, W и У в обеих группах; по серогруппе С — $1 : 512$ (Q_1-Q_3 256–512) в группе MenACWY-CRM197 и $1 : 256$ (Q_1-Q_3 128–512) в группе MenACWY-DT.

Межгрупповое сравнение СГТ для серогрупп менингококка А, W и У статистически значимых различий не выявило ($p = 0,174$, $p = 0,199$ и $p = 0,625$ соответственно) (рис. 2). Для серогруппы С межгрупповое различие СГТ было статистически значимым ($p = 0,017$), что отражает более выраженное нарастание титров в группе MenACWY-CRM197. Различия иллюстрируют обратные кумулятивные кривые распределения титров СБА к серогруппе С (рис. 3). Сводные данные по титрам приведены в табл. 5. Указанные сравнения относятся к вторичным конечным точкам, выполнены без поправки на множественность и приводятся как описательные.

В рамках анализа чувствительности провели оценку иммуногенности при порогах титров СБА $\geq 1 : 8$ и $\geq 1 : 16$. Показатели сероконверсии и серопротекции при пороге $\geq 1 : 8$ оказались идентичны исходным, при $\geq 1 : 16$ не ниже 97,48% в группе MenACWY-CRM197 и 95,83% в группе MenACWY-DT при сохранении не меньшей эффективности, что подтвердило устойчивость полученных результатов.

Реактогенность и безопасность

В объединенной популяции всех трех этапов межгрупповых различий ни по одному из основных показателей безопасности выявлено не было (табл. 6). Хотя бы одно

Таблица 3. Доля участников с сероконверсией по серогруппам *N. meningitidis* А, С, У и W к визиту 3 (популяция PP)

Table 3. Proportion of participants with seroconversion by *N. meningitidis* serogroups A, C, Y, and W at Visit 3 (PP population)

Серогруппа	MenACWY-CRM197, n/N (%)	MenACWY-DT, n/N (%)	Разность долей, % (95% ДИ)	p
A	118/119 (99,16)	118/120 (98,33)	0,83 (–3,82...5,72)	1,000
C	119/119 (100)	120/120 (100)	0,00 (не рассчитывался)	–
Y	118/119 (99,16)	119/120 (99,17)	–0,007 (–4,51...4,47)	1,000
W	119/119 (100)	120/120 (100)	0,00 (не рассчитывался)	–

Примечание. Граница наименьшей эффективности для нижней границы 95% ДИ разности долей составляла –10%. Для серогрупп С и W сероконверсия достигнута у 100% участников обеих групп, поэтому ДИ разности долей не рассчитывался. Показатели серопротекции (СБА $\geq 1 : 4$) к визиту 3 совпадали с показателями сероконверсии по всем серогруппам. ДИ — доверительный интервал.

Note. The non-inferiority margin for the lower bound of the 95% CI of the difference in proportions was –10%. For serogroups C and W, seroconversion was achieved in 100% of participants in both groups; therefore, the CI for the difference in proportions was not calculated. Seroprotection rates (SBA $\geq 1 : 4$) at Visit 3 coincided with seroconversion rates for all serogroups. CI (ДИ) — confidence interval.

Таблица 4. Доля лиц с серопротекцией к серогруппам А, С, У и W *N. meningitidis* через 28 сут после однократной вакцинации (визит 3, день 29 ± 1); объединенные данные I–III этапов (популяция PP)

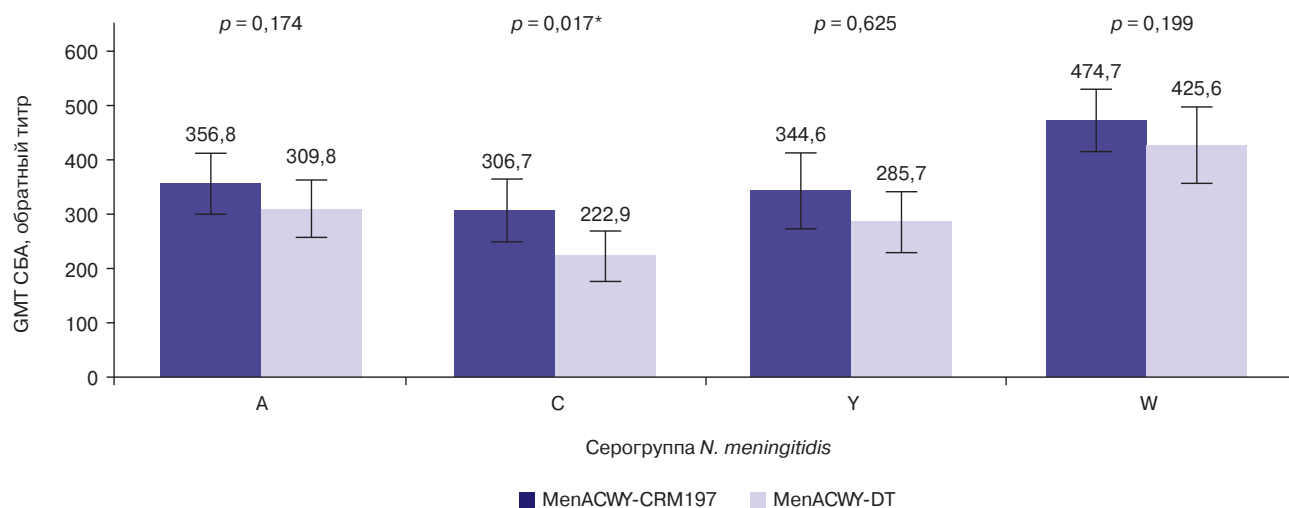
Table 4. Proportion of participants with seroprotection against *N. meningitidis* serogroups A, C, Y, and W 28 days after single vaccination (Visit 3, Day 29 ± 1); pooled data from Stages I–III (PP population)

Серогруппа <i>N. meningitidis</i>	MenACWY-CRM197 абс./n (%) [95% ДИ]	MenACWY-DT абс./n (%) [95% ДИ]	Разница долей, PP (95% ДИ)	p
Рандомизировано по 120 участников в группу				
A	118/119 (99,16) [95,39–99,85]	118 (98,33) [94,13–99,54]	+0,83 (–3,82; +5,72)	1,000
C	119/119 (100) –	120 (100) –	0,00 (–)	–
Y	118/119 (99,16) [95,39–99,85]	119 (99,17) [95,43–99,85]	–0,01 (–4,51; +4,47)	1,000
W	119/119 (100) –	120 (100) –	0,00 (–)	–

Примечание. PP — per protocol (популяция по протоколу); ДИ — доверительный интервал.

Note. PP — per protocol; CI (ДИ) — confidence interval.

Рис. 2. Средние геометрические титры СБА по серогруппам менингококка к визиту 3
Fig. 2. Geometric mean SBA titers by meningococcal serogroups at Visit 3

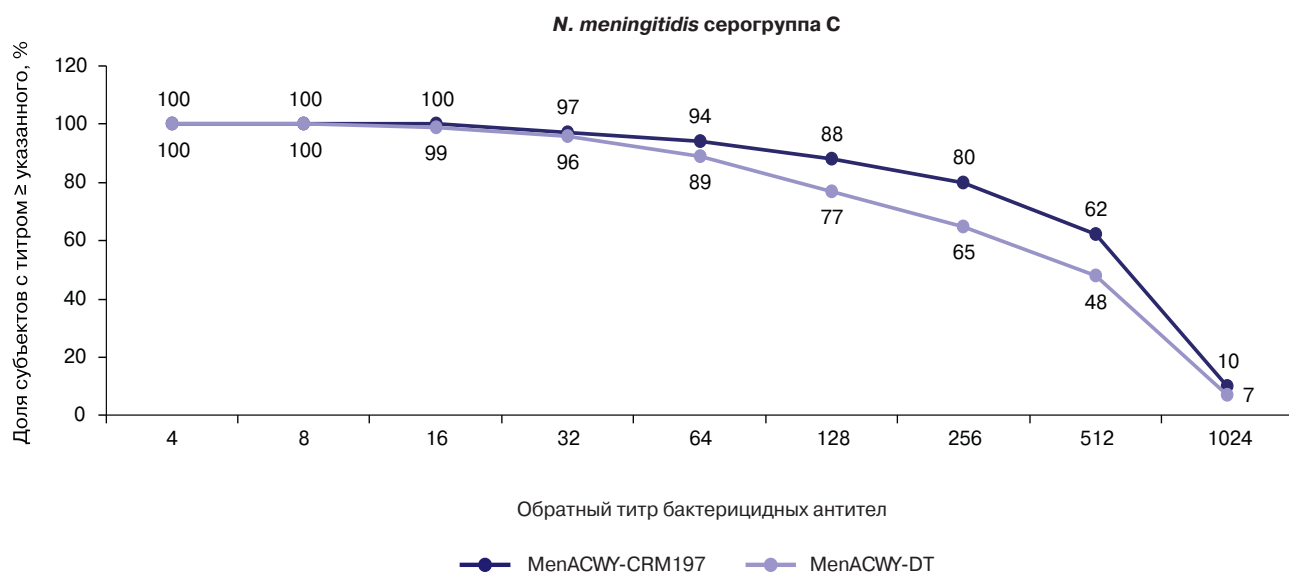


Примечание. ANCOVA/ANOVA с учетом факторов «препарат», «визит» и их взаимодействия. Усы — 95% ДИ СГТ (обратное преобразование ДИ среднего $\log_{10}$ титра). <*> — Статистически значимые различия между группами обозначены * $p < 0,05$. СБА — сывороточные бактерицидные антитела; СГТ — средние геометрические титры.

Note. ANCOVA/ANOVA with the factors “treatment”, “visit”, and their interaction. Whiskers — 95% CI of GMTs (back-transformation of CI of the mean $\log_{10}$ titer). <*> — Statistically significant differences between groups with * $p < 0.05$. SBA (СБА) — serum bactericidal antibodies; GMT (СГТ) — geometric mean titers.

293

Рис. 3. Обратные кумулятивные кривые распределения титров СБА к серогруппе менингококка C (визит 3)
Fig. 3. Reverse cumulative distribution curves of SBA titers against meningococcal serogroup C (Visit 3)



Примечание. Доля субъектов с титром СБА $\geq$ указанного значения. Для серогруппы C: $p = 0,017$ (ANCOVA, фактор «Препарат»); взаимодействие препарат $\times$ визит $p = 0,032$.

Note. Proportion of subjects with SBA titer $\geq$ the indicated value. Serogroup C: $p = 0.017$ (ANCOVA, vaccine factor); treatment-by-visit interaction $p = 0.032$.

НЯ зарегистрировано у 53,33% (64/120) участников группы MenACWY-CRM197 и у 56,67% (68/120) участников группы MenACWY-DT ($p = 0,6038$); всего зарегистрировано 206 и 222 случая НЯ соответственно.

Распределение НЯ по степени тяжести в объединенной популяции между группами значимо не различалось ($p = 0,22$); в группе MenACWY-CRM197 легкие НЯ составили 162/206 (78,64%), средней тяжести —

34/206 (16,50%), тяжелые — 10/206 (4,85%); в группе MenACWY-DT — 163/222 (73,42%), 51/222 (22,97%) и 8/222 (3,60%) соответственно. Различий по причинно-следственной связи НЯ с вакцинацией ($p = 0,94$) и по их исходам ($p = 0,276$) также не выявлено; выздоровление к моменту завершения наблюдения без последствий наступило в 91,75% (189/206) и 91,89% (204/222) случаев соответственно.

Таблица 5. Титры СБА до и после вакцинации (PP-популяция, объединенные данные I–III этапов)
Table 5. SBA titers before and after vaccination (PP population, pooled data from Stages I–III)

Серогруппа	Группа	СГТ, визит 1	СГТ, визит 3	log ₁₀ СБА, визит 1 (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	log ₁₀ СБА, визит 3 (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	<i>p</i> , фактор «препарат»	<i>p</i> , взаимодействие «препарат × визит»
A	MenACWY-CRM197	2,32	356,80	0,37 (0,17)	2,54 (0,37)	0,174	0,420
A	MenACWY-DT	2,24	309,76	0,35 (0,13)	2,49 (0,41)		
C	MenACWY-CRM197	2,11	306,70	0,32 (0,08)	2,48 (0,42)	0,017	0,032
C	MenACWY-DT	2,07	222,86	0,32 (0,07)	2,34 (0,49)		
Y	MenACWY-CRM197	2,08	344,55	0,32 (0,07)	2,53 (0,47)	0,625	0,169
Y	MenACWY-DT	2,12	285,70	0,33 (0,11)	2,45 (0,51)		
W	MenACWY-CRM197	2,55	474,66	0,41 (0,27)	2,67 (0,26)	0,199	0,477
W	MenACWY-DT	2,45	425,59	0,39 (0,23)	2,62 (0,37)		

Примечание. Для всех серогрупп в обеих группах повышение титров от визита 1 к визиту 3 было статистически значимым ($p \leq 0,001$). СГТ — средний геометрический титр; СБА — сывороточные бактерицидные антитела. Приведенные *p*-значения не корректировались на множественность сравнений и носят описательный характер.

Note. Increase in titers from Visit 1 to Visit 3 was statistically significant ($p \leq 0.001$) for all serogroups in both groups. GMT (СГТ) — geometric mean titer; SBA (СБА) — serum bactericidal antibodies. Presented *p*-values were not adjusted for multiplicity of comparisons and are descriptive.

Таблица 6. Показатели безопасности и реактогенности по этапам исследования (популяция TS)
Table 6. Safety and reactogenicity outcomes by study stage (TS population)

Показатель	Группа	Объединенная популяция (<i>n</i> = 120)	I этап (<i>n</i> = 40)	II этап (<i>n</i> = 40)	III этап (<i>n</i> = 40)
Участники хотя бы с одним НЯ, <i>n</i> (%)	MenACWY-CRM197	64 (53,3)	13 (33)	29 (73)	22 (55)
	MenACWY-DT	68 (56,7)	16 (40)	23 (58)	29 (73)
	<i>p</i>	0,604	0,485	0,16	0,104
Общее число НЯ	MenACWY-CRM197	206	24	96	86
	MenACWY-DT	222	34	76	112
Любые местные реакции, <i>n</i> (%)	MenACWY-CRM197	49 (40,9)	8 (20)	22 (55)	19 (48)
	MenACWY-DT	57 (47,5)	12 (30)	19 (48)	26 (65)
	<i>p</i>	0,298	0,302	0,502	0,115
Тяжелые местные реакции, <i>n</i> (%)	MenACWY-CRM197	6 (5)	1 (2,5)	2 (5)	3 (7,5)
	MenACWY-DT	4 (3,3)	0 (0)	1 (2,5)	3 (7,5)
	<i>p</i>	0,749	1,000	1,000	1,000
Любые системные реакции, <i>n</i> (%)	MenACWY-CRM197	27 (23)	2 (5)	17 (42,5)	8 (20)
	MenACWY-DT	34 (28)	6 (15,0)	12 (30)	16 (40)
	<i>p</i>	0,299	0,136	0,245	0,051
Тяжелые системные реакции, <i>n</i> (%)	MenACWY-CRM197	1 (0,8)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
	MenACWY-DT	3 (2,5)	2 (5)	0 (0)	1 (3)
	<i>p</i>	0,622	0,494	–	1,000
Доля легких НЯ, %	MenACWY-CRM197	78,6	75	86	70
	MenACWY-DT	73,4	82	74	71
	<i>p</i>	0,23	0,230	0,033	0,992
Серьезные НЯ, <i>n</i>	MenACWY-CRM197	2	0	2	0
	MenACWY-DT	1	0	1	0
СНЯ, связанные с вакцинацией, <i>n</i>	обе группы	0	0	0	0
Летальные исходы, <i>n</i>	обе группы	0	0	0	0

Примечание. Реактогенность оценивали в течение 7 дней после вакцинации, включая день введения. Значение *p* в строке «Доля легких НЯ» относится к сравнению распределения всех НЯ по трем градациям степени тяжести. Все приведенные *p*-значения не корректировались на множественность сравнений. НЯ — нежелательное явление; СНЯ — серьезное нежелательное явление; TS — treated set (популяция безопасности).

Note. Reactogenicity was assessed within 7 days after vaccination, including administration day. The *p*-value in the “Proportion of mild AE” row refers to the comparison of all AE distribution across the three severity grades. All presented *p*-values were not adjusted for multiplicity of comparisons. AE (НЯ) — adverse event; SAE (СНЯ) — severe adverse event; TS — treated set.

При анализе по возрастным этапам различие в распределении НЯ по степени тяжести отмечено на этапе II ($p = 0,0333$): у подростков 11–17 лет доля легких НЯ в группе MenACWY-CRM197 составила 86,46% (83/96) против 73,68% (56/76) в группе MenACWY-DT, доля НЯ средней тяжести — 10,42% (10/96) против 25,00% (19/76) соответственно. У детей 3–10 лет системные реакции зарегистрированы у 20,0% участников группы MenACWY-CRM197 и у 40,0% участников группы MenACWY-DT ($p = 0,051$), любые местные реакции — у 47,50% и 65,00% соответственно ($p = 0,1147$). Указанные сравнения выполнены в подгруппах, для которых исследование не обладало достаточной мощностью, и без поправки на множественность.

Зарегистрировано 3 случая СНЯ у 3 участников, все — на этапе II исследования (3,75% от 80 участников этапа): в группе MenACWY-CRM197 2 случая СНЯ («открытая травма глазного яблока» и «коронавирусная инфекция COVID-19»; 5,00%, 2/40), в группе MenACWY-DT — 1 случай СНЯ («перелом лучевой кости»; 2,50%, 1/40). Ни один случай СНЯ не был расценен как связанный с вакцинацией; летальных исходов в исследовании не зарегистрировано.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основных результатов

Менингококковая конъюгированная вакцина MenACWY-CRM197 не уступала вакцине MenACWY-DT по первичной конечной точке — частоте сероконверсии к серогруппам A, C, W и Y к визиту 3 — у участников в возрасте 3–55 лет. Профили безопасности и реактогенности в объединенной популяции были сопоставимы. Среди вторичных конечных точек в группе MenACWY-CRM197 отмечены более высокий поствакцинальный СГТ и более выраженная динамика титров к серогруппе C.

Интерпретация основных результатов

Результаты настоящего исследования согласуются с данными регистрационных исследований четырехвалентных менингококковых конъюгированных вакцин. Выводы по эффективности и безопасности опираются на показатели СБА, долю лиц с серопротективными титрами и данные о переносимости [20, 21]. Частота серопротекции и сероконверсии сопоставима с показателями, полученными в исследованиях фазы III вакцин MenACWY-CRM и MenACYW-TT, где также была установлена меньшая эффективность по отношению к препаратам сравнения при равной переносимости [20, 22, 23]. Настоящая работа, в отличие от упомянутых выше исследований, включает широкую возрастную группу участников — от детей раннего возраста до подростков и взрослых [26–29].

Следует отметить, что прямое сравнение абсолютных значений показателей иммуногенности между исследованиями ограничено. Методики определения сероконверсии, пороговые титры, источник комплемента различаются, что необходимо учитывать при интерпретации в рамках анализа данных.

Более высокий поствакцинальный СГТ к серогруппе C в группе MenACWY-CRM197 наблюдался в рамках вторичного анализа, выполненного без контроля вероятности ошибки I рода, и требует осторожной интерпретации. Сравнимые препараты имеют отличия одновременно по двум параметрам — по содержанию полисахарида и по белку-носителю. Каждый из них может оказывать влияние на уровень иммуногенности.

Исследуемая вакцина содержит 10 мкг полисахарида серогруппы C, в то время как вакцина сравнения — только 4 мкг. Зависимость величины СБА-ответа от дозы

полисахарида ранее была описана для менингококковых конъюгированных вакцин и может служить объяснением полученного превосходства MenACWY-CRM197 по СГТ над вакциной сравнения. Вместе с тем, содержание полисахарида серогруппы A различается в той же пропорции (10 и 4 мкг соответственно), тогда как межгрупповых отличий СГТ к серогруппе A не выявлено ($p = 0,1741$). Таким образом, доза полисахарида не может рассматриваться в качестве единственной причины, определяющей уровень иммунного ответа. Помимо содержания полисахарида, вакцины имеют разные типы белка-носителя. Лишенный токсичности в результате генетических изменений CRM197, в отличие от химически детоксицированных анатоксинов, имеет более сохранную нативную конформацию белка-носителя и высокую воспроизводимость конъюгатов, при этом обладая более высокой доступностью к Т-хелперным эпитопам [16–19]. В отношении дифтерийного анатоксина в литературе обсуждается возможная интерференция с предсуществующим поствакцинальным противодифтерийным иммунитетом, которая может приводить к снижению СГТ-ответа [3]. В настоящем исследовании не проводилось прямых измерений, характеризующих ответ на белок-носитель (Т-клеточный ответ, антитела к CRM197 и к дифтерийному анатоксину, авидность антиполисахаридных антител), поэтому разделить вклад дозы полисахарида и типа носителя в рамках реализованного дизайна не представляется возможным. Клиническая интерпретация уровня иммуногенности в отношении серогруппы C в рамках настоящего исследования также затруднена. Интерес к данному показателю обусловлен феноменом угасания поствакцинальной защиты. Для конъюгированных вакцин против менингококка серогруппы C продемонстрировано снижение уровня протективных титров с течением времени. При этом величина поствакцинального титра рассматривается как один из предикторов длительности циркуляции антител [21, 31]. Предположение о влиянии уровня СГТ на длительность иммунной защиты требует исследований с длительным периодом наблюдения.

Профили безопасности и реактогенности обеих вакцин в объединенной популяции были сопоставимы. Связанных с вакцинацией СНЯ и летальных исходов зарегистрировано не было. Различия, обнаруженные при анализе данных по возрастным этапам, в частности смещение распределения НЯ по степени тяжести у подростков и меньшая на пределе значимости частота системных реакций у детей 3–10 лет, получены в подгруппах, для которых исследование не обладало достаточной мощностью при множественных незапланированных сравнениях и в условиях неполного ослепления, что могло повлиять на регистрацию субъективных НЯ. Направление выявленных различий согласуется с результатами исследования у детей в возрасте 3 мес, в котором общая частота нежелательных реакций на исследуемую вакцину была ниже, чем на препарат сравнения [28]. Вместе с тем, подтверждение данного наблюдения требует постмаркетинговых исследований, специально спланированных для оценки реактогенности.

Ограничения исследования

Период наблюдения был ограничен 29 сут, что не позволило судить о длительности иммунного ответа, а также потребности в бустерной дозе и влиянии вакцинации на носительство возбудителя. Первичная конечная точка носила иммунологический (суррогатный) характер. Такой подход типичен для программ разработки менингококковых вакцин ввиду редкости клинических исходов ГФМИ, однако он не эквивалентен демонстрации клинической

эффективности. Размер выборки рассчитывался исходя из гипотезы неменьшей эффективности по первичной конечной точке. В связи с этим исследование не обладало достаточной мощностью для выявления различий по вторичным конечным точкам иммуногенности и по показателям безопасности. Все дополнительные конечные точки исследования анализировались описательно, формальных гипотез в отношении них не выдвигалось. Мощность исследования также была недостаточной для проведения межгрупповых сравнений внутри отдельных возрастных этапов, в связи с чем результаты таких сравнений рассматривали как поисковые. Дизайн исследования не предусматривал ослепления персонала, осуществлявшего введение вакцины, что могло явиться источником систематической ошибки при регистрации субъективных нежелательных явлений. Наконец, включение в исследование только практически здоровых детей ограничивает применение полученных результатов среди пациентов с хроническими заболеваниями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Менингококковая конъюгированная вакцина MenACWY-CRM197 продемонстрировала неменьшую иммуногенность по сравнению с вакциной MenACWY-DT у здоровых лиц в возрасте 3–55 лет. Сероконверсия и серопротекция к серогруппам C и W достигнуты у всех участников обеих групп, к серогруппам A и Y — не менее чем у 98,33%. После вакцинации отмечено значимое повышение титров СБА по всем серогруппам менингококка в обеих группах. Профили безопасности и реактогенности сравниваемых вакцин в объединенной популяции были сопоставимы, связанных с вакцинацией СНЯ и летальных исходов не зарегистрировано. Более высокий поствакцинальный СГТ к серогруппе C и различия, отмеченные при анализе по возрастным этапам, получены в рамках описательных вторичных анализов и требуют дальнейшего изучения на большем размере выборки. Полученные данные позволяют рекомендовать применение вакцины MenACWY-CRM197 для профилактики ГФМИ у детей с 3 лет, подростков и взрослых до 55 лет. Длительность защиты и влияние вакцинации на носительство возбудителя подлежат оценке в последующих исследованиях.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы выражают благодарность участникам исследования, их законным представителям и персоналу 16 исследовательских центров.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors express their gratitude to the study participants, their legal representatives, and employees from 16 research centers.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы являлись главными исследователями или соисследователями клинических центров, участвовавших в исследовании. Спонсор участвовал в разработке дизайна исследования и протокола. Организацией, ответственной за проведение исследования, мониторинг и подготовку отчета, выступала независимая контрактная исследовательская организация ООО «ФармТайм».

DISCLOSURE OF INTEREST

The authors were leading investigators or co-investigators at the clinical centers that participated in the study. The sponsor participated in the development of study design and protocol. The organization responsible for conducting the study, monitoring, and preparing the report was the independent contract research organization, PharmTime LLC.

РЕГИСТРАЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

РКИ № 532 от 07.11.2024, наименование протокола: GNG-DE-III-24.

STUDY REGISTRATION

RCT No. 532 dated November 7, 2024; protocol name: GNG-DE-III-24.

ДОСТУПНОСТЬ ДАННЫХ

Обезличенные данные участников исследования, а также протокол исследования и план статистического анализа могут быть предоставлены по обоснованному запросу, направленному автору, ответственному за переписку, после согласования со спонсором исследования.

DATA AVAILABILITY

Anonymized participant data, as well as the study protocol and statistical analysis plan, may be made available upon a reasonable request to the corresponding author, subject to approval by the study sponsor.

ВКЛАД АВТОРОВ

Л.С. Намазова-Баранова — определение концепции, разработка методологии, руководство исследованием.

М.В. Федосеенко — проведение исследования, визуализация, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

К.Е. Эфендиева — проведение исследования, пересмотр и редактирование рукописи.

Т.А. Калюжная — проведение исследования, пересмотр и редактирование рукописи.

С.В. Толстова — проведение исследования, пересмотр и редактирование рукописи.

А.М. Сельвян — проведение исследования, пересмотр и редактирование рукописи.

М.П. Костинов — проведение исследования, работа с данными, пересмотр и редактирование рукописи.

И.В. Фельдблюм — проведение исследования, пересмотр и редактирование рукописи.

А.А. Вильниц — проведение исследования, пересмотр и редактирование рукописи.

С.М. Харит — проведение исследования, пересмотр и редактирование рукописи.

В.В. Романенко — проведение исследования, пересмотр и редактирование рукописи.

В.В. Попова — проведение исследования, пересмотр и редактирование рукописи.

Т.И. Чудиновских — проведение исследования, пересмотр и редактирование рукописи.

Т.Е. Пак — проведение исследования, пересмотр и редактирование рукописи.

И.В. Гамова — проведение исследования, пересмотр и редактирование рукописи.

Л.В. Алешина — проведение исследования, пересмотр и редактирование рукописи.

О.В. Трусова — проведение исследования, пересмотр и редактирование рукописи.

О.А. Перминова — проведение исследования, пересмотр и редактирование рукописи.

В.В. Семериков — проведение исследования, пересмотр и редактирование рукописи.

С.Г. Лазарева — проведение исследования, пересмотр и редактирование рукописи.

С.В. Гарина — проведение исследования, пересмотр и редактирование рукописи.

Х.Г. Омарова — проведение исследования, пересмотр и редактирование рукописи.

А.В. Горелов — проведение исследования, пересмотр и редактирование рукописи.

А.Ю. Ртищев — проведение исследования, пересмотр и редактирование рукописи.

Е.Ю. Козлова — проведение исследования, пересмотр и редактирование рукописи.

Все перечисленные авторы внесли существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, непосредственное его проведение либо в получение, анализ или интерпретацию данных; участвовали в подготовке рукописи, написании статьи или ее критическом пересмотре; одобрили окончательный вариант рукописи; согласны нести ответственность за все аспекты работы.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Leyla S. Namazova-Baranova — study concept, methodology, guidance.

Marina V. Fedoseenko — conducting the study, visualization, manuscript draft writing, manuscript review and editing.

Kamilla E. Efendieva — conducting the study, manuscript review and editing.

Tatyana A. Kalyuzhnaya — conducting the study, manuscript review and editing.

Svetlana V. Tolstova — conducting the study, manuscript review and editing.

Arevaluis M. Sel'vyan — conducting the study, manuscript review and editing.

Mikhail P. Kostinov — conducting the study, data processing, manuscript review and editing.

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

Alla A. Vilnits — conducting the study, manuscript review and editing.

Susanna M. Kharit — conducting the study, manuscript review and editing.

Viktor V. Romanenko — conducting the study, manuscript review and editing.

Varvara V. Popova — conducting the study, manuscript review and editing.

Tatyana I. Chudinovskikh — conducting the study, manuscript review and editing.

Tatyana E. Pak — conducting the study, manuscript review and editing.

Inna V. Gamova — conducting the study, manuscript review and editing.

Lyubov V. Aleshina — conducting the study, manuscript review and editing.

Olga V. Trusova — conducting the study, manuscript review and editing.

Olga A. Perminova — conducting the study, manuscript review and editing.

Vladislav V. Semerikov — conducting the study, manuscript review and editing.

Svetlana G. Lazareva — conducting the study, manuscript review and editing.

Svetlana V. Garina — conducting the study, manuscript review and editing.

Khadizhat G. Omarova — conducting the study, manuscript review and editing.

Aleksandr V. Gorelov — conducting the study, manuscript review and editing.

Aleksey Yu. Rtishchev — conducting the study, manuscript review and editing.

Elena Yu. Kozlova — conducting the study, manuscript review and editing.

All mentioned authors made substantial contribution to study conception and design, conduction, or to data acquisition, analysis, and interpretation; participated in manuscript preparation, draft writing, or its critical review; approved the final version of the manuscript; and agree to be accountable for all aspects of the work.

ORCID

Л.С. Намазова-Баранова

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

М.В. Федосеенко

<https://orcid.org/0000-0003-0797-5612>

К.Е. Эфендиева

<https://orcid.org/0000-0003-0317-2425>

Т.А. Калюжная

<https://orcid.org/0000-0003-1453-4671>

С.В. Толстова

<https://orcid.org/0000-0001-5808-1438>

А.М. Сельвян

<https://orcid.org/0000-0002-8590-4783>

М.П. Костинов

<https://orcid.org/0000-0002-1382-9403>

И.В. Фельдблюм

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

А.А. Вильниц

<https://orcid.org/0000-0001-7965-7002>

С.М. Харит

<https://orcid.org/0000-0002-2371-2460>

В.В. Романенко

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

В.В. Попова

<https://orcid.org/0000-0001-6524-1575>

Т.И. Чудиновских

<https://orcid.org/0000-0002-7515-2215>

Т.Е. Пак

<https://orcid.org/0009-0002-0565-9245>

И.В. Гамова

<https://orcid.org/0000-0002-0128-5883>

Л.В. Алешина

<https://orcid.org/0000-0002-3281-7379>

О.В. Трусова

<https://orcid.org/0000-0002-0854-1536>

О.А. Перминова

<https://orcid.org/0000-0002-6194-1408>

В.В. Семериков

<https://orcid.org/0000-0002-5346-8104>

С.Г. Лазарева

<https://orcid.org/0000-0003-0218-060X>

С.В. Гарина

<https://orcid.org/0000-0003-0673-7778>

Х.Г. Омарова

<https://orcid.org/0000-0002-9682-2230>

А.В. Горелов

<https://orcid.org/0000-0001-9257-0171>

А.Ю. Ртищев

<https://orcid.org/0000-0002-1456-8073>

Е.Ю. Козлова

<https://orcid.org/0000-0001-6570-3848>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. World Health Organization. Meningococcal vaccines: WHO position paper, 2024. *Wkly Epidemiol Rec.* 2024;99(1-2):1–10.
2. Parikh SR, Campbell H, Bettinger JA, et al. The everchanging epidemiology of meningococcal disease worldwide and the potential for prevention through vaccination. *J Infect.* 2020;81(4):483–498. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.079>
3. Mbaeyi SA, Bozio CH, Duffy J, et al. Meningococcal vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020. *MMWR Recomm Rep.* 2020;69(9):1–41. doi: <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6909a1>
4. Olbrich KJ, Müller D, Schumacher S, et al. Systematic review of invasive meningococcal disease: sequelae and quality of life impact on patients and their caregivers. *Infect Dis Ther.* 2018;7(4):421–438. doi: <https://doi.org/10.1007/s40121-018-0213-2>
5. Andani A, Abbing-Karahagopian V, Kavaliauskaite J, et al. Invasive meningococcal disease in adolescents in Europe and select geographies: Disease burden, unmet medical need, and optimizing prevention. *Hum Vaccin Immunother.* 2025;21(1):2574129. doi: <https://doi.org/10.1080/21645515.2025.2574129>
6. European Centre for Disease Prevention and Control. *Invasive meningococcal disease. Annual epidemiological report for 2023.* Stockholm: ECDC; 2025.
7. Centers for Disease Control and Prevention. *Meningococcal disease surveillance and trends.* Atlanta: CDC; 2024.
8. Vachon MS, Barret AS, Lucidarme J, et al. Cases of meningococcal disease associated with travel to Saudi Arabia for Umrah pilgrimage — United States, United Kingdom, and France, 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2024;73(22):514–516. doi: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7322e1>
9. Lingappa JR, Al-Rabeah AM, Hajjeh R, et al. Serogroup W-135 meningococcal disease during the Hajj, 2000. *Emerg Infect Dis.* 2003;9(6):665–671. doi: <https://doi.org/10.3201/eid0906.020565>
10. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2025 году: государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2026. — 407 с. [O sostoyanii sanitarno-ehpidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiiskoi Federatsii v 2025 godu: State Report. Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; 2026. 407 p. (In Russ).]
11. Carr JP, Kriz P, Bregu E, et al. Impact of meningococcal ACWY conjugate vaccines on pharyngeal carriage in adolescents: evidence for herd protection from the UK MenACWY programme. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(12):1649.e1–e8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.07.004>
12. Miellet WR, Pluister G, Sikking M, et al. Surveillance of *Neisseria meningitidis* carriage four years after menACWY vaccine implementation in the Netherlands reveals decline in vaccine-type and rise in genogroup e circulation. *Vaccine.* 2023;41(34):4927–4932. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.06.078>
13. Trotter CL, Lingani C, Fernandez K, et al. Impact of MenAfriVac in nine countries of the African meningitis belt, 2010–15: an analysis of surveillance data. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(8):867–872. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30301-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30301-8)
14. Giannini G, Rappuoli R, Ratti G. The amino-acid sequence of two non-toxic mutants of diphtheria toxin: CRM45 and CRM197. *Nucleic Acids Res.* 1984;12(10):4063–4069. doi: <https://doi.org/10.1093/nar/12.10.4063>
15. Uchida T, Pappenheimer AM Jr, Greany R. Diphtheria toxin and related proteins. I. Isolation and properties of mutant proteins serologically related to diphtheria toxin. *J Biol Chem.* 1973;248(11):3838–3844.
16. Metz B, Kersten GFA, Hoogerhout P, et al. Identification of formaldehyde-induced modifications in proteins: reactions with model peptides. *J Biol Chem.* 2004;279(8):6235–6243. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M310752200>
17. Bröker M, Berti F, Schneider J, Vojtek I. Polysaccharide conjugate vaccine protein carriers as a “neglected valency” — potential and limitations. *Vaccine.* 2017;35(25):3286–3294. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.04.078>
18. Li Y, Wang J, Cheng S, et al. Polysaccharide conjugate vaccines: From historical milestones to future strategies. *Carbohydr Polym.* 2026;371:124469. doi: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2025.124469>
19. Ходак Ю.А. Гетерологичная экспрессия рекомбинантных белков и их производных, используемых в качестве носителей конъюгированных вакцин // Биохимия. — 2023. — Т. 88. — № 9. — С. 1513–1535. — doi: <https://doi.org/10.31857/S0320972523090051> [Khodak YuA. Heterologous expression of recombinant proteins and their derivatives used as carriers for conjugate vaccines. *Biokhimiya.* 2023;88(9):1513–1535. (In Russ). <https://doi.org/10.31857/S0320972523090051>]
20. Halperin SA, Gupta A, Jeanfreau R, et al. Comparison of the safety and immunogenicity of an investigational and a licensed quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in children 2–10 years of age. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2014;3(1):33–42. doi: <https://doi.org/10.1093/jpids/pit058>
21. Borrow R, Andrews N, Goldblatt D, Miller E. Serological basis for use of meningococcal serogroup C conjugate vaccines in the United Kingdom: reevaluation of correlates of protection. *Infect Immun.* 2001;69(3):1568–1573. doi: <https://doi.org/10.1128/IAI.69.3.1568-1573.2001>
22. Memish ZA, Dbaibo G, Montellano M, et al. Immunogenicity of a single dose of tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135, and Y conjugate vaccine administered to 2- to 10-year-olds. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(4):e56–e62. doi: <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31820e6e02>
23. Dhingra MS, Namazova-Baranova L, Arredondo-García JL, et al. Immunogenicity and safety of a meningococcal (serogroups A, C, W and Y) tetanus toxoid conjugate vaccine (MenACYW-TT): a phase III study. *Vaccine.* 2020;38(37):5194–5201. doi: <https://doi.org/10.1017/S0950268821000698>
24. Санитарные правила и нормы СанПиН 3.3686-21. Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней. — М.; 2021. [SanPiN 3.3686-21. Sanitarno-ehpidemiologicheskie trebovaniya po profilaktike infektsionnykh boleznei. Moscow; 2021. (In Russ).]
25. Приказ Минздрава России от 06.12.2021 № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок». [Order of the Ministry of Health of Russian Federation dated December 6, 2021 No. 1122n “Ob utverzhdenii natsional’nogo kalendarya profilakticheskikh privivok, kalendarya profilakticheskikh privivok po ehpidemicheskim pokazaniyam i poryadka provedeniya profilakticheskikh privivok”. (In Russ).]
26. Xie Z, Huang H, Zhang W, et al. Safety of a domestic group A, C, Y and W135 meningococcal conjugate vaccine in children aged 3 months, 6–23 months and 2–6 years: a phase III clinical trial. *Chin J Vaccines Immun.* 2021;27(6):619–626. doi: <https://doi.org/10.19914/j.CJVI.2021118>
27. Xie Z, Gou J, Zhang W, et al. Immunogenicity of a new domestic group A, C, Y and W135 meningococcal polysaccharide conjugate vaccine in children aged 3 months, 6–23 months and 2–6 years. *Chin J Vaccines Immun.* 2021;27(5):540–549. doi: <https://doi.org/10.19914/j.CJVI.2021095>
28. Xie Z, Zhao D, Huang H, et al. A phase III clinical trial of safety and immunogenicity of group ACYW135 meningococcal conjugate vaccine inoculated in 3-month-old infants. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 2020;54(9):947–952. doi: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112150-20200520-00758>
29. Zhao D, Wan P, You W, et al. Safety and immunogenicity of booster vaccination with a domestic group A, C, Y and W135 meningococcal polysaccharide conjugate vaccine in 12-month-old children: a phase III clinical trial. *Chin J Vaccines Immun.* 2022;28(6):666–670. doi: <https://doi.org/10.19914/j.CJVI.2022123>
30. Donken R, de Melker HE, Rots NY, et al. Comparing vaccines: a systematic review of the use of the non-inferiority margin in vaccine trials. *Vaccine.* 2015;33(12):1426–1432. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.01.072>
31. Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, et al. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet.* 2004;364(9431):365–367.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Исследовательские центры и число участников, включенных в каждом центре, по возрастным стратам

№ ИЦ	Исследовательский центр (организация, город)	Главный исследователь	Число включенных участников по возрастным стратам, <i>n</i>			Всего, <i>n</i>
			18–55 лет	11–17 лет	3–10 лет	
001	Кировский государственный медицинский университет, Киров	Т.И. Чудиновских	20	–	–	20
002	ООО «ПитерКлиника», Санкт-Петербург	Т.Е. Пак	5	12	12	29
003	Детская городская поликлиника № 44, Санкт-Петербург	О.В. Трусова	–	3	6	9
004	Городская детская клиническая поликлиника № 5, Пермь	О.А. Перминова	–	13	13	26
006	ООО «Энергия здоровья», Санкт-Петербург	С.Г. Лазарева	–	2	4	6
007	ООО «Центр ДНК исследований», Саратов	Л.В. Алешина	–	15	10	25
009	ООО «Центр ДНК исследований», Саратов	И.В. Гамова	15	–	–	15
010	Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург	В.В. Попова	15	–	–	15
013	Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва, Саранск	С.В. Гарина	–	12	10	22
014	Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского (НИИ педиатрии и охраны здоровья детей), Москва	Л.С. Намазова-Баранова	–	2	3	5
015	Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва	М.П. Костинов	5	–	–	5
016	Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера, Пермь	И.В. Фельдблюм	5	–	–	5
017	Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург	А.А. Вильниц	5	–	–	5
018	Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва	А.В. Горелов	–	2	2	4
019	Центральная городская больница № 7, Екатеринбург	В.В. Романенко	10	–	–	10
020	Морозовская детская городская клиническая больница, Москва	А.Ю. Ртищев	–	4	1	5
021	Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск	Е.Ю. Козлова	–	15	19	34
Всего			80	80	80	240

Примечание. ИЦ — исследовательский центр. Нумерация исследовательских центров соответствует нумерации, принятой в протоколе клинического исследования GNG-DE-III-24. Набор участников осуществляли на базе 16 организаций; ООО «Центр ДНК исследований» участвовало в исследовании под двумя номерами исследовательского центра (007 и 009) с разными главными исследователями, ответственными соответственно за детско-подростковую и взрослую популяции. Возрастные страты соответствуют этапам исследования: I этап — 18–55 лет, II этап — 11–17 лет, III этап — 3–10 лет. Прочерк означает, что данная возрастная страта в центре не набиралась.

Note. RC (ИЦ) — research center. The numbering of research centers corresponds to the numbering established in the GNG-DE-III-24 clinical trial protocol. Participant recruitment was conducted at 16 sites; “DNA Research Center” LLC participated in the study under two research center numbers (007 and 009) with different principal investigators responsible for the pediatric/adolescent and adult populations, respectively. Age strata correspond to the study stages: Stage I — 18–55 years; Stage II — 11–17 years; Stage III — 3–10 years. A dash indicates that participants in the given age stratum were not recruited at that center.

Приложение 2. Локальные этические комитеты исследовательских центров, одобившие проведение исследования, по этапам

№ ИЦ	Исследовательский центр (организация, город)	Наименование ЛЭК/НЭК	Протокол заседания ЛЭК/НЭК (№, дата одобрения)
I этап (участники 18–55 лет)			
001	Кировский государственный медицинский университет, Киров	Локальный этический комитет Кировского ГМУ	№ 27/2024 от 04.12.2024
002	ООО «ПитерКлиника», Санкт-Петербург	Локальный этический комитет ООО «ПитерКлиника»	№ 1/2025 от 17.02.2025
009	ООО «Центр ДНК исследований», Саратов	Этический комитет «БиоЭтика», Санкт-Петербург	№ 303 от 19.12.2024
010	Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург	Локальный этический комитет при НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева	№ 226 от 15.12.2024
015	Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва	Локальный совет по этике НИИВС им. И.И. Мечникова	№ 37/04 от 05.02.2025
016	Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера, Пермь	Локальный этический комитет ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера	№ 1 от 22.01.2025
017	Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург	Этический комитет «БиоЭтика», Санкт-Петербург	№ 310 от 20.02.2025
019	Центральная городская больница № 7, Екатеринбург	Локальный независимый этический комитет ЦГБ № 7	№ 156 от 14.02.2025
II и III этапы (участники 11–17 и 3–10 лет)			
002	ООО «ПитерКлиника», Санкт-Петербург	Локальный этический комитет ООО «ПитерКлиника»	№ 1/2025 от 17.02.2025
003	Детская городская поликлиника № 44, Санкт-Петербург	Локальный этический комитет при ДГП № 44	№ 4 от 18.04.2025
004	Городская детская клиническая поликлиника № 5, Пермь	Локальный этический комитет ГДКП № 5	№ 1 от 10.03.2025
006	ООО «Энергия здоровья», Санкт-Петербург	Локальный этический комитет при ООО «Энергия здоровья»	№ 51-1/2025 от 04.04.2025
007	ООО «Центр ДНК исследований», Саратов	Этический комитет «БиоЭтика», Санкт-Петербург	№ 303 от 19.12.2024
013	Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва, Саранск	Локальный этический комитет при медицинском институте МГУ им. Н.П. Огарёва	№ 137 от 28.02.2025
014	Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Москва	Локальный этический комитет по медицинской и биологической этике РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского	№ 4 от 18.04.2025
018	Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва	Локальный этический комитет ЦНИИ эпидемиологии	№ 150 от 22.04.2025
020	Морозовская детская городская клиническая больница, Москва	Московский городской независимый этический комитет	№ 161 от 08.04.2025
021	Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск	Независимый этический комитет при Смоленском ГМУ	№ 263 от 10.04.2025

Примечание. ЛЭК — локальный этический комитет; НЭК — независимый этический комитет; ИЦ — исследовательский центр. Нумерация исследовательских центров соответствует Приложению 1. Указаны номер и дата протокола заседания, на котором одобрено проведение исследования; дата заседания совпадает с датой одобрения. ООО «ПитерКлиника» набирало участников всех трех возрастных страт и потому представлено в обеих частях перечня на основании одного одобрения. Этический комитет «БиоЭтика» (Санкт-Петербург) выступал независимым этическим комитетом для трех исследовательских центров: для ИЦ 007 и 009, относящихся к одной организации, одобрение оформлено одним протоколом, для ИЦ 017 — отдельным. Помимо перечисленных, проведение исследования одобрено Советом по этике при Министерстве здравоохранения Российской Федерации (протокол № 371 от 29.10.2024); разрешение на проведение клинического исследования выдано Министерством здравоохранения Российской Федерации (№ 532 от 07.11.2024).

Note. LEC — local ethics committee; IEC — independent ethics committee; RC — research center. The numbering of research centers corresponds to Appendix 1. The number and date of the meeting protocol approving the study are indicated; the meeting date coincides with the approval date. PeterKlinika LLC recruited participants across all three age strata and is therefore listed in both parts of the list based on a single approval. The “BioEthics” Ethics Committee (Saint Petersburg) served as the independent ethics committee for three research centers: approval for centers 007 and 009 (affiliated with the same organization) was issued via a single protocol, while a separate protocol covered center 017. In addition to the above, the study was approved by the Ethics Council of the Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol No. 371 dated October 29, 2024), and authorization to conduct the clinical trial was granted by the Ministry of Health of the Russian Federation (No. 532 dated November 7, 2024).