

**ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ И СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ  
РЕКОМБИНАНТНОГО АЛЛЕРГЕНА КОРОНАВИРУСА SARS-COV-2  
(«КОРОНАДЕРМ-PS») ПО РЕЗУЛЬТАТАМ I-II ФАЗЫ  
КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

Савин Т. В. <sup>1,2</sup>,  
Миличкина А. М. <sup>1</sup>,  
Краснов А. А. <sup>1</sup>,  
Кузнецова Р. Н. <sup>1,2</sup>,  
Щедеркина Е. Е. <sup>1</sup>,  
Сварваль А. В. <sup>1</sup>,  
Шарова А. А. <sup>1</sup>,  
Рейнгардт Д. Э. <sup>1</sup>,  
Останкова Ю. В. <sup>1</sup>,  
Губанова А. В. <sup>1</sup>,  
Петрова О. А. <sup>1,2</sup>,  
Жимбаева О. Б. <sup>1</sup>,  
Разумовская А. П. <sup>1</sup>,  
Дрозд И. В. <sup>1</sup>,  
Рубинштейн А. А. <sup>3</sup>,  
Трулев А. С. <sup>3</sup>,  
Кудрявцев И. В. <sup>2,3</sup>,  
Копать В. В. <sup>4</sup>,  
Духовлинов И. В. <sup>4</sup>,  
Симбирцев А. С. <sup>1,2</sup>,  
Тотолян А. А. <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера».

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ.

<sup>3</sup> ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины».

<sup>4</sup> ООО «АТГ Сервис Ген».

**SAFETY AND SPECIFIC ACTIVITY OF THE RECOMBINANT SARS-COV-2 (CORONADERM-PS) ALLERGEN BASED ON PHASE I-II CLINICAL TRIAL RESULTS**

Savin T. V. <sup>a,b</sup>,  
Milichkina A. M. <sup>a</sup>,  
Krasnov A. A. <sup>a</sup>,  
Kuznetsova R. N. <sup>a,b</sup>,  
Shchederkina E. E. <sup>a</sup>,  
Svarval A. V. <sup>a</sup>,  
Sharova A. A. <sup>a</sup>,  
Reingardt D. E. <sup>a</sup>,  
Ostankova Yu. V. <sup>a</sup>,  
Gubanova A. V. <sup>a</sup>,  
Petrova O. A. <sup>a,b</sup>,  
Zhimbaeva O. B. <sup>a</sup>,  
Razumovskaya A. P. <sup>a</sup>,  
Drozd I. V. <sup>a</sup>,  
Rubinshtein A. A. <sup>c</sup>,  
Trulev A. S. <sup>c</sup>,  
Kudryavtsev I. V. <sup>b,c</sup>,  
Kopat' V. V. <sup>d</sup>,  
Dukhovlinov I. V. <sup>d</sup>,  
Simbirtsev A. S. <sup>a,b</sup>,  
Totolyan A. A. <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Saint-Petersburg Pasteur Institute.

<sup>b</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.

<sup>c</sup> Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation.

КЛИН. ИССЛЕДОВАНИЕ «КОРОНАДЕРМ-PS»

"CORONADERM-PS" CLINICAL TRIALS

10.15789/2220-7619-SAS-17790

<sup>d</sup> ATG Service Gene LLC, St. Petersburg, Russian Federation.

## Резюме

Оценка клеточного иммунитета к SARS-CoV-2 является важным инструментом оценки эффективности вакцинации и формирования постинфекционного иммунитета. По данным литературы, вирус-специфические Т-клетки, в отличие от специфических антител, сохраняются более длительный срок и обеспечивают эффективную элиминацию вируса из организма человека. Существующие методы оценки специфических Т-клеток основаны на методике проточной цитометрии, что требует специализированного лабораторного оборудования и высококвалифицированного персонала. Альтернативой данного метода является проведение кожной пробы с оценкой реакции гиперчувствительности замедленного типа. Для проведения кожной пробы был разработан препарат «КоронаДерм-PS», являющийся стерильным изотоническим раствором для внутрикожного введения, содержащим рекомбинантный гибридный белок, включающий участки структурных белков S, M, N, E коронавируса SARS-CoV-2, продуцируемый генетически модифицируемой культурой клеток штамма *Escherichia coli* BL21.

После проведения доклинических исследований, свидетельствовавших о безопасности препарата, было принято решение о проведении I и II фазы клинического исследования с целью оценки безопасности и специфической активности препарата «КоронаДерм-PS» у условно-здоровых добровольцев с поствакцинальным и постинфекционным иммунитетом к SARS-CoV-2.

На I фазе проведенного клинического исследования, с участием не болевших и не привитых добровольцев, были получены данные о безопасности и хорошей переносимости препарата, что позволило провести II фазу исследования. По результатам II фазы получена информация о безопасности препарата у лиц с поствакцинальным и постинфекционным иммунитетом к коронавирусу путем оценки клинических и лабораторных

данных. За период исследования серьезных нежелательных явлений не отмечалось, а в 93,5% нежелательные явления не потребовали никаких терапевтических или диагностических вмешательств. Для оценки специфической активности препарата производилось сравнение результата кожной пробы с полученным индексом стимуляции продукции  $IFN\gamma$  CD4+ Т-лимфоцитами методом проточной цитометрии. По результатам ROC-анализа показатели чувствительности составили от 76,6% до 84%, а показатели специфичности от 80% до 87,5%. Таким образом, препарат «КоронаДерм-PS» является информативным диагностическим тестом ( $AUC=0,795$ ), с высокой чувствительностью (79,8%) и специфичностью (80,8%), показывающий соответствующие результаты в различных группах добровольцев.

По результатам анализа полученных данных показано, что препарат «КоронаДерм-PS» является качественной альтернативой лабораторных методов оценки специфического Т-клеточного иммунитета к SARS-CoV-2 с хорошей чувствительностью и специфичностью, в том числе для проведения массового скрининга.

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, COVID-19, коронавирусный антиген Cord\_PS, CD4+ Т-клетки, CD8+ Т-клетки,  $IFN\gamma$ , Т-клеточный иммунный ответ, «КоронаДерм-PS».

## Abstract

The evaluation of cellular immunity to SARS-CoV-2 is a critical tool for assessing vaccination efficacy and development of post-infectious immunity. According to available studies, virus-specific T cells persist longer than antigen-specific antibodies and play a pivotal role in the effective virus elimination from human body. Current methodologies for assessing virus-specific T cells are mostly based on flow cytometry, which require specialized laboratory equipment and highly trained personnel. An alternative approach involves a skin test conducted to assess delayed-type hypersensitivity (DTH) reactions. For this, there has been developed the "CoronaDerm-PS" substance, a sterile isotonic solution for intradermal administration, containing a recombinant hybrid protein that incorporates regions of SARS-CoV-2 structural proteins S, M, N, and E, produced by a genetically modified *E. coli* BL21 strain cell culture.

Following preclinical studies that demonstrated the safety of the above-noted medication, Phase I and Phase II clinical trials were initiated to evaluate safety and specific activity of "CoronaDerm-PS" in apparently healthy volunteers with SARS-CoV-2 post-vaccination and post-infection immunity.

In Phase I clinical trial with COVID-19 unexposed or vaccinated volunteers, the data were obtained demonstrating the safety and good tolerability of the medication, thus enabling the progression to Phase II. The Phase II results provided additional evidence on the preparation's safety in individuals with SARS-CoV-2 post-vaccination and post-infection immunity, as assessed by clinical and laboratory data. No serious adverse events were observed during the study, and in 93.5% cases, adverse events required no therapeutic or diagnostic intervention. To assess the specific activity of the preparation, the skin test data were compared with the IFN $\gamma$  production stimulation index for CD4<sup>+</sup> T lymphocytes assessed by flow cytometry. The ROC analysis revealed sensitivity magnitude ranging from 76.6% to 84%, and specificity level ranging from 80% to 87.5%. Based on ROC analysis results,

"CoronaDerm-PS" can be an informative diagnostic tool (AUC = 0.795), demonstrating high sensitivity (79.8%) and specificity (80.8%), with consistent results across different volunteer cohorts.

Analyzing the collected data suggests that "CoronaDerm-PS" is a robust alternative to laboratory methods for evaluating SARS-CoV-2-specific T-cell immunity, with high sensitivity and specificity, suitable for large-scale screening.

**Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, coronavirus antigen Cord\_PS, CD4+ T cells, CD8+ T cells, IFN $\gamma$ , T cell immune response, "CoronaDerm-PS".

1 **1 Введение**

2 COVID-19 - острая респираторная инфекция, вызываемая коронавирусом  
3 SARS-CoV-2, приводящая к развитию пневмонита, поражению сердечно-  
4 сосудистой системы и других органов, с высоким риском смерти, особенно  
5 у пожилых людей. Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19,  
6 начавшаяся в самом конце 2019 года в КНР, быстро охватила весь мир и  
7 стала большим вызовом для систем здравоохранения стран. Благодаря  
8 быстрой разработке вакцин против новой коронавирусной инфекции  
9 удалось предотвратить большое число летальных исходов заболевания [11].  
10 Однако, поскольку до сих пор в массовом доступе нет ни одного  
11 эффективного этиотропного лекарственного препарата против SARS-CoV-  
12 2, можно считать, что все случаи выздоровления заболевших связаны  
13 исключительно с активностью иммунной системы организма, стимуляция  
14 которой с неизбежностью осуществляется непосредственно вирусом или  
15 вакцинным препаратом, имитирующим «живой» вирус или его  
16 иммуногенные компоненты.

17 Оценка уровня иммунитета, выработанного против SARS-CoV-2, важна  
18 для коррекции лечения больных, мониторинга результатов вакцинации  
19 против SARS-CoV-2, обоснования необходимости ревакцинации и надзора  
20 за выработанным «коллективным» иммунитетом к коронавирусу.  
21 Изначально оценка уровня специфического иммунитета была сосредоточена  
22 на использовании тестов для обнаружения сывороточных антител класса А,  
23 М и G. Однако эти тесты не дают представления о состоянии клеточного  
24 звена иммунитета. Известно, что иммунитет к определенным патогенам  
25 опосредуется как Т-клетками, так и антителами. Причем антитела играют  
26 ведущую роль в борьбе с патогенными бактериями, но лишь  
27 вспомогательную роль - в борьбе с вирусами. Ведущая роль в борьбе с  
28 вирусами принадлежит CD8+ цитотоксическим Т-лимфоцитам (CTL) и  
29 CD4+ Т-хелперам 1-го типа (Th1) [6]. Вирус-специфические CTL

30 распознают инфицированные вирусом клетки и «убивают» их до того, как  
31 они станут источником репликации вирусов. Th1-лимфоциты облигатно  
32 участвуют в активации и регуляции иммунного ответа, антителопродукции  
33 В-клетками. Таким образом, Т-клетки играют важную роль в элиминации  
34 патогена из организма, а Т-клеточный иммунитет может сохраняться годами  
35 или даже десятилетиями [4].

36 Основная проблема оценки специфических Т-клеток заключается в том,  
37 что вирус-специфические Т-клетки трудно определить с помощью  
38 рутинных лабораторных тестов. Хотя антитела играют лишь  
39 вспомогательную роль в защите от вирусов, их легче измерить в сыворотке  
40 крови, что активно используется для оценки иммунитета к SARS-CoV-2.  
41 Наличие антивирусных антител является суррогатным маркером Т-  
42 клеточного иммунитета к вирусам. Однако антительный ответ является  
43 временным и обычно затухает через шесть-девять месяцев после заражения  
44 [7]. Измерение Т-клеточного ответа на SARS-CoV-2 дает информацию о  
45 том, сформировался ли у конкретного пациента клеточный иммунитет к  
46 коронавирусу SARS-CoV-2, и позволяет оценить, сколько людей были  
47 реально инфицированы SARS-CoV-2 и сколько из них успешно  
48 выздоровели, а также о доле успешно вакцинированных лиц. Использование  
49 только серологических тестов не позволяет полноценно оценить  
50 постинфекционный и поствакцинальный иммунитет. Во-первых,  
51 гуморальный иммунитет со временем ослабевает. Во-вторых, некоторые  
52 люди, по-видимому, реагируют на воздействие или инфекцию SARS-CoV-2  
53 путем усиления Т-клеточного ответа без продукции антител [5].

54 Классические подходы определения Т-клеточного иммунитета к SARS-  
55 CoV-2 требуют дорогостоящей, многоэтапной подготовки проб и стимуляции  
56 Т-клеток *in vitro* с использованием методов, которые еще не  
57 стандартизированы и реализуются в высокоспециализированных

58 лабораторий. Эти методы включают в себя взятие относительно большого  
59 количества крови, выделение Т-клеток из собранной крови, стимуляцию  
60 выделенных Т-клеток пептидами или белками SARS-CoV-2 при  
61 культивировании и, наконец, анализ культивированных Т-клеток с  
62 использованием внутрицитоплазматического флуоресцентного окрашивания  
63 цитокинов (в частности, интерферона-гамма, IFN $\gamma$ ) с помощью  
64 мультипараметрической проточной цитометрии. Альтернативой данному  
65 лабораторному методу является проведение кожной пробы для использования  
66 классической реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), в  
67 виде туберкулиновой пробы, используемой для диагностики туберкулеза  
68 более 120 лет [8]. Кожная проба ГЗТ не требует специальных методик и  
69 предназначена для проведения в условиях процедурного кабинета.

70 Препарат «КоронаДерм-PS» разработан для оценки Т-клеточного  
71 иммунитета, который представляет собой стерильный изотонический раствор  
72 для внутрикожного введения, содержащий рекомбинантный гибридный  
73 белок, включающий участки структурных белков S, M, N, E коронавируса  
74 SARS-CoV-2, продуцируемый генетически модифицируемой культурой  
75 клеток штамма *Escherichia coli* BL21 [1]. На основе литературных данных, в  
76 структуру антигена были включены иммуногенные участки структурных  
77 белков S, M и E коронавируса, а также N белок целиком. Такой выбор участков  
78 антигенов белков S, M и E обоснован данными по их иммуногенности. N белок  
79 включен целиком, исходя из данных о том, что именно на него вырабатывается  
80 стойкий Т-клеточный иммунный ответ, а также N белок значительно меньше  
81 подвержен мутациям, что обеспечивает специфичность препарата вне  
82 зависимости от геноварианта SARS-CoV-2, на который сформировалась  
83 иммунологическая память [2].

84 Препарат предназначен для оценки Т-клеточного иммунитета с помощью  
85 кожной пробы взамен теста на продукцию IFN $\gamma$  Т-клетками периферической  
86 крови в условиях *in vitro*.

87 Проведенные доклинические исследования свидетельствуют о  
88 безопасности разработанного препарата для животных и его пригодности для  
89 тестирования наличия гиперчувствительности замедленного типа у  
90 сенсibilизированных коронавирусом аллергеном животных [3]. Это  
91 послужило основанием для проведения I и II фазы клинических исследований  
92 с целью оценки безопасности препарата, а также его специфической  
93 активности.

#### 94 **Цель исследования**

95 Целью исследования являлось изучение показателей безопасности и  
96 реактогенности, а также оценка специфической активности препарата  
97 «КоронаДерм-PS» у условно-здоровых добровольцев с поствакцинальным и  
98 постинфекционным иммунитетом к SARS-CoV-2.

#### 99 **3 Задачи исследования**

100 Задачи исследования соответствовали стадиям клинического  
101 исследования:

##### 102 **Фаза I:**

103 - оценка безопасности и переносимости препарата «КоронаДерм-PS»  
104 при однократном внутрикожном введении здоровым добровольцам, ранее  
105 не болевшим COVID-19 и не вакцинированным от COVID-19;

##### 106 **Фаза II:**

107 - оценка безопасности и реактогенности препарата «КоронаДерм-PS»  
108 при однократном внутрикожном введении здоровым добровольцам.

109 - определение специфической активности препарата «КоронаДерм-PS»  
110 в дозе 0,2 мл при внутрикожном введении в сравнении с плацебо

111 добровольцам четырех испытуемых групп (группа 1 – прошедшие  
112 вакцинацию «ЭпиВакКорона»; группа 2 – прошедшие вакцинацию «Гам-  
113 КОВИД-Вак»; группа 3 – прошедшие вакцинацию «КовиВак»; группа 4 –  
114 перенесшие инфекцию COVID-19, но не вакцинированные) и  
115 добровольцам контрольной группы (группа 5 – не переболевшие COVID-  
116 19 и не вакцинированные);

117 - Сравнение результатов оценки наличия иммунитета по результатам  
118 кожной пробы и по количеству Т-клеток периферической крови,  
119 продуцирующих IFN $\gamma$  в условиях *ex vivo* в ответ на препарат  
120 «КоронаДерм-PS» у добровольцев 1-й, 2-й, 3-й, 4-й и 5-й групп.

#### 121 4 Материалы и методы

122 Клиническое исследование проводилось согласно протоколу CD-PS-  
123 01/21 (одобрено Советом по этике Министерства здравоохранения  
124 Российской Федерации (протокол №298 от 18.01.2022), разрешение  
125 Министерства здравоохранения Российской Федерации №90 от 10 февраля  
126 2022) и в соответствии с принятыми нормами и правилами проведения  
127 клинических исследований. Клиническое исследование проводилось в  
128 отделение клинических испытаний Федерального бюджетного учреждения  
129 науки «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного  
130 здоровья».

131 Всего в рамках I-II фазы клинического исследования 325 добровольцев  
132 (42,5% мужчины, 57,5% женщины, средний возраст добровольцев составил  
133 42,36±15,95 лет, возрастной интервал – 18–92 лет) прошли этап скрининга,  
134 из них включено в исследование 289 добровольцев (42,2% мужчины, 57,8%  
135 женщины, средний возраст составил 43,18±15,95 лет, возрастной интервал  
136 – 18–92 лет), соответствующие критериям включения в исследование и не  
137 имеющие критериев невключения в исследование.

### **Критерии включения:**

1. Наличие подписанного и датированного информированного согласия добровольца на участие в клиническом исследовании, до проведения любой из процедур исследования;
2. Возраст от 18 лет;
3. Индекс массы тела (ИМТ) от 18,5 до 34,9 кг/м<sup>2</sup>;
4. Способность посетить все запланированные визиты и выполнить все запланированные процедуры и исследования;
5. Согласие на полное половое воздержание или использование эффективного метода контрацепции в течение всего исследования (до дня 7).
6. Доброволец соответствует одному из следующих условий:
  - a. вакцинирован вакциной «ЭпиВакКорона» (согласно Федеральному регистру граждан, вакцинированных от COVID-19) не менее 14 дней и не более 180 дней до скрининга в исследование;
  - b. вакцинирован вакциной «Гам-КОВИД-Вак» (согласно Федеральному регистру граждан, вакцинированных от COVID-19, т.е. получивших вторую дозу двухкомпонентной вакцины при первичной вакцинации или получивших дозу вакцины «Спутник-Лайт» в режиме ревакцинации) не менее 14 дней и не более 180 дней до скрининга в исследование;
  - c. вакцинирован вакциной «КовиВак» (согласно Федеральному регистру граждан, вакцинированных от

COVID-19) не менее 14 дней и не более 180 дней до скрининга в исследование;

d. перенес инфекцию COVID-19 (т.е. имеет эпидемиологический номер в базе данных Роспотребнадзора) с датой выздоровления не менее 14 дней и не более 180 дней до скрининга в исследование, но не вакцинирован от COVID-19 (т.е. отсутствует запись в Федеральном регистре граждан, вакцинированных от COVID-19);

e. не переносил инфекцию COVID-19 (т.е. отсутствует эпидемиологический номер в базе данных Роспотребнадзора) и не вакцинирован от COVID-19 (для Фазы I или для Группы 5 в Фазе II).

#### **Критерии невключения:**

1. Детский возраст до 18 лет;
2. Беременность и период грудного вскармливания;
3. Военнослужащие и сотрудники правоохранительных органов;
4. Лица, находящиеся под стражей в следственных изоляторах и отбывающие наказания в местах лишения свободы;
5. Контакты с заболевшими COVID-19 в течение 14 дней до визита скрининга;
6. Симптомы любого острого заболевания на момент визита скрининга;
7. Любое острое заболевание, разрешившееся менее 4 недель до визита скрининга;

8. Любое острое заболевание органов дыхательной системы менее чем за 3 месяца до визита скрининга;
9. Обострение хронических заболеваний менее чем за 4 недели до начала исследования;
10. Гиперчувствительность или аллергия к любому компоненту исследуемого препарата в анамнезе;
11. Наличие в анамнезе туберкулеза (легочный и внелегочный), онкологических заболеваний, аутоиммунных заболеваний, кожных заболеваний (пузырчатка, псориаз, экзема, атопический дерматит);
12. Длительное применение (более 14 дней) иммунодепрессантов, системных глюкокортикостероидов или иммуномодулирующих препаратов в течение 6 месяцев, предшествующих визиту скрининга;
13. Положительный анализ на ВИЧ, вирусные гепатиты В и С, сифилис;
14. Вакцинация другими вакцинами от SARS-CoV-2, за исключением перечисленных: «ЭпиВакКорона», «Гам-КОВИД-Вак», «КовиВак».  
Примечание: пациенты, вакцинированные вакциной «Спутник Лайт» не в режиме ревакцинации (т.е. без ранее проведённой вакцинации двумя дозами вакцины Гам-КОВИД-Вак) также не допускаются к участию в исследовании;
15. Вакцинация любой другой вакциной в течение одного месяца, предшествующего визиту скрининга или запланированная вакцинация в ходе исследования;

16. Прием лекарственных препаратов иммуноглобулина или препаратов крови в течение последних 3 месяцев до визита скрининга;
17. Донорство (450 мл крови или плазмы и более) менее чем за 2 месяца до визита скрининга;
18. Любые прочие острые и хронические заболевания, наличие которых по мнению исследователя делает участие добровольца в исследовании небезопасным или несовместимо с соблюдением режима, предусмотренного протоколом и получением достоверных данных в ходе исследования;
19. Участие в других клинических исследованиях с приёмом исследуемого препарата (или применением медицинского изделия) менее чем за 1 месяц до визита скрининга;
20. Лица с алкогольной, лекарственной или наркотической зависимостью. Прием более чем 10 единиц алкоголя в неделю (1 ед. алкоголя эквивалентна 500 мл пива, 200 мл вина или 50 мл водки) или анамнестические сведения об алкоголизме, наркомании, злоупотреблении лекарственными препаратами;
21. Наличие психических заболеваний;
22. Несоответствие критериям включения.
23. Для Фазы I и для добровольцев, заявленных к включению в Группу 5: положительный результат анализа на антитела к SARS-CoV-2.

138 На первой фазе исследования процедуру скрининга прошли 28  
139 добровольцев. В исследование по результатам скрининга были включены 20  
140 добровольцев, ранее не переносивших новую коронавирусную инфекцию и

141 не вакцинированные против нее. На фазе I исследования распределения  
142 добровольцев на группе и маскировка данных не проводилась.

143 На второй фазе исследования процедуру скрининга прошли 297  
144 добровольцев. В исследование, по результатам скрининга, были включены  
145 269 волонтеров, соответствующим критерия включения.

146 На фазе II испытуемые добровольцы, отобранные по критериям  
147 включения и невключения, были разделены на пять групп:

148 **Группа 1 (n=79)** – внутрикожное введение «КоронаДерм-PS» в дозе 0,2  
149 мл лицам, вакцинированным вакциной «ЭпиВакКорона» (Согласно  
150 Федеральному регистру граждан, вакцинированных от COVID-19);

151 **Группа 2 (n=82)** – внутрикожное введение «КоронаДерм-PS» в дозе 0,2  
152 мл лицам, вакцинированным вакциной «Гам-КОВИД-Вак» (Согласно  
153 Федеральному регистру граждан, вакцинированных от COVID-19);

154 **Группа 3 (n=25)** – внутрикожное введение препарата «КоронаДерм-  
155 PS» в дозе 0,2 мл лицам, вакцинированным вакциной «КовиВак» (Согласно  
156 Федеральному регистру граждан, вакцинированных от COVID-19);

157 **Группа 4 (n=80)** – внутрикожное введение препарата «КоронаДерм-  
158 PS» в дозе 0,2 мл лицам, перенесшим инфекцию COVID-19 (т.е. имеющих  
159 эпидемиологический номер в базе данных Роспотребнадзора), но не  
160 вакцинированным от COVID-19 (т.е. отсутствует запись в Федеральном  
161 регистре граждан, вакцинированных от COVID-19);

162 **Группа 5 (n=23)** – внутрикожное введение препарата «КоронаДерм-  
163 PS» в дозе 0,2 мл лицам, не переносившим инфекцию COVID-19 (т.е. с  
164 отсутствием эпидемиологического номера в базе данных  
165 Роспотребнадзора) и не вакцинированным от COVID-19 (т.е. отсутствует  
166 запись в Федеральном регистре граждан, вакцинированных от COVID-19).

167 На фазе II добровольцу одномоментно вводился Препарат №1  
168 («КоронаДерм-PS») и Препарат № 2 (Натрия хлорид буфус растворитель  
169 для приготовления лекарственных форм для инъекций 0,9 %). Препараты  
170 набирались в шприцы таким образом, в результате чего добровольцы не  
171 могли знать место введения исследуемого препарата и плацебо.

172 Максимальный срок участия для каждого добровольца в исследовании  
173 как фазы I, так и фазы II составлял 13 дней:

174 - период скрининга (Визит 0) – до 7 суток;

175 - амбулаторное наблюдение – 6 суток.

176 В случае если у добровольца отмечались непредвиденные  
177 нежелательные реакции, по особому запросу медицинского монитора  
178 добровольцу предлагалось оставаться под наблюдением врача-  
179 исследователя до полного выздоровления или стабилизации состояния.

180 График проведения процедур клинического исследования представлен  
181 в таблице №1.

182 Для оценки безопасности и переносимости препарата «КоронаДерм-  
183 PS» на первом этапе (фаза I) исследование проводилось в одной группе и без  
184 кодирования препарата. Данный дизайн позволил в полной мере оценить  
185 безопасность препарата, его переносимость, что позволило перейти ко  
186 второму этапу (фаза II) исследования. Фаза II представляла собой простое  
187 слепое плацебо-контролируемое исследование, направленное на оценку  
188 безопасности и реактогенности исследуемого препарата, а также его  
189 специфической активности у лиц, вакцинированных различными вакцинами  
190 и у перенесших коронавирусную инфекцию в сравнении с добровольцами,  
191 ранее не переносившими инфекцию COVID-19 и не вакцинированным от  
192 COVID-19, а также Т-клеточного иммунного ответа на специфические  
193 антигены SARS-CoV-2 у добровольцев. Данный дизайн позволяет снизить

194 риск ложных местных и системных НЯ благодаря применению  
195 одновременно с ИП плацебо, а также получить более точную информацию  
196 о переносимости препарата «КоронаДерм-PS».

## 197 **Лабораторные и инструментальные методы обследования**

### 198 **Флюорография**

199 Рентгенологическое исследование легких осуществлялось на этапе  
200 скрининга при отсутствии документированных данных о прохождении ФЛГ  
201 в течение 1 года до скрининга.

### 202 **Электрокардиография**

203 Стандартная ЭКГ в 12 отведениях проводилась во время Визита 0  
204 (скрининга). Расшифровка ЭКГ производилась врачом, обладающим  
205 достаточной квалификацией, чтобы правильно расшифровать ЭКГ.

### 206 **Клинический анализ крови**

207 У каждого добровольца исследовались следующие показатели:  
208 количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, уровень гемоглобина,  
209 лейкоцитарная формула аппаратным методом на анализаторе Horiba ABX  
210 Pentra 60. Скорость оседания эритроцитов определялась по методу  
211 Панченкова.

### 212 **Биохимический анализ крови**

213 Были определены следующие показатели: активность ферментов  
214 аланинтрансаминазы, аспартаттрансаминазы, лактатдегидрогеназы,  
215 щелочной фосфатазы, холестерин, общий белок, общий билирубин,  
216 глюкоза, креатинин, мочевины, СРБ, а также общий уровень  
217 иммуноглобулинов класса E (IgE) на автоматическом анализаторе Fujuno  
218 SA-270 методом турбидиметрии с использованием реагентов «ДиаС»  
219 производства АО «ДИАКОН-ДС».

220 **Коагулограмма**

221 Проводилось определение показателей свертывающей системы крови  
222 (МНО, АЧТВ, фибриноген) клоттинговым методом с использованием  
223 реагентов производства «НПО Ренам».

224 **Исследование на ВИЧ, гепатит В и С**

225 Исследование на вирус иммунодефицита человека  
226 проводилось путем определения антител к ВИЧ с помощью  
227 набора реагентов для иммуноферментного выявления антител к вирусам  
228 иммунодефицита человека 1 и 2 типов «КомбиБест анти-ВИЧ-1+2» (АО  
229 «Вектор-Бест»). Исследование на наличие поверхностного антигена вируса  
230 гепатита В и суммарных антител к вирусу гепатита С проводили  
231 хемилюминесцентным иммуноанализом с использованием «ARCHITECT»  
232 Abbott.

233 **Общий анализ мочи**

234 Были исследованы следующие показатели: прозрачность, цвет,  
235 удельный вес, рН, белок, глюкоза, лейкоциты, эритроциты, цилиндры, соли,  
236 слизь, эпителий, бактерии, билирубин, кетоны, нитриты, уробилиноген на  
237 автоматическом анализаторе Siemens Clinitek Status Plus методом «сухой  
238 химии».

239 **Определение антител к SARS-CoV-2**

240 Содержание специфических антител определялось в образцах  
241 сыворотки добровольцев с помощью Набора реагентов для  
242 иммуноферментного количественного определения антител человека класса  
243 IgG к N-белку SARS-CoV-2 («N-CoV-2-IgG PS») согласно инструкции  
244 производителя (ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени  
245 Пастера).

246 **Определение наличия РНК SARS-CoV-2 в мазках из носоглотки (или**  
247 **ротоглотки)**

248           Определение наличия и концентрации РНК SARS-CoV-2 в образцах  
249 биологических жидкостей проводили методом RT-PCR. Выделение РНК из  
250 всех образцов, в том числе контрольных, проводилось с использованием  
251 Комплекта реагентов для выделения РНК/ДНК из клинического материала  
252 «РИБО-преп» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора) согласно  
253 инструкции производителя. Определение РНК SARS-CoV-2 в реакции  
254 обратной транскрипции, проводили с использованием Набора реагентов для  
255 выявления РНК коронавируса SARS-CoV-2 в клиническом материале  
256 методом полимеразной цепной реакции в реальном времени («COVID-2019  
257 Amp») согласно инструкции производителя (ФБУН НИИ эпидемиологии и  
258 микробиологии имени Пастера). Результаты исследования  
259 интерпретировали в соответствии с инструкцией к набору.

260 **Оценка Т-клеточного иммунитета в условиях ex vivo с помощью**  
261 **проточной цитометрии**

262           Проведения оценки продукции IFN- $\gamma$  CD4+ Т-лимфоцитами  
263 проводилось по следующему протоколу исследования:

264           Забор венозной крови доноров осуществляли в пробирки с  
265 добавлением гепарина (10 ЕД/мл). Кровь смешивали со стерильным  
266 физиологическим раствором, забуференным фосфатами (ЗФР) в  
267 соотношении 1:2 и наслаивали на градиент плотности 1,077 г/мл  
268 Histopaque-1077 (Sigma-Aldrich, США), после чего центрифугировали в  
269 течение 30 мин при 400g и температуре 18-22°C. По завершении  
270 центрифугирования собирали слой мононуклеарных клеток,  
271 образовавшийся на границе раздела фаз. Полученную суспензию клеток  
272 дважды отмывали полной культуральной средой (ПКС), приготовленной на  
273 основе RPMI-1640 («Биолот», Санкт-Петербург) с добавлением 10%

274 инактивированной эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС, «Биолот»,  
275 Санкт-Петербург), 50 мкг/мл гентамицина («Биолот», Санкт-Петербург) и 2  
276 mM L-глутамин («Биолот», Санкт-Петербург), в течение 7 минут при 300g.  
277 После чего определяли количество полученных клеток при помощи  
278 гемоцитометра. Для постановки экспериментов в лунки 96-луночных  
279 планшетов («Sarstedt», Германия) вносили по 200 мкл клеточной суспензии  
280 ( $1-2 \times 10^7$  клеток в мл) в ПКС. В качестве положительного контроля  
281 протекания реакции использовали SEB (Staphylococcus Enterotoxin B) в  
282 конечной концентрации 1 мкг/мл. Равный объем культуральной среды, на  
283 которой готовили конечный раствор SEB, использовали в качестве  
284 негативного контроля протекания реакции. Для стимуляции клеток  
285 препарата «КоронаДерм-PS» в финальной концентрации 5 мкг/мл. Для  
286 подавления секреции цитокинов клетками во все образцы вносили блокатор  
287 аппарата Гольджи брефелдин-А в конечной концентрации 10 мкг/мл. Далее  
288 образцы инкубировали при 37°C в атмосфере 5% CO<sub>2</sub> в течение 18 часов.  
289 По завершении инкубации клетки ресуспендировали в охлажденном ЗФР,  
290 содержащий 2% ЭТС, переносили в пробирки для центрифугирования и  
291 дважды отмывали избытком ЗФР (300g в течение 8 минут). Полученную  
292 суспензию клеток использовали для оценки внутриклеточной продукции  
293 цитокинов.

294 Далее осуществляли окраску образцов антителами для поверхностных  
295 антигенов CD45RA-ECD, CD4-PC7, CD3-APC-Cy7, а также красителем  
296 Zombie Aqua, позволяющим отличить живые клетки от погибших в  
297 соответствие с рекомендациями фирм-производителей. Дальнейшую  
298 пробоподготовку осуществляли при помощи набора для окраски  
299 внутриклеточных антигенов IntraPrep Permeabilization Reagent по  
300 инструкции фирмы-производителя. Для выявления клеток, накопивших в  
301 составе цитоплазматического компартмента IFN $\gamma$ , применяли антитела  
302 против IFN $\gamma$  человека, конъюгированные с ФИТЦ. По завершении

303 подготовки образцов к анализу клетки ресуспендировали в 2% растворе  
304 нейтрального формалина на PBS. Анализ образцов проводили на проточном  
305 цитофлуориметре NovoCyte Flow Cytometer, оснащенном тремя диодными  
306 лазерами 405, 488 и 638 нм. В каждом из образцов оценивали относительное  
307 содержание IFN $\gamma$ <sup>+</sup> клеток с фенотипом CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>-</sup>, результата  
308 выражали в виде % IFN $\gamma$ <sup>+</sup> лимфоцитов от общего числа Т-хелперов памяти  
309 (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>-</sup>).

### 310 **Тест на беременность**

311 Тест на беременность у женщин с сохраненным репродуктивным  
312 потенциалом проводился в условиях клинического центра с помощью тест-  
313 полоски (иммунохроматографическое определение бета-хорионического  
314 гонадотропина в моче).

### 315 **Статистическая обработка данных**

316 Для проведения статистического анализа был использован пакет  
317 статистических программ «IBM SPSS Statistics 26» (International Business  
318 Machines Corp., Соединенные Штаты Америки).

319 Демографические данные и первичные параметры эффективности  
320 оценивались с помощью параметрических и непараметрических методов.

321 Основные лабораторные показатели, полученные в ходе исследования,  
322 обрабатывались по правилам описательной статистики. Величины  
323 подобных показателей были представлены в виде среднего значения и  
324 стандартного отклонения или медианы и интерквартильного размаха, в  
325 зависимости от характера распределения оцениваемого признака.

326 Данные по безопасности оценивались по частоте выявления  
327 нежелательных явлений. Частоты развития НЯ/СНЯ и других признаков в  
328 группах (частотный анализ) сравнивали с помощью критерия хи-квадрат  
329 (преимущественно) или точного критерия Фишера (если ожидаемая частота

330 признака в одной из подгрупп менее 5. Сравнение выраженности побочных  
331 явлений (слабая, умеренная, тяжелая) между группами проводилось с  
332 помощью непараметрического теста Манна-Уитни.

333 При оценке безопасности препарата для клинико-лабораторных,  
334 биохимических и иммунобиологических показателей рассчитывалось  
335 среднее арифметическое и его доверительный интервал с достоверностью  
336  $p \leq 0,05$ ).

## 337 5 Результаты

338 В статистическую обработку включались данные, полученные от всех  
339 участников исследования, которые подверглись воздействию изучаемого  
340 препарата, независимо от степени следования протоколу в ходе  
341 исследования.

## 342 ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА «КОРОНАДЕРМ-PS»

343 Несмотря на то, что препарат вводился внутрикожно в минимальной  
344 дозе и не ожидалось значимого проникновения в системный кровоток,  
345 введение препарата вызывало реакцию организма, которая иногда имела  
346 клиническую манифестацию. Протоколом клинического исследования  
347 была предусмотрена классификация реакций на местные, системные и  
348 аллергические.

349 Критерии оценки местных и системных реакций

350 Оценка местных и системных реакций проводилась по 4-балльной  
351 шкале (Таблица №2).

352 Оценку температурной реакции осуществляли при подмышечном  
353 измерении по следующим категориям:

354 – (отсутствует)  $\leq 37$  °C

355 – (слабая)  $> 37$  °C –  $\leq 37,5$  °C

356 – (средняя)  $> 37,5^{\circ}\text{C} - \leq 38,5^{\circ}\text{C}$

357 – (сильная)  $> 38,5^{\circ}\text{C}$  .

358 Связь НЯ с применением изучаемых препаратов оценивались по  
359 критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (Таблица №3):

360 Регистрация нежелательных явлений (НЯ) происходила с момента  
361 введения препарата до Визита 4 включительно на основании данных,  
362 внесённых добровольцами в индивидуальные дневники самонаблюдения,  
363 а также из устных опросов добровольцев, проведения физикального и  
364 лабораторного обследования добровольцев. Клинические симптомы,  
365 которые могли развиваться после подписания информированного  
366 согласия, но до применения исследуемого препарата регистрировались как  
367 факты анамнеза, а не как нежелательные явления.

368 При получении исследователем информации о возникновении НЯ при  
369 необходимости мог был назначен внеплановый визит в исследовательский  
370 центр в ближайшее возможное время. Добровольцу с НЯ оказывалась  
371 необходимая медицинская помощь. При внеплановом визите  
372 исследователь решал вопрос о возможности дальнейшего участия  
373 добровольца в исследовании.

374 При наличии показаний, по решению врача-исследователя и лечащего  
375 врача могли были выполнены дополнительные клинические и/или  
376 лабораторно-инструментальные исследования при внеплановых визитах  
377 и/или, в случае отсутствия разрешения НЯ к моменту Визита 4.

378 На первом этапе (фаза I) НЯ отмечались у 12 добровольцев, всего 45 НЯ  
379 слабой ( $n=39$ , 86,7%) и средней ( $n=6$ , 13,3%) степени выраженности. При  
380 этом НЯ средней степени выраженности имели сомнительную ( $n=5$ ) и не  
381 подлежащую классификация ( $n=1$ ) связь с исследуемым препаратом.

382 Нежелательные явления слабой степени выраженности имели связь с ИП  
383 разной степени выраженности:

- 384 • Определенная (n=9)
- 385 • Вероятная (n=1)
- 386 • Возможная (n=5)
- 387 • Сомнительная (n=24)

388 Все НЯ отмечавшиеся на первом этапе (фаза I) исследования  
389 закончились выздоровлением/разрешением. Трех добровольцам  
390 потребовался прием лекарственных средств с целью купирования  
391 симптоматики НЯ.

392 На первом этапе (фаза I) НЯ, имеющие определенную (n=9),  
393 вероятную (n=1) и возможную (n=5) связь с введением препарата, были  
394 представлены «ожидаемыми» НЯ, имели слабую степень выраженности и  
395 не потребовали применения мер для купирования данных клинических  
396 проявлений. Нежелательные проявления, имевшие среднюю степень  
397 выраженности, были расценены как имеющие сомнительную или не  
398 подлежащую классификации связь с ИП. Серьезных нежелательных  
399 явлений или летальных исходов не отмечалось, НЯ, потребовавших  
400 продления периода наблюдения или внеплановых визитов в  
401 исследовательский центр, также не отмечалось. Таким образом, на фазе I  
402 исследования, была подтверждена безопасность и переносимость препарата  
403 «КоронаДерм-PS» у добровольцев.

404 На втором этапе (фаза II) НЯ у 167 добровольцев, всего 433 НЯ слабой  
405 (n=383, 88,5%), средней (n=42, 9,7%) и сильной (n=8, 1,8%) степени  
406 выраженности. Из общего числа НЯ 192 (44,3%) нежелательных явления были  
407 расценены как местные, 235 (54,3%) как системные НЯ, а 6 (1,4%) – как  
408 аллергические нежелательные явления. Нежелательные явления слабой  
409 степени выраженности имели следующую связь с введением ИП:

- 410           • Определенная (n=156, 40,7% от общего числа НЯ слабой степени  
411           выраженности)  
412           • Вероятная (n=11, 2,9%)  
413           • Возможная (n=44, 11,5%)  
414           • Сомнительная (n= 168, 43,9%)  
415           • Условная (n=2, 0,5%)  
416           • Не подлежащая классификации (n=2, 0,5%)

417           Нежелательные явления средней степени выраженности имели  
418           следующую связь с введение ИП:

- 419           • Определенная (n=10, 23,8% от общего числа НЯ средней степени  
420           выраженности)  
421           • Вероятная (n=3, 7,1%)  
422           • Возможная (n=8, 19,0%)  
423           • Сомнительная (n= 21, 50,0%)

424

425           Нежелательные явления сильной степени выраженности имели  
426           следующую связь с введение ИП:

- 427           • Определенная (n=1, 12,5% от общего числа НЯ сильной степени  
428           выраженности)  
429           • Возможная (n=1, 12,5%)  
430           • Сомнительная (n= 6, 75,0%)

431           Все НЯ отмечавшиеся на втором этапе (фаза II) исследования  
432           закончились выздоровлением/разрешением. В 93,5% случаев НЯ никаких  
433           терапевтических или диагностических мер в отношении нежелательного  
434           явления не предпринималось, клинические проявления разрешились  
435           самостоятельно в течение срока участия добровольца в клиническом  
436           исследовании.

437

438 На втором этапе (фаза II) НЯ, имеющие определенную (n=167),  
439 вероятную (n=14) и возможную (n=53) связь с введением препарата имели  
440 слабую (n=211) и среднюю (n=23) степень выраженности

441 Также отмечены 2 НЯ, имеющие определенную (введение ИП и отек в  
442 месте введения) и возможную (потливость) связь с имеюшие сильную  
443 степень выраженности. Отек в месте введения препарата, вероятнее всего,  
444 имел аллергический компонент, однако системной аллергической реакции  
445 в данном случае не отмечалось. Серьезных нежелательных явлений или  
446 летальных исходов не отмечалось. НЯ, потребовавших продления периода  
447 наблюдения или внеплановых визитов в исследовательский центр, на  
448 втором этапе (фаза II) отмечено однократно. Однако данное НЯ  
449 (хроническая рецидивирующая крапивница с неспецифической  
450 гистаминолиберацией) является хроническим состоянием, склонным к  
451 спонтанным рецидивам. В случае рецидива во время исследования  
452 провоцирующим фактором, вероятнее всего, являлось введение препарата.

453 Таким образом, на фазе II исследования, была подтверждена  
454 безопасность и переносимость препарата «КоронаДерм-PS» у  
455 добровольцев.

#### 456 **ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА «КОРОНАДЕРМ-PS»**

457 Результат кожной пробы оценивался через одни сутки ( $24 \text{ ч} \pm 2 \text{ ч}$ ), через  
458 трое суток ( $72 \text{ ч} \pm 3 \text{ ч}$ ) и через шесть суток ( $144 \text{ ч} \pm 4 \text{ ч}$ ) с момента ее  
459 проведения путем измерения с помощью прозрачной линейки поперечного  
460 (по отношению к оси предплечья) размера гиперемии и инфильтрата  
461 (папулы) в миллиметрах с фиксацией изображения на цифровую камеру.  
462 Гиперемию учитывали только в случае отсутствия инфильтрата.

463 Кожная реакция на препарат «КоронаДерм-PS» считалась:

- 464 - отрицательной, при полном отсутствии инфильтрата и гиперемии или  
465 при наличии «уколочной реакции»;
- 466 - сомнительной, при наличии гиперемии без инфильтрата;
- 467 - положительной, при наличии папулы любого размера и/или  
468 гиперемии.

469 Положительные реакции на препарат «КоронаДерм-PS» условно  
470 различали по степени выраженности:

- 471 - слабо выраженная реакция, при наличии инфильтрата размером <5  
472 мм;
- 473 - умеренно выраженная реакция, при размере инфильтрата  $\geq 5$  мм, но <  
474 10 мм;
- 475 - выраженная реакция, при размере инфильтрата  $\geq 10$  мм, но < 15 мм;
- 476 - гиперергическая реакция, при размере инфильтрата  $\geq 15$  мм, при  
477 везикуло-некротических изменениях и (или) лимфангите, лимфадените  
478 независимо от размера инфильтрата.

479 По результатам оценки сомнительных проб (наличие гиперемии при  
480 отсутствии папулы на визите 3) корреляции между гиперемией и индексом  
481 стимуляции продукции IFN- $\gamma$  CD4+ Т-лимфоцитами методом проточной  
482 цитометрии не выявлено ( $p=0,063484$ ). В связи с этим, наличие гиперемии  
483 не связано с уровнем клеточного иммунитета к SARS-CoV-2, но при этом  
484 умеренно связано с уровнем гуморального иммунитета к SARS-CoV-2  
485 ( $p=0,391044$ ). Исходя из полученных данных, сомнительные результаты  
486 принято считать отрицательным.

487 По результатам проведенного исследования было отмечено 74  
488 отрицательных кожных реакции на введение препарата «КоронаДерм-PS»

489 (из которых 45 сомнительных реакций) и 215 положительных реакций.

490 Среди положительных реакций по степени выраженности различали:

- 491 • 40 слабо выраженных реакций (18,60% от общего числа
- 492 положительных);
- 493 • 91 умеренно выраженных реакций (42,32%);
- 494 • 48 выраженных реакций (22,32%);
- 495 • 36 гиперергических реакций (16,74%).

496 При оценке результатов по группам:

- 497 1. Группа 1: 6 отрицательных, 12 сомнительных, 61 положительная
- 498 (9 слабовыраженных реакций, 25 умеренно выраженных, 15
- 499 выраженных реакций, 12 гиперергических)
- 500 2. Группа 2: 5 отрицательных, 9 сомнительных, 68 положительных
- 501 (16 слабовыраженных реакций, 34 умеренно выраженных, 13
- 502 выраженных реакций, 5 гиперергических)
- 503 3. Группа 3: 0 отрицательных, 4 сомнительных, 21 положительная
- 504 (5 слабовыраженных реакций, 5 умеренно выраженных, 4
- 505 выраженных реакций, 7 гиперергических)
- 506 4. Группа 4: 2 отрицательных, 15 сомнительных, 63
- 507 положительных (11 слабовыраженных реакций, 25 умеренно
- 508 выраженных, 15 выраженных реакций, 12 гиперергических)

509  
510 Полученные результаты кожных реакций сравнивались с  
511 полученными показателями индекса стимуляции продукции IFN- $\gamma$  CD4<sup>+</sup> Т-  
512 лимфоцитами методом проточной цитометрии (Рисунок №2), в связи с тем,  
513 что данный метод является «золотым» стандартом в оценке специфического  
514 клеточного иммунитета ex vivo [9,10].

515

516 При проведении ROC-анализа для оценки диагностической точности  
517 исследуемого препарата в общей выборке добровольцев получены  
518 следующие результаты: площадь под ROC-кривой – 0,795 (SE=0,048, p  
519 <0,001, 95%ДИ 0,701–0,889) (Рисунок №3, А).

520 При проведении ROC-анализа для оценки диагностической точности  
521 исследуемого препарата в группе 1 получены следующие результаты:  
522 площадь под ROC-кривой – 0,782 (SE=0,053, p <0,001, 95%ДИ 0,678–0,887)  
523 (Рисунок №3, Б); в группе 2 площадь под ROC-кривой – 0,843 (SE=0,047, p  
524 <0,001, 95%ДИ 0,751–0,935) (Рисунок №3, В); группе 3 площадь под ROC-  
525 кривой составила 0,870 (SE=0,054, p <0,001, 95%ДИ 0,764–0,975) (Рисунок  
526 №3, Г); в группе 4 площадь под ROC-кривой – 0,844 (SE=0,043, p <0,001,  
527 95%ДИ 0,760–0,928) (Рисунок №3, Д).

528 Учитывая данные координат ROC-кривой и правила оценки кожной  
529 пробы, точкой отсечения (cut-off value) решено взять значение 1,0. Исходя  
530 из этого значения чувствительности и специфичности кожной пробы в  
531 общей выборке составили 79,8% и 80,8% соответственно. В группе 1  
532 (вакцинированные вакциной «ЭпиВакКорона») показатели  
533 чувствительности и специфичности составили 76,6% и 80%, в группе 2  
534 (вакцинированные вакциной «Гам-КОВИД-Вак») - 81,7% и 87%, в группе 3  
535 (вакцинированные вакциной «КовиВак- 84% и 87%, в группе 4 (перенесшие  
536 коронавирусную инфекцию, но не вакцинированные) - 79,7% и 87,5%  
537 соответственно.

## 538 6 Обсуждение

539 В ходе выполнения клинического исследования каких-либо серьезных  
540 системных, аллергических и местных (связанных со способом введения  
541 лекарственного средства) НЯ не было зарегистрировано. Большинство НЯ  
542 были кратковременными, не требующими терапии и связаны с действием и

543 способом введения препарата «КоронаДерм-PS». Наиболее часто  
544 встречаемыми НЯ были: боль, зуд и гиперемия в месте введения препарата.

545 В ходе настоящего исследования при оценке показателей  
546 общеклинических анализов крови и мочи, биохимического анализа крови,  
547 коагулограммы, фенотипирования субпопуляций лимфоцитов, параметров  
548 витальных функций не было зарегистрировано клинически значимых  
549 отклонений от нормы, а также негативной динамики клинико-лабораторных и  
550 инструментальных или объективных параметров.

551 При анализе полученных данных было выявлено, что оцениваемые  
552 иммунологические показатели также не имели клинически значимых  
553 отклонений от интервала референтных значений, что является одним из  
554 показателей безопасности изучаемого препарата.

555 По результатам оценки эффективности препарата «КоронаДерм-PS»  
556 было показано, что в сравнение с показателями индекса стимуляции  
557 продукции IFN- $\gamma$  CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитами методом проточной цитометрии,  
558 исследуемый препарат является хорошим диагностическим тестом  
559 (AUC=0,795), что является качественной прогностической моделью с  
560 довольно высокой чувствительностью (79,8%) и специфичностью (80,8%).  
561 Также показаны соответствующие результаты в различных группах  
562 добровольцев, что позволяет применять препарат «КоронаДерм-PS» среди  
563 групп населения с поствакцинальным и постинфекционным Т-клеточным  
564 иммунитетом к новой коронавирусной инфекции.

565 Возможность рутинного повсеместного использования препарата  
566 «КоронаДерм-PS» для оценки специфического клеточного иммунитета к  
567 SARS-CoV-2 в сочетании с описанными выше показателями диагностической  
568 эффективности доказывает качественные характеристики исследуемого  
569 препарата как инструмента для массового скрининга населения на наличие

570 иммунитета к SARS-CoV-2 с целью проведения эпидемиологических  
571 исследований и массовой иммунопрофилактики COVID-19.

## 572 **7 Заключение**

573 Настоящее исследование позволило получить данные по безопасности  
574 применения препарата «КоронаДерм-PS» и его переносимости добровольцами  
575 путем оценки клинических, физикальных, лабораторных и инструментальных  
576 данных обследуемых субъектов на фоне введения препарата.

577 По результатам оценки эффективности препарата КоронаДерм-PS было  
578 показано, что в сравнении с показателями индекса стимуляции продукции  
579 IFN- $\gamma$  CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитами методом проточной цитометрии, исследуемый  
580 препарат является качественной прогностической моделью с достаточно  
581 высокой чувствительностью (79,8%) и специфичностью (80,8%). Показаны  
582 соответствующие показатели в различных группах добровольцев: группа 1–  
583 76,6% и 80%, группа 2–81,7% и 87%, группа 3–84% и 87%, группа 4–79,7% и  
584 87,5% соответственно. Полученные данные позволяют применять препарат  
585 «КоронаДерм-PS» среди групп населения, с поствакцинальным и  
586 постинфекционным Т-клеточным иммунитетом к SARS-CoV-2.

587 Исследуемый препарат показал свою безопасность с точки зрения  
588 влияния на жизненно-важные функции организма, общеклинические,  
589 иммунологические и инструментальные показатели. В ходе настоящего  
590 клинического исследования при исследовании клинических и лабораторных  
591 показателей не было зарегистрировано статистически значимых отклонений  
592 от нормы, связанных с введением препарата.

593 Применения препарата «КоронаДерм-PS» в рутинной практике не  
594 требует специфического оборудования и специально обученного персонала,  
595 способ введения препарата позволяет его применять массово в условиях  
596 амбулаторно-поликлинического звена. Учитывая внутрикожный путь

597 введения препарата, вероятность развития системных аллергических реакций  
598 крайне мала

599 По результатам анализа данных клинического исследования можно  
600 сформулировать вывод о том, что препарат «КоронаДерм-PS» является  
601 качественной альтернативой лабораторных методов оценки специфического  
602 клеточного иммунитета к SARS-CoV-2 для массового скрининга, а также  
603 является безопасным и характеризуется хорошей переносимостью.

**ТАБЛИЦЫ**

**Таблица 1.** График проведения процедур клинического исследования.

**Table 1.** Clinical trial schedule.

Исследования и процедуры Event	Скрининг Screening	Инъекция, наблюдение Injection, observation	Наблюдение Observation		
	Визит 0 Visit 0	Визит 1 Visit 1	Визит 2 Visit 2	Визит 3 Visit 3	Визит 4 Visit 4
	<i>День от -1 до -7 Day from -1 to -7</i>		<i>1 сутки после инъекции (+24 ч ± 2 ч) 1 day after injection (+24 h ± 2 h)</i>	<i>3 суток после инъекции (+72 ч ± 3 ч) 3 days after injection (+72 h ± 3 h)</i>	<i>6 суток после инъекции (+144 ч ± 4 ч) 6 days after injection (+144 h ± 4 h)</i>

				(+72 h ± 3 h)	
Получение письменного информированного согласия  Informed consent form	X				
Сбор и регистрация анамнеза  Anamnesis	X				
Сбор демографических и антропометрически х данных  Demographic and anthropometric data	X				
Сбор данных по сопутствующей терапии  Concomitant therapy info	X	X	X	X	X
Физикальный осмотр  Physical examination	X	X <sup>1</sup>	X	X	X

<p>Витальные показатели (АД, ЧСС, ЧДД, термометрия)</p> <p>Vital signs (blood pressure, heart rate, respiratory rate, thermometry)</p>	X	X <sup>2</sup>	X	X	X
<p>Взятие крови из вены для биохимического, клинического анализа крови, коагулограммы</p> <p>Blood for biochemical analysis, clinical blood test, blood clotting tests</p>	X				X
<p>Взятие крови из вены на ВИЧ, гепатиты В и С, сифилис</p> <p>HIV, HBV, HCV, Syphilis tests</p>	X				
<p>Отбор мочи для проведения общего анализа мочи</p>	X				X

Urinalysis					
Взятие крови из вены для определения антител к SARS-CoV-2 в ИФА  Quantitative ELISA to Detect Anti-SARS-CoV-2 IgG	X				
Взятие крови из вены для определения общего IgE  Serum IgE	X				X
Взятие мазков из носоглотки (или ротоглотки) на наличие РНК вируса SARS-CoV-2  PCR Test for COVID-19	X				
Оценка Т-клеточного иммунитета в условиях ex vivo с помощью	X <sup>8</sup>				X <sup>8,9</sup>

проточной цитометрии T-cells IFN- $\gamma$ production test					
Флюорография Fluorography	X				
Тест на беременность <sup>3</sup> Pregnancy test	X				X
Проведение ЭКГ Electrocardiography	X	X <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>
Оценка критериев включения/невключ ения Evaluation of inclusion/exclusion criteria	X	X <sup>5</sup>			
Инъекция препарата «КоронаДерм-PS» (и плацебо для Фазы II) «CoronaDerm-PS» injection (and placebo in Phase II)		X			

Оценка общих реакций Systemic reactions examination		X <sup>6</sup>	X	X	X
Оценка местных реакций Исследование местных реакций Local reactions examination		X <sup>6</sup>	X	X	X
Оценка аллергических реакций Allergic reactions examination		X <sup>6</sup>	X	X	X
Осмотр аллерголога Allergologist examination		X <sup>7</sup>	X	X <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>
Измерение кожной пробы Skin test measure			X	X	X
Контроль за возможным развитием НЯ и СНЯ		X	X	X	X

AE and SAE monitoring					
Заполнение первичной документации и перенос информации в ИРК IRB/IEC records	X	X	X	X	X

**Примечания:**

**Notes:**

1 краткий физикальный осмотр перед проведением инъекции (общее состояние, кожа и слизистые оболочки, дыхание, сердцебиение, живот) \ short physical examination

2 термометрия перед проведением инъекции, затем все витальные показатели через 0,5, 1, 1,5 и 2 ч после инъекции \ thermometry before injection, then vital signs in 0.5, 1, 1.5, 2 hours after injection

3 для женщин, способных к деторождению \ woman only

4 при необходимости (по показаниям) \ if required

5 краткое подтверждение критериев в письменном виде \ short confirmation of criteria

6 через 0,5, 1, 1,5 и 2 ч после инъекции \ 0.5, 1, 1.5, 2 hours after injection

7 Осмотр аллерголога через 30 минут обязателен, далее выполнялся по показаниям \ Allergologist examination 30 minutes after injection necessary, another visit if required

8 Также проведён подсчёт субпопуляций CD4+, CD8+ Т-лимфоцитов  
и их соотношения \ CD4+, CD8+ T cells, CD4+/CD8+ ratio tests also

9 Только для групп 1, 2 и 3 (Фаза II) \ Group 1, 2, 3 only (Phase II)

**Таблица 2.** Оценка выраженности симптомов по 4-балльной шкале.

**Table 2.** Assessment of the symptom severity.

0	отсутствует absent	отсутствие симптомов absent of the symptoms
1	слабая mild	наличие слабовыраженных симптомов mild symptoms
2	средняя moderate	симптомы, заметно нарушающие нормальную ежедневную деятельность symptoms that significantly interrupt normal activity
3	сильная severe	симптомы, препятствующие нормальной ежедневной деятельности symptoms that prevent normal activity

**Таблица 3.** Оценка связи НЯ с применением исследуемого препарата.

**Table 3.** WHO-UMC Causality Categories.

Степень достоверности Causality term	Определение степени достоверности Assessment criteria
Определенная Certain	<p>Клинические проявления НЯ, нарушения лабораторных показателей возникают в период приема препарата, не могут быть объяснены наличием существующих заболеваний и влиянием других факторов. Проявления НЯ регрессируют после отмены лекарства и возникают вновь при повторном назначении препарата</p> <p>Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake. Cannot be explained by disease or other drugs. Response to withdrawal plausible (pharmacologically, pathologically). Event definitive pharmacologically or phenomenologically (i.e. an objective and specific medical disorder or a recognised pharmacological phenomenon). Rechallenge satisfactory, if necessary</p>
Вероятная Probable / Likely	<p>Клинические проявления НЯ, нарушения лабораторных показателей связаны по времени с приемом лекарства, вряд ли имеют отношение к сопутствующим заболеваниям или другим факторам, и которые регрессируют с отменой препарата.</p>

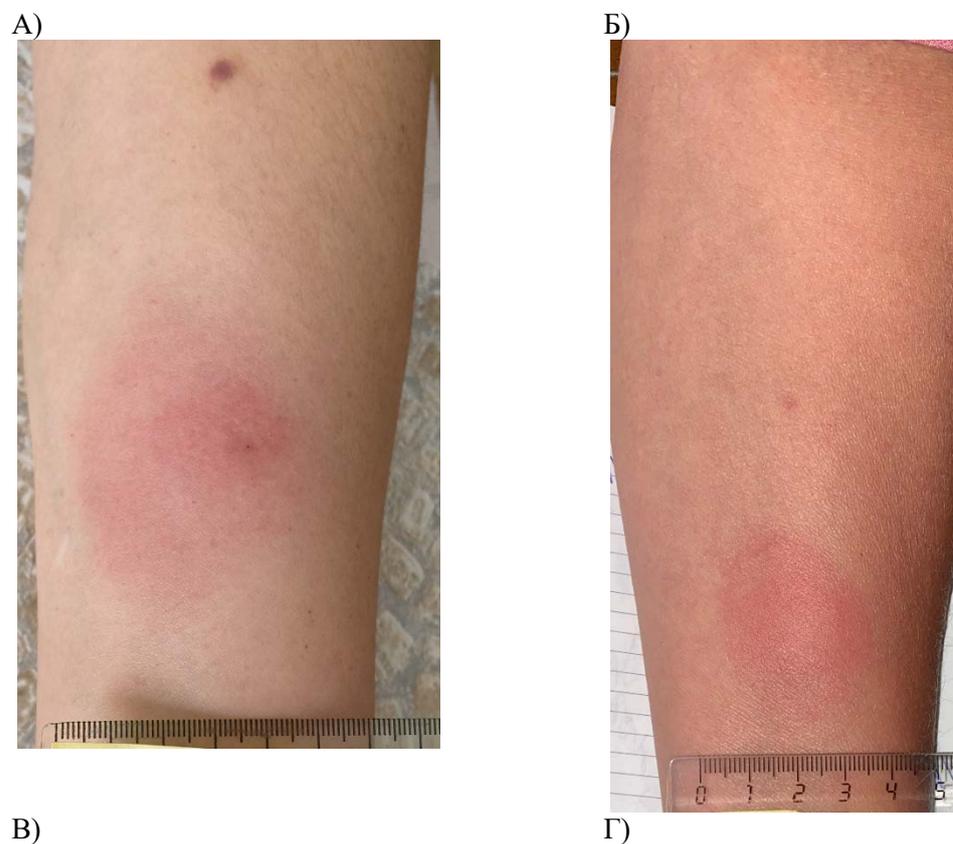
	<p>Ответная реакция на повторное назначение препарата неизвестна.</p> <p>Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake. Unlikely to be attributed to disease or other drugs. Response to withdrawal clinically reasonable. Rechallenge not required</p>
<p>Возможная Possible</p>	<p>Клинические проявления НЯ, изменения лабораторных показателей связаны по времени с приемом препарата, но их можно объяснить наличием сопутствующих заболеваний или приемом других лекарств и влиянием химических соединений. Информация о реакции на отмену лекарства неясная</p> <p>Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake. Could also be explained by disease or other drugs. Information on drug withdrawal may be lacking or unclear</p>
<p>Сомнительная Unlikely</p>	<p>Клинические проявления НЯ, изменения лабораторных показателей возникают при отсутствии четкой временной связи с приемом лекарства; присутствуют другие факторы (лекарства, заболевания, химические вещества), которые могут быть причиной их возникновения.</p> <p>Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake that makes a relationship improbable (but not impossible). Disease or other drugs provide plausible explanations</p>

<p>Условная Conditional / Unclassified</p>	<p>Клинические проявления НЯ, нарушения лабораторных показателей, отнесенные к НЯ, трудно оценивать. Необходимы дополнительные данные для оценки, или же эти данные в настоящее время анализируются</p> <p>Event or laboratory test abnormality. More data for proper assessment needed, or additional data under examination</p>
<p>Не подлежащая классификации Unassessable /Unclassifiable</p>	<p>Сообщение о подозреваемой НР нельзя оценить, так как информация недостаточная или противоречивая.</p> <p>Report suggesting an adverse reaction. Cannot be judged because information is insufficient or contradictory. Data cannot be supplemented or verified</p>

**РИСУНКИ**

**Рисунок 1.** Примеры результата кожной реакции на препарат «КоронаДерм-PS».

**Figure 1.** «CoronaDerm-PS» skin tests results.





А – Положительный результат кожного теста «КоронаДерм-PS»  
(CoronaDerm-PS skin test positive result)

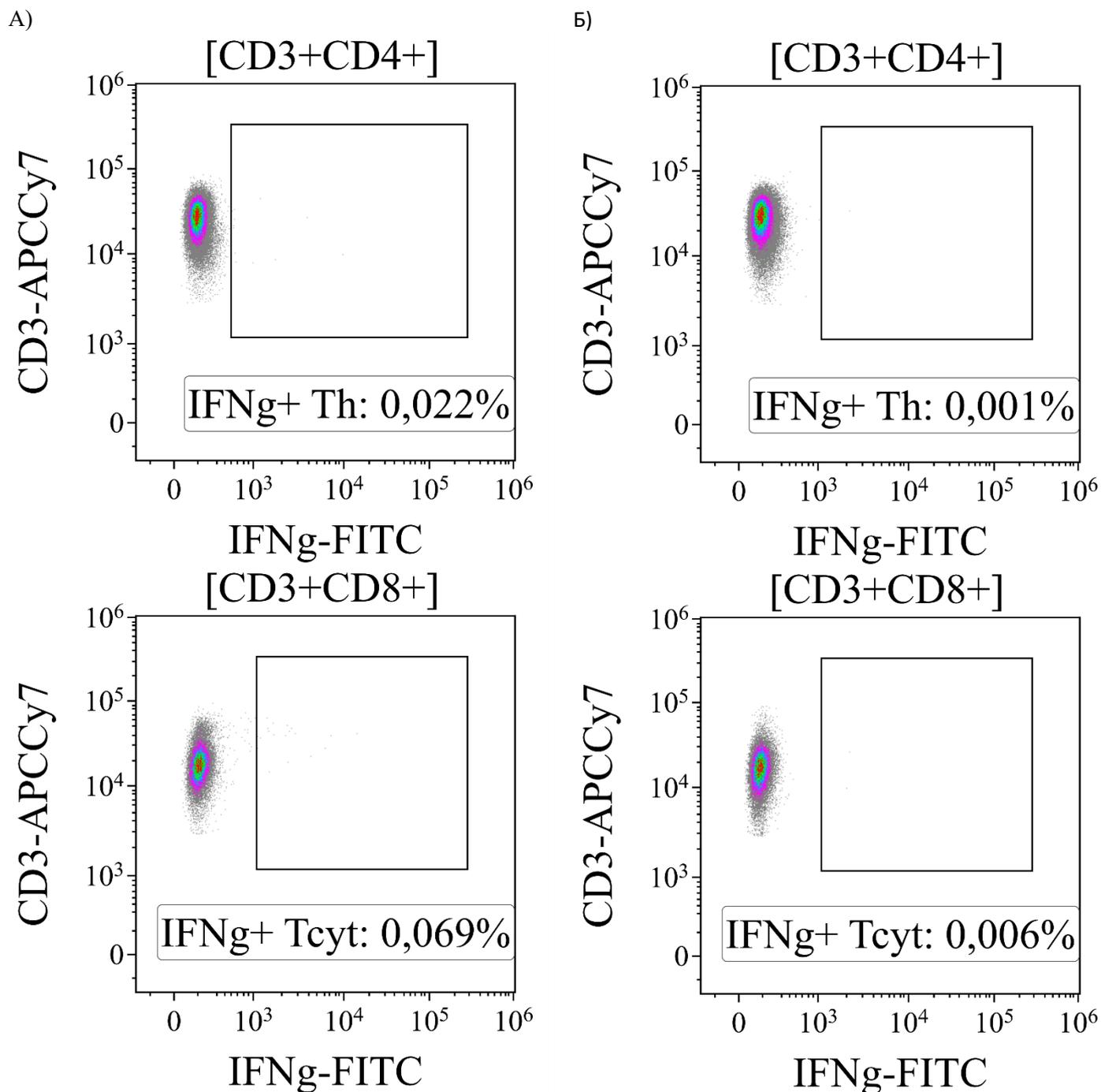
Б – Сомнительный результат кожного теста «КоронаДерм-PS» (CoronaDerm-PS skin test controversial result)

В – Ложноположительный результат кожного теста «КоронаДерм-PS»  
(CoronaDerm-PS skin test false-positive result)

Г – Отрицательный результата кожного теста «КоронаДерм-PS»  
(CoronaDerm-PS skin test negative result)

**Рисунок №2.** Результаты продукции IFN- $\gamma$  CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитами методом проточной цитометрии.

**Figure 2.** T-cells IFN- $\gamma$  production test results.



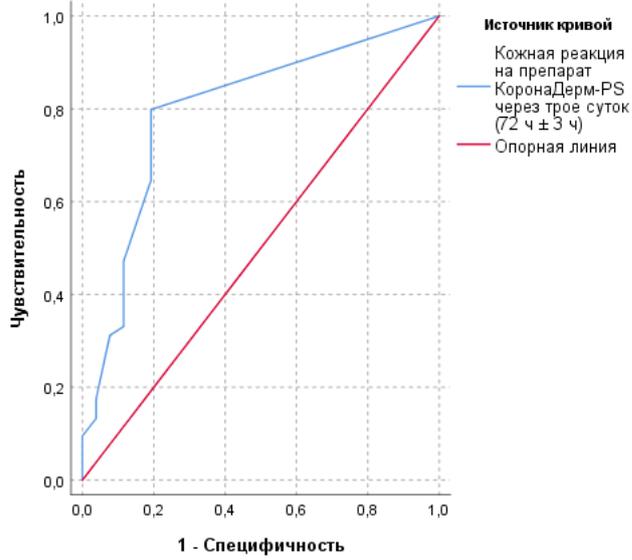
A) Положительный результат продукции IFN- $\gamma$  Т-лимфоцитами (T-cells IFN- $\gamma$  production test positive result)

B) Отрицательный результат продукции IFN- $\gamma$  Т-лимфоцитами (T-cells IFN- $\gamma$  production test negative result)

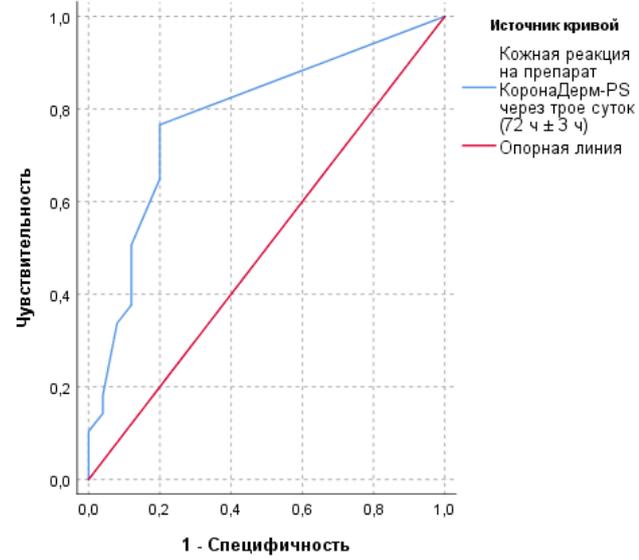
Рисунок 3. Результаты ROC-анализа (ROC-кривые).

Figure 3. ROC-analysis results (ROC-curve).

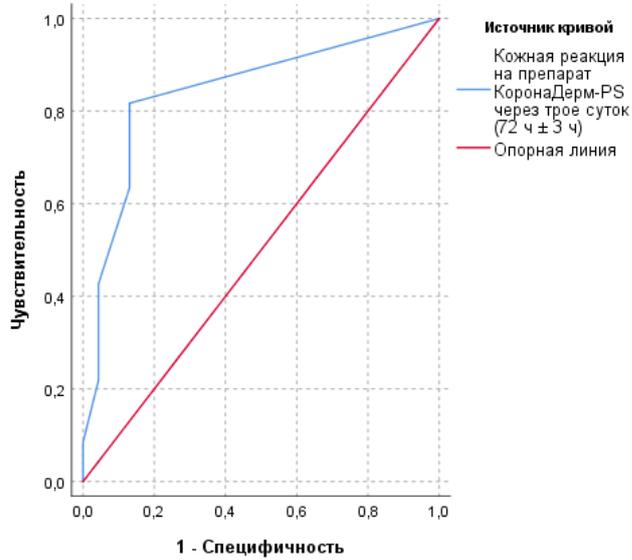
А)



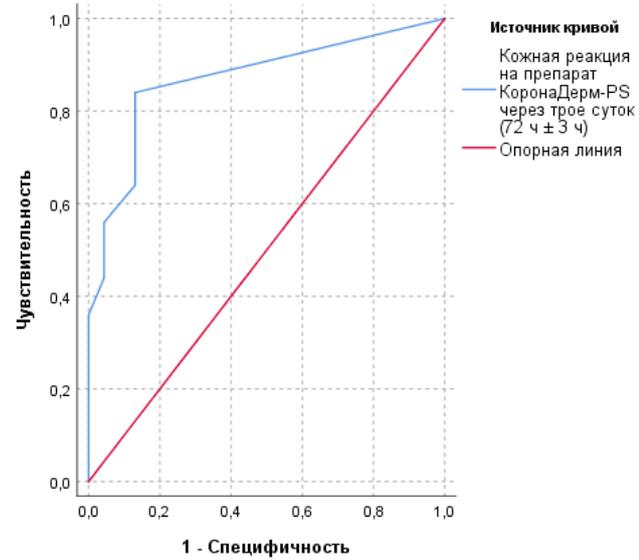
Б)



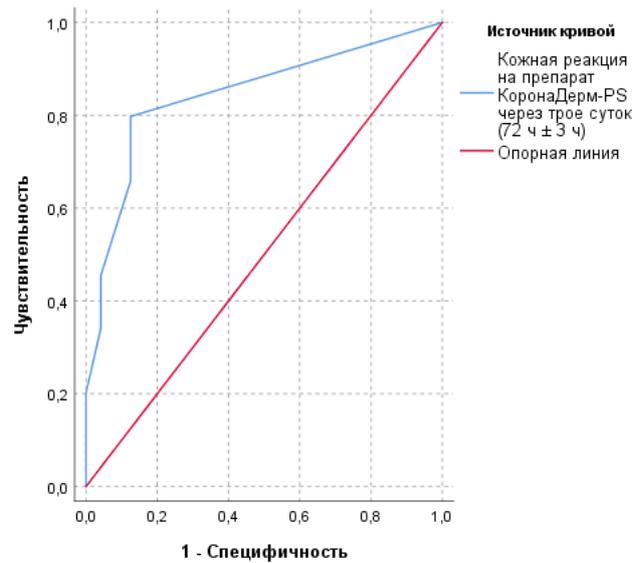
В)



Г)



Д)



А – ROC-кривая в общей выборке добровольцев. (ROC curve, overall population)

Б – ROC-кривая в группе 1 (ЭпиВакКорона) (ROC curve, group 1)

В – ROC-кривая в группе 2 (Гам-КОВИД-Вак) (ROC curve, group 2)

Г - ROC-кривая в группе 3 (КовиВак) (ROC curve, group 3)

Д - ROC-кривая в группе 4 (перенесшие коронавирусную инфекцию) (ROC curve, group 4)

**Note:** Red line – Line of equality, Blue line – ROC curve

X-axis: false-positive rate (1 – specificity), Y-axis: true-positive rate (sensitivity).

**ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ\_МЕТАДААННЫЕ**

**Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку**

**Савин Тихон Валерьевич**, врач аллерголог – иммунолог ДПО ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера»; ассистент кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ;  
адрес: 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14;  
телефон: 8(911)288-39-74;  
e-mail: [savin@pasteurorg.ru](mailto:savin@pasteurorg.ru)

**Savin Tikhon Valerievich** - allergologist-immunologist Saint-Petersburg Pasteur Institute; Assistant Professor Department of Immunology Pavlov First Saint Petersburg State Medical University  
address: 14, ul. Mira, 197101, Saint-Petersburg;  
telephone: 8(911)288-39-74;  
e-mail: [savin@pasteurorg.r](mailto:savin@pasteurorg.r)

## **Блок 2. Информация об авторах**

**А.М. Миличкина** – к.м.н., главный врач ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Санкт-Петербург, Россия;

**A.M. Milichkina** – PhD (Medicine), Head Physician, Medical Centre of Saint Petersburg Pasteur Institute.

**А.А. Краснов** – д.м.н., старший научный сотрудник отдела биомедицинской статистики ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера»;

**Krasnov A.A.**, DSc (Medicine), Senior Researcher of the Department of Biomedical Statistics, Saint Petersburg Pasteur Institute

**Р.Н. Кузнецова** – к.м.н., врач аллерголог-иммунолог ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», доцент кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия;

**Kuznetsova R.N.** – PhD (Medicine), allergologist-immunologist, Medical Centre of Saint Petersburg Pasteur Institute, Associate Professor, Department of Immunology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Е.Е. Щедеркина** – к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики лаборатории молекулярно-генетической диагностики ФБУН «Санкт-

Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Санкт-Петербург, Россия;

**Shchederkina E.E.**, PhD (Medicine), Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics, Saint Petersburg Pasteur Institute

**А.В. Сварваль** – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории идентификации патогенов ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Санкт-Петербург, Россия;

**Svarval A.V.**, PhD (Medicine), Senior Researcher of the Pathogens Identification Laboratory, Saint Petersburg Pasteur Institute.

**А.А. Шарова** - Младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетического мониторинга ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Санкт-Петербург, Россия;

**Sharova A.A.** – Research assistant, Laboratory of Molecular Genetic Monitoring, Saint Petersburg Pasteur Institute.

**Д.Э. Рейнгардт** - врач клинической лабораторной диагностики отделения ВИЧ инфекции и СПИД-ассоциированных заболеваний ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Санкт-Петербург, Россия;

**Reingardt D.E.**, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Department of Diagnostics of HIV Infection and AIDS-associated Diseases, Saint Petersburg Pasteur Institute.

**Ю.В. Останкова** - к.б.н., заведующая лабораторией иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Санкт-Петербург, Россия;

**Ostankova Yu. V.**, PhD (Biology), Head of the Laboratory of Immunology and Virology HIV, Senior Researcher at the Laboratory of Molecular Immunology Saint Petersburg Pasteur Institute.

**А.В. Губанова** - врач клинической лабораторной диагностики Центральной клинико-диагностической лаборатории ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Санкт-Петербург, Россия;

**Gubanova A.V.** Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Central Clinical Diagnostic Laboratory, Saint Petersburg Pasteur Institute

**О.А. Петрова** - врач клинической лабораторной диагностики Центральной клинико-диагностической лаборатории ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», ассистент кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия;

**Petrova O.A.**, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Central Clinical Diagnostic Laboratory, Saint Petersburg Pasteur Institute, Assistant Professor, Department of Immunology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**О.Б. Жимбаева** - заведующая лабораторией молекулярно-генетической диагностики ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Санкт-Петербург, Россия;

**Zhimbaeva O.B.**, Head of the Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics, Saint Petersburg Pasteur Institute

**А.П. Разумовская** - врач клинической лабораторной диагностики Центральной клинко-диагностической лаборатории ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Санкт-Петербург, Россия;

**Razumovskaya A.P.**, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Central Clinical Diagnostic Laboratory, Saint Petersburg Pasteur Institute

**И.В. Дрозд** – к.б.н., заведующая Центральной клинко-диагностической лабораторией ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Санкт-Петербург, Россия;

**Drozd I.V.**, PhD (Biology), Head of the Central Clinical Diagnostic Laboratory, Saint Petersburg Pasteur Institute

**А.А. Рубинштейн** - Младший научный сотрудник отдела иммунологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

**Rubinstein A. A.** Research assistant, Department of Immunology Institution of Experimental Medicine

**А.С. Трулев** - к.б.н., научный сотрудник отдела иммунологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия;

**Trulioff A.S.** - PhD (Biology), Research Associate, Department of Immunology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

**И.В. Кудрявцев** - к.б.н., заведующий лабораторией клеточной иммунологии отдела иммунологии ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины"; доцент кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия;

**Kudryavtsev I.V.** - PhD (Biology), Head, Laboratory of Cellular Immunology, Department of Immunology, Institute of Experimental Medicine; Associate Professor, Department of Immunology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**В.В. Копать** - директор по развитию ООО «АТГ Сервис Ген», Санкт-Петербург, Россия;

**Kopat V.V.** Development Director, ATG Service Gene LLC, St. Petersburg, Russian Federation

**И.В. Духовлинов** - к.б.н., директор по науке ООО «АТГ Сервис Ген», Санкт-Петербург, Россия;

**Dukhovlinov I.V.** PhD (Biology), Director of Research, ATG Service Gene LLC, St. Petersburg, Russian Federation

**А.С. Симбирцев** - д.м.н., профессор, член-корр. РАН, профессор ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера»; профессор кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия;

**Simbirtsev A.S.** - DSc(Medicine), Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Professor, Saint Petersburg Pasteur Institute; Professor, Department of Immunology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Арег А. Тотолян** - д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий лабораторией молекулярной иммунологии, директор ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера»; заведующий кафедрой иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия;

**Totolian Areg A.** DSc(Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Head, Laboratory of Molecular Immunology, Director of Saint Petersburg Pasteur Institute; Head, Department of Immunology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Блок 3. Метаданные статьи**

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ И СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ РЕКОМБИНАНТНОГО АЛЛЕРГЕНА КОРОНАВИРУСА SARS-COV-2 («КОРОНАДЕРМ-PS») ПО РЕЗУЛЬТАТАМ I-II ФАЗЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

EVALUATION OF THE SAFETY AND SPECIFIC ACTIVITY OF THE RECOMBINANT ALLERGEN OF THE SARS-COV-2 (CORONADERM-PS) ACCORDING TO THE RESULTS OF PHASE I-II CLINICAL TRIALS

**Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:**

КЛИН. ИССЛЕДОВАНИЕ «КОРОНАДЕРМ-PS»  
"CORONADERM-PS" CLINICAL TRIALS

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, COVID-19, коронавирусный антиген Cord\_PS, CD4+ Т-клетки, CD8+ Т-клетки, IFN $\gamma$ , Т-клеточный иммунный ответ, «КоронаДерм-PS».

**Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, coronavirus antigen Cord\_PS, CD4+ T cells, CD8+ T cells, IFN $\gamma$ , T cell immune response, "CoronaDerm-PS".

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 27,

количество таблиц – 3,

количество рисунков – 3.

17.10.2024

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер по алфавиту	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или DOI
1	Копать В.В., Рябченкова А.А., Чирак Е.Л., Чирак Е.Р., Саенко А.И., Колмаков Н.Н., Симбирцев А.С., Духовлинов И.В., Тотолян А.А. Разработка структуры и штамма-продуцента <i>E. coli</i> для антигена, содержащего последовательности белков N, S, M, E коронавируса SARS-CoV-2 // Инфекция и иммунитет. - 2023. - Т. 13. - №4. - С. 653-662.	Kopat V.V., Riabchenkova A.A., Chirak E.L., Chirak E.R., Saenko A.I., Kolmakov N.N., Simbirtsev A.S., Dukhovlinov I.V., Totolian A.A. Designing structure and <i>E. coli</i> strain-producer bearing SARS-CoV-2 N, S, M, E protein-related sequence antigen // Russian Journal of Infection and Immunity. - 2023. - Vol. 13. - N. 4. - P. 653-662.	doi: 10.15789/2220-7619-DSA-15624

2	<p>Копать В.В., Рябченкова А.А., Чирак Е.Л., Чирак Е.Р., Саенко А.И., Кудрявцев И.В., Трулёв А.С., Савин Т.В., Зуева Е.В., Симбирцев А.С., Тотолян А.А., Духовлинов И.В. Разработка технологии очистки, биохимическая и иммунологическая характеристика рекомбинантного химерного антигена для оценки Т- клеточного иммунитета против коронавирусной инфекции. Медицинская иммунология. 2024;26(3):591-606.</p>	<p>Kopat V.V., Riabchenkova A.A., Chirak E.L., Chirak E.R., Saenko A.I., Kudryavtsev I.V., Trulioff A.S., Savin T.V., Zueva E.V., Simbirtsev A.S., Totolyan A.A., Dukhovlinov I.V. Purification technology design, biochemical and immunological characteristics of the recombinant chimeric antigen for evaluation of T cell immunity against coronavirus infection. <i>Medical Immunology (Russia)</i>. 2024;26(3):591-606.</p>	<p><a href="https://doi.org/10.15789/1563-0625-PTD-2942">https://doi.org/10.15789/1563-0625-PTD-2942</a></p>
---	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------

3	Савин Т.В., Копать В.В., Рябченкова А.А., Чирак Е.Л., Чирак Е.Р., Саенко А.И., Духовлинов И.В., Сысоева Г.М., Гамалей С.Г., Шими́на Г.Г., Таранов О.С., Даниленко Е.Д., Симбирцев А.С., Тотолян А.А. Экспериментальное исследование специфической иммунологической активности и безопасности препарата «КоронаДерм-PS» для оценки клеточного иммунитета против коронавируса SARS-CoV-2 // Инфекция и иммунитет. - 2024. - Т. 14. - №2. - С. 238-250.	Savin T.V., Kopat V.V., Riabchenkova A.A., Chirak E.L., Chirak E.R., Saenko A.I., Dukhovlinov I.V., Sysoeva G.M., Gamaley S.G., Shimina G.G., Taranov O.S., Danilenko E.D., Simbirtsev A.S., Totolian A.A. Experimentally investigated “CoronaDerm-PS”-driven SARS- CoV-2-specific cellular immunity and safety // Russian Journal of Infection and Immunity. - 2024. - Vol. 14. - N. 2. - P. 238-250.	doi: 10.15789/2220-7619-ESO- 17661
---	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------

4		Adamo S, Michler J, Zurbuchen Y, Cervia C, Taeschler P, Raeber ME, Baghai Sain S, Nilsson J, Moor AE, Boyman O. Signature of long-lived memory CD8+ T cells in acute SARS-CoV-2 infection. Nature. 2022 Feb;602(7895):148-155.	doi: 10.1038/s41586-021-04280-x.
5		Bertoletti A, Le Bert N, Tan AT. SARS-CoV-2-specific T cells in the changing landscape of the COVID-19 pandemic. Immunity. 2022 Oct 11;55(10):1764-1778.	doi: 10.1016/j.immuni.2022.08.008.
6		Kudryavtsev I, Rubinstein A, Golovkin A, Kalinina O, Vasilyev K, Rudenko L, Isakova-Sivak I.	doi: 10.3390/v14051082.

		Dysregulated Immune Responses in SARS-CoV-2-Infected Patients: A Comprehensive Overview. <i>Viruses</i> . 2022 May 18;14(5):1082.	
7		Lin Y, Zhu J, Liu Z, Li C, Guo Y, Wang Y, Chen K. Kinetics of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection antibody responses. <i>Front Immunol</i> . 2022 Aug 5;13:864278.	doi: 10.3389/fimmu.2022.864278.
8		Mantoux, Charles. "Intradermo-réaction de la tuberculine." <i>Compt Rend Acad Sci</i> 147 (1908): 355-357.	
9		Matyushenko V, Isakova-Sivak I, Kudryavtsev I, Goshina A,	doi: 10.3390/v13081490

		Chistyakova A, Stepanova E, Prokopenko P, Sychev I, Rudenko L. Detection of IFN $\gamma$ -Secreting CD4+ and CD8+ Memory T Cells in COVID-19 Convalescents after Stimulation of Peripheral Blood Mononuclear Cells with Live SARS-CoV-2. Viruses. 2021 Jul 29;13(8):1490..	
10		Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, Strålin K, Gorin JB, Olsson A, Llewellyn-Lacey S, Kamal H, Bogdanovic G, Muschiol S, Wullimann DJ, Kammann T, Emgård J, Parrot T, Folkesson E; Karolinska COVID-19 Study Group,	doi: 10.1016/j.cell.2020.08.017.

		Rooyackers O, Eriksson LI, Henter JI, Sönnnerborg A, Allander T, Albert J, Nielsen M, Klingström J, Gredmark-Russ S, Björkström NK, Sandberg JK, Price DA, Ljunggren HG, Aleman S, Buggert M. Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19. Cell. 2020 Oct 1;183(1):158-168.e14.	
11		Shao W, Chen X, Zheng C, Liu H, Wang G, Zhang B, Li Z, Zhang W. Effectiveness of COVID-19 vaccines against SARS-CoV-2 variants of concern in real-world: a literature review and meta-analysis. Emerg	doi: 10.1080/22221751.2022.2122582.

		Microbes Infect. 2022 Dec;11(1):2383-2392.	
--	--	-----------------------------------------------	--