Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии
имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ПЛОТНИКОВ АЛЕКСЕЙ АНДРЕЕВИЧ

ВЛИЯНИЕ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ И СОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ НА ПОСТВАКЦИНАЛЬНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ И ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКЕ

3.2.2 Эпидемиология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель:
Гребенникова Татьяна Владимировна
доктор биологических наук, профессор,
член-корреспондент РАН

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ..... 7

Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ..... 17

1.1. Динамика заболеваемости COVID-19 в Российской Федерации в постпандемический период (2023–2025 гг.)..... 17

1.1.1 Эпидемиологическое и социальное значение вакцинопрофилактики в современном мире. 23

1.2.1 Современные вызовы: пандемия COVID-19, антивакцинальное движение. Роль социальных сетей в формировании общественного мнения. 24

1.2.2 Вакцинопрофилактика: историческая ретроспектива и экономическая эффективность программ иммунизации 25

1.3.1 Приверженность вакцинации различных групп населения Российской Федерации 28

1.4 Биологические основы формирования поствакцинального иммунитета..... 31

1.4.1 Иммунологические механизмы действия основных типов вакцин для профилактики COVID- 19 32

1.4.2 Биодетерминанты иммунного ответа..... 33

1.4.3 Методы оценки иммуногенности 35

1.5 Социальные и психоэмоциональные детерминанты приверженности 36

вакцинации..... 36

1.5.1 Анализ влияния социальных факторов..... 37

1.5.2 Роль информированности, барьеры и мотиваторы вакцинации 38

1.6 Личностная (хронический стресс) и ситуативная тревожность (временный стресс)..... 39

1.7 Методы оценки психоэмоционального состояния 42

1.8 Информированность о вакцинопрофилактике как фактор, модулирующий стресс и иммунный ответ 43
Заключение. 45
Глава 2 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ 49
2.1 Материалы 51
2.1.1 Биологические материалы 51
2.1.2 Характеристика исследуемых групп 51
2.1.3 Характеристика вакцинных препаратов 53
2.1.4 Психодиагностические материалы 54
2.1.5 Лабораторные реагенты и оборудование 55
2.2 Методы 56
2.2.1 Проспективное когортное исследование среди взрослых добровольцев III фазы клинического исследования «Гам-VLP-мультивак» с инъекционным способом введения для профилактики COVID-19 56
2.2.2 Независимая выборка для валидации прогностической модели (III фаза клинического исследования вакцины «Гам-VLP-мультивак-н» с интраназальным способом введения для профилактики COVID-19) 57
2.2.3 Интервенционное исследование «до-после» среди учащихся старших классов 57
2.2.4 Психодиагностическая методика State-Trait Anxiety Inventory (STAI) 58
2.2.5 Авторский инструмент для оценки социальных характеристик и уровня информированности 63
2.2.5.1 Анкетирование добровольцев клинического исследования 63
2.2.5.2 Анкетирование школьников 66
2.2.6 Иммунологические методы - постановка ИФА и определение титра антител 69
2.2.7 Статистическая обработка результатов исследований 71
2.3 Результаты исследований и обсуждение 74

2.3.1 Анализ эпидемической ситуации по COVID-19 в Российской Федерации в период с 2023 по 2025 годы в регионах проведения клинического исследования 74

2.3.2 Эффективность вакцины «Гам-VLP-мультивак» (с внутримышечным способом введения) по данным III фазы РКИ 80

2.3.2.1. Характеристика исследуемых групп 80

2.3.2.2 Эффективность вакцины «Гам-VLP-мультивак» (с внутримышечным способом введения) по данным III фазы РКИ. 82

2.3.3 Исследование влияния психоэмоциональных факторов на иммунный ответ у взрослых добровольцев клинического исследования. 87

2.3.3.1 Оценка иммуногенности вакцины по динамике титров специфических IgG. 89

2.3.3.2 Оценка психоэмоционального статуса по динамике ситуативной тревожности в ответ на вакцинацию 93

2.3.3.3 Взаимосвязь уровня ситуативной тревожности и поствакцинального иммунного ответа 95

2.3.3.4 Факторный анализ для выявления компонентов, влияющих на поствакцинальный иммунный ответ 97

2.3.4 Разработка и оценка дискриминантной прогностической модели прогнозирования уровня ситуативной тревожности 105

2.3.5 Валидация разработанного алгоритма прогнозирования ситуативной тревожности на данных III фазы клинического исследования вакцины с интраназальным способом введения 109

2.3.6 Влияние социальных и когнитивных характеристик на уровень тревожности и их взаимосвязь с иммунным ответом 117

2.3.7 Результаты исследования влияния информационного видеоролика о вакцинопрофилактике на информированность и приверженность вакцинации школьников 122

2.3.7.1 Исходный уровень информированности и приверженности вакцинопрофилактике 124

2.3.7.2 Влияние информационного видеоролика на информированность школьников 126

2.3.7.3 Влияние информационного вмешательства на поведенческую установку (приверженность) 128

2.3.7.4 Прогностическая сила модели 130

2.3.7.5 Роль информированности как предиктора формирования приверженности вакцинации 131

ГЛАВА 3. ПРОЕКТ ДОПОЛНЕНИЙ В МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКЕ 133

3.1 Масштабирование прогностической модели в практику первичного звена здравоохранения 133

3.1.1 Определение целевых групп для скрининга. 133

3.1.2 Интеграция в информационную среду медицинской организации. 133

3.1.3 Алгоритм действий медицинского персонала по результатам скрининга... 134

3.2 Регламент психологического сопровождения вакцинации в прививочном кабинете 134

3.3 Универсальные принципы коммуникации 134

3.4 Дорожная карта внедрения 135

3.5 Индикаторы эффективности внедрения 136

3.6 Практические предложения. Дополнения вне методических рекомендаций. 136

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 139

ВЫВОДЫ 144

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 144

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 149

Приложение А. База данных 172

Приложение Б. Патенты 173

Приложение В. Дипломы МЗИ 176

Приложение Г. Акты внедрения 178

Приложение Д. Критерии включения/невключения в РКИ 181

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Эпидемический процесс — сложная динамическая система, развитие которой определяется взаимодействием биологических и социальных факторов. Исследование социальных и психоэмоциональных факторов на проявления эпидемического процесса, приверженность вакцинопрофилактике, включая особенности формирования иммунного ответа, изучается на стыке эпидемиологии, иммунологии и других наук. В развитие изучения социальных факторов в эпидемиологии внесли большой вклад ряд отечественных эпидемиологов, таких как академики Черкасский Б.Л. [66], Беляков В.Д. [6], Бароян О.В. [2], Брико Н.И. [69], член.-корр. Филатов Н.Н. [56] и др. Согласно теории В. Д. Белякова, развитие эпидемического процесса определяется в том числе и координирующими условиями социальных и природных факторов [6; 59]. Б. Л. Черкасский развивал социально-экологическую концепцию эпидемического процесса, основы эволюции эпидемического процесса под влиянием меняющихся социально-экономических условий жизни общества [66].

Вакцинопрофилактика — одна из наиболее эффективных и экономически целесообразных мер общественного здравоохранения, позволивших достичь исторических успехов в борьбе с инфекционной патологией, таких как эрадикация натуральной оспы и значительное снижение заболеваемости корью, полиомиелитом и другими управляемыми инфекциями. Однако, современный этап развития эпидемиологии характеризуется нарастающей сложностью и многогранностью вызовов, связанных не только с появлением новых патогенов (SARS-CoV-2), но и с преодолением барьеров немедицинского характера, ограничивающих эффективность иммунизации на популяционном уровне.

Снижение приверженности вакцинации способствует уменьшению напряжённости коллективного иммунитета, повышая вероятность возникновения и распространения вспышек инфекционных заболеваний. [57; 124]. Наряду с этим, сохраняется индивидуальная вариабельность иммунного ответа. Традиционные

биомедицинские факторы (возраст, коморбидность, тип вакцины) не позволяют в полной мере объяснить наблюдаемую вариабельность. [164]. Причиной вариабельности могут выступать психоэмоциональные факторы. В основе этой взаимосвязи — нейроэндокринные механизмы регуляции иммунитета: активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатоадреналовой систем повышает уровень кортизола и катехоламинов, что подавляет пролиферацию Т-лимфоцитов и нарушает формирование иммунологической памяти [76]. Несмотря на ряд исследований, посвящённых влиянию хронического стресса и личностной тревожности (ЛТ) на иммунную систему, данные о влиянии ситуативной тревожности (СТ) (острого психоэмоционального состояния перед процедурой) на выраженность поствакцинального иммунного ответа остаются ограниченными. Так отсутствуют проспективные рандомизированные исследования, посвящённые оценке взаимосвязи СТ и иммунного ответа на вакцины, в том числе на новых платформах, примером которых могут служить вакцины на основе вирусоподобных частиц (VLP-вакцины).

С эпидемиологической точки зрения, СТ представляет особый интерес как потенциально модифицируемый фактор риска, способный влиять на популяционную эффективность вакцинации. У значимой доли прививаемых вследствие острого стресса даже высокий формальный охват иммунизацией может оказаться недостаточным для поддержания эффективного коллективного иммунитета. Это создаёт дополнительные вызовы для системы эпидемиологического надзора и требует учёта психоэмоционального статуса вакцинируемых, наряду с традиционными биологическими и социальными детерминантами [82; 113]. Одновременно наблюдается рост «вакцинной нерешительности» [136], из-за распространения недостоверной информации в цифровой среде. Несмотря на значительное количество работ, посвященных клинико-эпидемиологическим аспектам вакцинации [130] и поведенческим детерминантам приверженности [8; 80], исследования, устанавливающие прямые корреляционные связи между социальными параметрами, психоэмоциональными факторами и гуморальным иммунным ответом, остаются немногочисленными.

Особую тревогу вызывает подверженность подростков дезинформации в социальных сетях, что формирует негативные установки в отношении иммунизации и требует целенаправленных информационно-просветительских мероприятий [159].

Сохранившаяся в постпандемический период в обществе дискуссия о вакцинации против COVID-19, а также рост распространенности тревожных состояний, создали условия для выраженной дифференциации участников по уровню СТ. В отличие от рутинных программ иммунизации, при которых выявление подобных эффектов требует крупных когорт наблюдения [113], постпандемический контекст позволил с высокой чувствительностью оценить ассоциацию между уровнем СТ и выраженностью иммунного ответа.

Выявление и количественная оценка взаимосвязей между СТ, уровнем информированности и поствакцинальным иммунным ответом создают научную основу для разработки образовательных и психопрофилактических программ, направленных на коррекцию управляемых психоэмоциональных детерминант. Это имеет существенное значение для совершенствования эпидемиологического надзора, повышения эффективности вакцинопрофилактики и оптимизации профилактических мероприятий на популяционном уровне.

Цель исследования:

Оценить влияние психоэмоциональных и социальных факторов на формирование поствакцинального иммунного ответа у взрослых добровольцев на модели вакцины «Гам-VLP-мультивак» и на приверженность вакцинопрофилактике учащихся старших классов.

Задачи исследования:

1. Провести анализ показателей заболеваемости COVID-19 населения отдельных территорий РФ, клинические центры которых участвовали в III фазе РКИ вакцины «Гам-VLP-мультивак» в период 2023–2025 гг.

2. Оценить профилактическую эффективность вакцины «Гам-VLP-мультивак» (внутримышечное введение) по данным III фазы РКИ и проспективной наблюдательной когорты.

3. Изучить влияние психоэмоционального статуса (уровня СТ и ЛТ) на выработку специфических IgG у взрослых добровольцев III фазы РКИ вакцины «Гам-VLP-мультивак» после первой иммунизации.

4. Разработать дискриминантную прогностическую модель определения уровня СТ на основе биологических (возраст, пол, исходный уровень IgG), психоэмоциональных (уровень ЛТ), а также когнитивных и социальных (уровень образования и информированности) факторов у добровольцев III фазы РКИ вакцины «Гам-VLP-мультивак».

5. Оценить прогностическую эффективность разработанной модели на независимой выборке добровольцев III фазы РКИ вакцины «Гам-VLP-мультивак-н» (интраназальное введение).

6. Определить влияние социальных (возраст, пол, семейное положение, наличие и количество детей) и когнитивных (уровень образования) характеристик на уровень СТ у добровольцев РКИ вакцины «Гам-VLP-мультивак».

7. Оценить эффективность воздействия (просветительского видеоролика) в повышении уровня информированности и выявить влияние психоэмоциональных, социальных и образовательных факторов на приверженность вакцинопрофилактике среди учащихся старших классов с использованием методов многомерного статистического анализа.

Научная новизна

Впервые количественно охарактеризовано влияние ситуативной тревожности (временный стресс) на выработку специфических IgG после вакцинации VLP-вакциной «Гам-VLP-мультивак» когорты взрослых добровольцев РКИ в постпандемический период.

Выявлена и статистически подтверждена обратная корреляционная зависимость между степенью информированности о вакцинопрофилактике и

уровнем ситуативной тревожности. Снижение ситуативной тревожности (временного стресса) с помощью повышения информированности с использованием образовательных программ может повысить эффективность иммунизации через психоэмоциональные механизмы.

Впервые разработан скрининговый инструмент выявления групп риска для последующей консультации в случае прогнозировании высокой ситуативной тревожности перед вакцинацией (СТ), представляющий собой оригинальную дискриминантную прогностическую модель с учетом биологических, психоэмоциональных и социальных факторов.

Научная новизна исследования подтверждена патентами РФ №2834060, 2828323, Евразийскими патентами №052044, 052045, и свидетельством регистрации базы данных РФ №2025624654.

Теоретическая и практическая значимость работы:

Теоретическая значимость исследования заключается в развитии представлений о влиянии психоэмоциональных и социальных факторов на проявления эпидемического процесса в условиях массовой вакцинации. Теоретически обосновано и подтверждено, что информированность выступает не только фактором приверженности, но и модулятором психоэмоционального состояния, напрямую влияющим на эффективность вакцинации. Комплекс методов (психодиагностика, социологический опрос, серологический анализ, многомерная статистика) позволил установить новые взаимосвязи между информированностью, тревожностью и иммунным ответом.

Практическая значимость работы определяется возможностью непосредственного внедрения полученных результатов в деятельность органов и учреждений здравоохранения. Разработанная дискриминантная прогностическая модель может быть использована в практическом здравоохранении для скрининга лиц с высоким риском развития ситуативной тревожности перед вакцинацией с целью их последующего целевого консультирования.

Доказана эффективность информационного воздействия в формате просветительского видеоролика, адаптированного для подростковой аудитории, в повышении уровня информированности и формировании позитивных поведенческих установок в отношении вакцинопрофилактики. Полученные результаты могут быть использованы при разработке образовательных и информационно-профилактических программ, направленных на повышение приверженности вакцинации среди подростков и молодёжи.

Внедрение полученных результатов в практику:

Результаты исследования использованы при разработке и чтении учебного курса для аспирантов ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, обучающихся по направлению подготовки 3.2. «Профилактическая медицина» (3.2.2. Эпидемиология). В образовательную программу включены лекционные материалы, отражающие основные научные положения, выводы и практические рекомендации диссертационной работы. Полученные результаты также внедрены в рабочие программы подготовки обучающихся по специальностям «Лечебное дело», «Педиатрия» и используются в образовательном процессе на кафедре гигиены ИПМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Пирогова Минздрава России. Законотворческая инициатива, разработанная по результатам работы, находится на рассмотрении в Государственной Думе Российской Федерации. Подтверждающие документы представлены в приложениях В, Г. Предложенная дискриминантная модель может использоваться в практическом здравоохранении для скрининга лиц с высоким риском развития ситуативной тревожности перед вакцинацией, а апробированный информационно-просветительский видеоролик - в образовательных учреждениях для повышения информированности подростков по вопросам вакцинопрофилактики.

Методология и методы исследования:

Методологическую основу диссертационного исследования составил комплексный междисциплинарный подход, интегрирующий принципы

эпидемиологии, доказательной медицины, иммунологии, психологии. Это позволило разносторонне изучить объект исследования, приверженность вакцинопрофилактике, не только как поведенческий феномен, но и как фактор, потенциально влияющий на биологическую эффективность профилактических мероприятий. В соответствии с целью и задачами работы был применен комплекс взаимодополняющих эпидемиологических, серологических, психодиагностических и математико-статистических методов исследования.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Высокая профилактическая эффективность VLP-вакцины «Гам-VLP-мультивак» (внутримышечное введение) в отношении COVID-19 позволила создать методологически обоснованную модель для изучения влияния ситуативной тревожности на поствакцинальный иммунный ответ

2. Ситуативная тревожность статистически значимо ассоциирована с формированием специфических IgG после иммунизации. При экстраполяции на популяционный уровень данная ассоциация позволяет рассматривать СТ как потенциально модифицируемый фактор, требующий дальнейшего изучения в контексте эпидемиологического надзора.

3. Прогнозирование ситуативной тревожности перед вакцинацией возможно с использованием дискриминантной модели. на основе сочетания стабильных (ЛТ и возраст) и модифицируемых (уровень информированности) характеристик пациента.

4. Целенаправленное информационно-просветительское воздействие в формате адаптированного видеоматериала является эффективным инструментом повышения приверженности вакцинопрофилактике среди подростков.

5. Уровень информированности является фактором, наиболее сильно ассоциированным с положительными установками в отношении вакцинопрофилактики (OR=3,359, $p<0,001$), влияние которого превосходит по значимости роль социальных и психологических факторов.

Степень достоверности результатов:

Достоверность результатов исследования обусловлена репрезентативным объемом выборки, использованием валидированных методов (ИФА, опросник STAI, стандартизированное анкетирование), а также применением современных методов многомерного статистического анализа (факторный и дискриминантный анализ). Методологическая особенность работы - дизайн дополнительного исследования, встроенного в двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование III фазы, что минимизирует систематические погрешности. Достоверность выводов обеспечена внутренней согласованностью результатов, полученных с применением различных методов и статистической значимостью выявленных различий и связей ($p<0,05$).

Апробация работы:

Апробация основных результатов исследования проведена на заседании отдела эпидемиологии совместно с лабораторией молекулярной диагностики ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» МЗ РФ протокол № Также результаты работы доложены на международных и всероссийских конференциях: XIII Международной научно-практической конференции «Инновационные идеи молодых исследователей» (г. Уфа, 2023); всероссийской научно-практическая конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики инфекционных и неинфекционных болезней: эпидемиологические, организационные и гигиенические аспекты» НАСКИ (г. Москва, 2025); XI всероссийской с международным участием научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста», посвящённой 75-летию университета на Рязанской земле (г. Рязань, 2025); XII всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания» (г. Сочи, 2025). XVIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И.

Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (г. Москва, 2026 г.)

По результатам исследования была разработана и представлена законотворческая инициатива, ставшая победителем Всероссийского конкурса «Моя законотворческая инициатива» (г. Москва, 2025). В настоящее время предложенные поправки находятся на рассмотрении в рамках законодательного процесса. Дипломы представлены в приложении В.

По теме диссертации диссертант имеет 15 научных работ, из них 4 работы, опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК, 6 тезисов, представленных в материалах международных и всероссийских научно-практических конференций, 2 патента РФ, 2 евразийских патента, 1 свидетельство о регистрации базы данных.

Декларация личного участия автора:

Соискатель лично осуществил планирование и организацию данного исследования, а также непосредственно участвовал в сборе эмпирического материала. Весь массив полученных данных был проанализирован, систематизирован и интерпретирован диссертантом самостоятельно. Научные публикации, отражающие основные положения работы, были подготовлены автором лично или при его непосредственном участии. Персональный вклад соискателя составляет не менее 80%.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности:

Диссертационное исследование соответствует п. 1, 4 5 и 6 паспорта научной специальности 3.2.2. – «Эпидемиология».

Публикации:

По теме диссертации соискатель имеет 15 научных работ: 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в международной базе Scopus и рекомендуемых ВАК, 6 тезисов докладов в сборниках материалов российских и международных конференций, 4 патента и 1 базу данных.

Структура и объем диссертации:

Диссертация изложена на 184 страницах, содержит 19 таблиц и 30 рисунков. Диссертационная работа включает: введение, обзор литературы из 3 глав, материалы и методы исследования, результаты исследования и обсуждение, практические рекомендации, а также заключение, выводы, список сокращений и список литературы, состоящий из 70 отечественных и 94 зарубежных источников.

Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Динамика заболеваемости COVID-19 в Российской Федерации в постпандемический период (2023–2025 гг.)

Пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, стала крупнейшим вызовом для глобальной системы здравоохранения в XXI веке. В Российской Федерации, как и во многих странах мира, эпидемический процесс прошёл несколько фаз: от взрывного роста заболеваемости в 2020–2021 гг. до постепенной стабилизации и перехода в фазу спорадической заболеваемости в 2023–2025 гг.

Анализ динамики заболеваемости в постпандемический период имеет важное значение для понимания эпидемического контекста, в котором проводились клинические исследования новых вакцин, в том числе представленной в настоящей работе VLP-вакцины «Гам-VLP-мультивак». Проведение III фазы клинических исследований данной вакцины приходится на 2023–2025 гг., когда эпидемический процесс COVID-19 в Российской Федерации претерпел значительные изменения, перейдя от фазы высокой интенсивности к стадии спорадической заболеваемости. Несмотря на широкое внедрение вакцинации и формирование популяционного иммунитета, полной элиминации инфекции не произошло. Сохраняющийся уровень заболеваемости указывает на необходимость расширения классического эпидемиологического анализа за счёт социальных и психоэмоциональных факторов.

Согласно данным государственных докладов [14; 15; 16; 17; 18; 19; 20; 21; 22; 23; 24; 25; 29; 30; 31; 12] и оперативной статистики [46; 158], в анализируемый период наблюдалось устойчивое снижение числа зарегистрированных случаев COVID-19 и объёмов вакцинации (таблица 1, рисунок 1). Если в 2023 году было зафиксировано 2 072 203 случая, то в 2024 году – 1 125 289, а в 2025 году – всего 342 487 случаев. Снижение заболеваемости в 2025 году по сравнению с 2023 годом составило более чем в 6 раз, что сопровождалось пропорциональным сокращением

экономического ущерба – с 154 млрд рублей в 2023 году до примерно 14 млрд рублей в 2025 году. Показатель заболеваемости на 100 тыс. населения снизился с 1412,41 в 2023 году до 769,17 в 2024 году и оценочно до 234,36 в 2025 году (рисунок 1). Смертность от COVID-19 также демонстрировала выраженную нисходящую тенденцию: в 2025 году зарегистрировано 223 летальных исхода, что на 91,8% меньше, чем в 2024 году (2708 случаев) [46; 158].

Таблица 1. Абсолютные показатели заболеваемости COVID-19, охвата вакцинацией и экономического ущерба в РФ в период с 2023 по 2025 годы.

Показатель/год	2023 г.	2024 г.	2025 г.
Зарегистрировано случаев	2 072 203	1 125 289	342 487
Полностью иммунизировано (всего)	79,7 млн	Около 100 млн	Н/а*
Привито за год	3 684 164	801 224	410 448
Экономический ущерб (руб.)	154 036 464 000	91 602 873 000	14 074 327

* *На настоящий момент точные цифры не известны, но закупки вакцин снизились в 3 раза.*

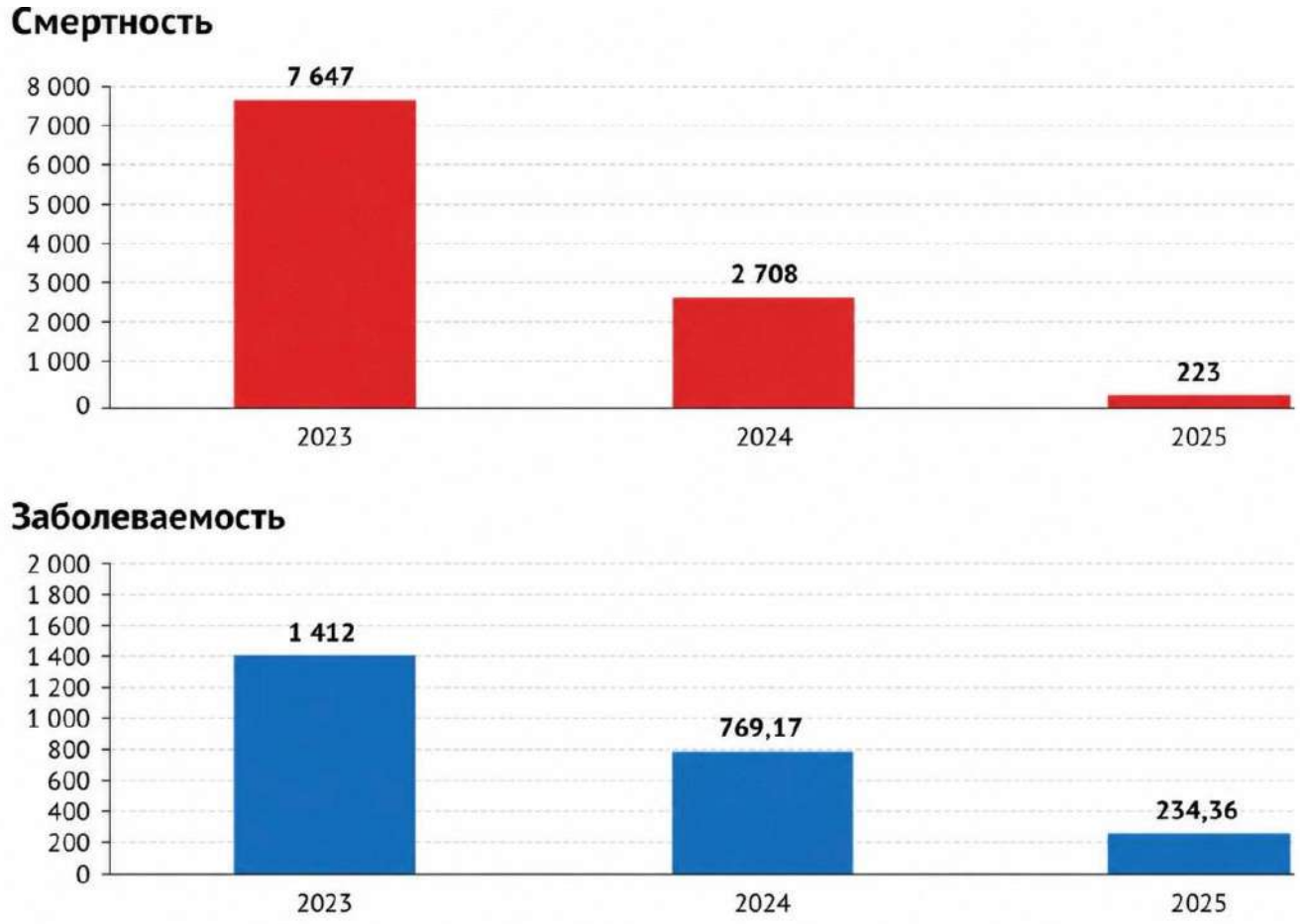

Рисунок 1 – Заболеваемость на 100 тыс. населения и смертность от COVID-19 в РФ в 2023–2025 гг.

С марта 2025 года систематический учёт заболеваемости COVID-19 и публикация подробной отчётности были прекращены в связи со значительным снижением показателей [46].

Клиническая структура заболеваемости. Важной клинической особенностью постпандемического периода стало доминирование лёгких и среднетяжёлых форм инфекции. Доля пневмоний в структуре зарегистрированных случаев COVID-19 последовательно снижалась: с 4,1% в 2023 году до 3,0% в 2025 году (таблица 2). При этом уровень этиологической расшифровки случаев пневмоний, напротив, вырос с 66,2% до 91,5%, что свидетельствует о сохранении диагностического потенциала системы здравоохранения.

Таблица 2. Клиническая структура (пневмонии) среди зарегистрированных случаев COVID-19.

Год	Доля пневмоний от всех случаев	Число случаев пневмоний	Из них с идентифицированным вирусом
2023	4,1 %	84 731	56 071 (66,2 %)
2024	3,2 %	35 679	28 252 (79,2 %)
2025	3,0 %	10 329	9452 (91,5 %)

Возрастная структура заболеваемости. На рисунках 2 и 3 представлена возрастная структура заболеваемости за 2023 и 2024 годы. Доля лиц в возрасте 50 лет и старше среди заболевших увеличилась на 7% к 2024 году, что отражает сохраняющуюся уязвимость старших возрастных групп даже на фоне сформировавшегося популяционного иммунитета. Доля детей (0–18 лет) среди заболевших составила 12–14% без существенной динамики.

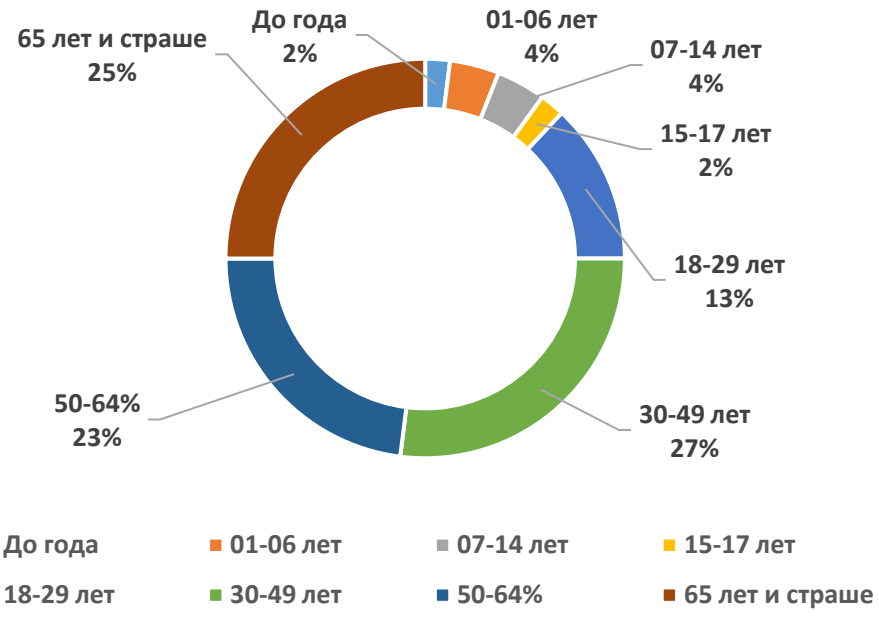

Рисунок 2 – Возрастная структура заболеваемости COVID-19 - 2023 год

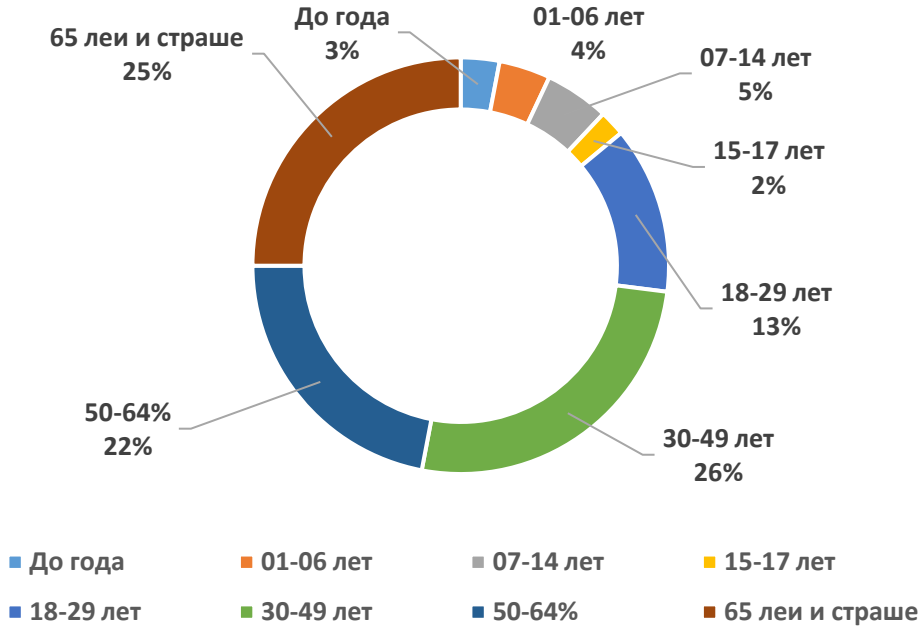

Рисунок 3 – Возрастная структура заболеваемости COVID-19 - 2024 год

Генетический ландшафт возбудителя. В 2023–2025 гг. генетический ландшафт SARS-CoV-2 определялся последовательной сменой сублиний варианта «Омикрон». В 2023 году доминировали субварианты XBB (включая EG.5 и XBB.1.5), характеризовавшиеся высокой иммуноэвазивностью [117]. С конца 2023 года началось распространение линии BA.2.86 и её потомка JN.1, который к началу 2024 года стал преобладающим вариантом во многих странах; этот переход сопровождался значительным генетическим сдвигом – более чем 30 мутациями в спайковом белке по сравнению с линией XBB [85]. Во второй половине 2024 года доминирование перешло к дериватам JN.1 – линиям KP (FLiRT), которые к июлю 2024 года составляли более 80% циркулирующих вариантов в ряде регионов [148].

В Календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям определены категории граждан с учетом приоритетности получения вакцины против COVID-19 (рисунок 4) [45]

Рисунок 4 – Приоритетные группы получения вакцины против COVID-19 в рамках календаря профилактических прививок [45]

Накопленные данные за 2023–2025 гг. убедительно свидетельствуют о переходе COVID-19 в разряд вакциноуправляемых инфекций с доминированием лёгких форм, формированием гибридного популяционного иммунитета [84] и сохранением региональных особенностей эпидемического процесса. Именно в этот

период, характеризующийся снижением остроты эпидемической ситуации, но сохраняющейся высокой общественной дискуссией о вакцинации, было проведено настоящее исследование, что позволило с высокой чувствительностью оценить влияние психоэмоциональных факторов на поствакцинальный иммунный ответ.

1.1.1 Эпидемиологическое и социальное значение вакцинопрофилактики в современном мире.

Исследование социальных и психоэмоциональных факторов на проявления эпидемического процесса, приверженность вакцинопрофилактике, включая особенности формирования иммунного ответа, изучается на стыке эпидемиологии, иммунологии и других наук общественного здравоохранения. В развитие изучения социальных факторов в эпидемиологии внесли большой вклад ряд отечественных эпидемиологов, таких как академики Черкасский Б.Л., Беляков В.Д., Бароян О.В., Брико Н.И., Филатов Н.Н. и др. [6; 66; 69]. Так, Б. Л. Черкасский – развивал социально-экологическую концепцию эпидемического процесса, основ эволюции эпидемического процесса под влиянием меняющихся социально-экономических условий жизни общества [66]. Согласно теории В. Д. Белякова, развитие эпидемического процесса определяется в том числе и координирующими условиями социальных и природных факторов [6; 59].

Вакцинопрофилактика одна из наиболее эффективных и экономически целесообразных мер общественного здравоохранения, позволивших достичь исторических успехов в борьбе с инфекционной патологией, таких как эрадикация натуральной оспы и значительное снижение заболеваемости корью, полиомиелитом и другими управляемыми инфекциями [9; 142]. Однако современный этап развития эпидемиологии характеризуется нарастающей сложностью и многогранностью вызовов, связанных не только с появлением новых патогенов (SARS-CoV-2), но и с преодолением барьеров немедицинского характера, ограничивающих эффективность иммунизации на популяционном уровне.

Значительная индивидуальная вариабельность иммунного ответа на вакцинацию не находит исчерпывающего объяснения в рамках традиционных биомедицинских моделей, фокусирующихся на возрасте, коморбидности и платформе вакцины [90; 164]. При этом накоплен обширный массив научных данных о феномене «вакцинной нерешительности» (vaccine hesitancy), но эти исследования традиционно ограничиваются анализом бинарного исхода: принятия или непринятия решения о вакцинации без учета интенсивности и продолжительности формирующегося иммунитета [112; 149].

Данная работа развивает концепцию эпидемиологии, как дисциплину, изучающую звенья единой цепи - от биологических детерминант иммуногенности и социальных предикторов поведения до психоэмоциональных модуляторов стресса в контексте влияния на вакцинопрофилактику, и, как следствие, влияние на проявления эпидемического процесса в контексте современных вызовов.

1.2.1 Современные вызовы: пандемия COVID-19, антивакцинальное движение. Роль социальных сетей в формировании общественного мнения.

Пандемия COVID-19 в глобальной системе здравоохранения ярко высветила как достижения, так и уязвимости современной вакцинологии. С одной стороны, беспрецедентно быстрая разработка и внедрение вакцин на новых платформах (мРНК, векторные) позволили значительно снизить летальность и нагрузку на лечебно-профилактические учреждения [93; 139]. С другой стороны, пандемия усугубила существовавшие ранее проблемы, в первую очередь, феномен вакцинной нерешительности, который перерос в активное противодействие иммунизации на фоне быстрого распространения как достоверной, так и ложной информации через цифровые источники информации [159].

Антивакцинальное движение, существовавшее и ранее [162], в период пандемии приобрело новые черты: глобальный масштаб, высокую политизированность и активное использование социальных сетей для распространения конспирологических теорий (от идеи о встроенных микрочипах

до глобального заговора) [81]. Как показал анализ немецкого дискуса, проведенный Юдиной Т. В. и Федоровской В. О., медийное освещение вакцинации превратилось в поле идеологической конфронтации, что способствовало дальнейшей поляризации общества и снижению доверия к официальным институтам [70].

Эпидемиологическая и социальная значимость вакцинопрофилактики в современном мире определяется не только наличием эффективных биологических препаратов, но и сложным переплетением экономических, политических и коммуникационных факторов, которые необходимо учитывать для достижения устойчивых результатов.

1.2.2 Вакцинопрофилактика: историческая ретроспектива и экономическая эффективность программ иммунизации

Исторический опыт демонстрирует, что массовая иммунизация является мощнейшим инструментом сдерживания и ликвидации инфекционных заболеваний. Глобальная кампания по эрадикации натуральной оспы, инициированная ВОЗ в 1967 году и завершившаяся сертификацией ликвидации болезни в 1979 году, остается беспрецедентным примером успеха координированных международных усилий [157]. Показателен и опыт борьбы с полиомиелитом: с момента запуска Глобальной инициативы по ликвидации полиомиелита (GPEI) в 1988 году число случаев заболевания сократилось на 99,9%, а два из трех диких штаммов вируса (WPV2 и WPV3) были объявлены ликвидированными [97].

Успех этих программ базировался не только на наличии эффективных биологических препаратов, но и на формировании надежных институциональных структур, сочетающих нормативное регулирование, просветительские кампании и международную логистическую поддержку. Как отмечает Бояркина С. И., уже в XIX веке в странах Западной Европы вакцинация трансформировалась из частной практики в элемент государственной политики, поддерживаемой финансовыми стимулами и участием местных авторитетов (священников, учителей) в

распространении информации [7]. Этот исторический прецедент подчеркивает, что успех вакцинопрофилактики изначально определялся на стыке биологии и социума.

Эффективность вакцинопрофилактики измеряется не только в спасенных жизнях, но и в значительном экономическом эффекте. По расчетам Всемирной организации здравоохранения, каждый доллар, вложенный в иммунизацию, приносит экономике от 10 до 44 долларов США за счет предотвращенных затрат на лечение, реабилитацию и потерю производительности труда [135]. В исследовании Н.И. Брико и соавт. показано, что расширение охвата пятикомпонентной комбинированной вакциной детей до 2 лет до уровня, близкого к 100%, позволяет предотвратить социально-экономический ущерб в монетарном эквиваленте более 14 млрд рублей (в эквиваленте 28 344 сохраненных лет жизни) [10]. В условиях ограниченных ресурсов здравоохранения это делает вакцинацию одним из наиболее рентабельных медицинских вмешательств. Для экономик стран с низким и средним уровнем дохода программы массовой иммунизации, поддерживаемые международными альянсами (такими как GAVI), являются основным инструментом снижения бремени инфекционных заболеваний и, как следствие, преодоления «ловушки бедности», обусловленной высокой заболеваемостью и смертностью [96]. В развитых странах акцент смещается на оптимизацию охвата среди уязвимых групп и предотвращение вспышек из-за снижения коллективного иммунитета, что также требует значительных финансовых затрат [118].

Анализ динамики заболеваемости инфекциями, управляемыми средствами специфической профилактики, является классическим инструментом оценки эффективности популяционной иммунизации и косвенным маркером приверженности населения вакцинации. В Российской Федерации, несмотря на достижение высоких показателей охвата детей прививками (более 95% по большинству позиций Национального календаря), в последние годы наблюдается ухудшение эпидемической ситуации по ряду инфекций, что связано, в том числе, с накоплением восприимчивых лиц в период пандемии COVID-19 (2020–2022 гг.)

[15]. Ниже представлен анализ инфекций, наиболее наглядно демонстрирующих зависимость проявлений эпидемического процесса от приверженности населения иммунизации.

Корь. Наиболее яркий индикатор проблем с приверженностью. В 2024 г. зарегистрировано 22 455 случаев (15,35 на 100 тыс., что в 11 раз выше среднемноголетнего показателя). Среди заболевших 89,5% составили непривитые, зарегистрировано 4 летальных исхода среди непривитых детей [15].

Коклюш. В 2024 г. выявлено 32 535 случаев (22,24 на 100 тыс., что в 4,5 раза выше среднемноголетнего уровня). В структуре заболевших 80,6% составили дети до 14 лет, зарегистрировано 11 летальных исходов среди непривитых детей первого года жизни [15].

Гепатит В. Контрастный пример успеха, достигнутого за счет высокой приверженности. Заболеваемость острым гепатитом В 2024 г. составила 0,32 на 100 тыс., что в 2,8 раза ниже среднемноголетнего показателя. Среди детей до 17 лет зарегистрировано лишь 16 случаев [15].

Успешным примером является и краснуха: Российская Федерация с 2017 г. имела статус территории, свободной от эндемичной краснухи, что подтверждается данными серологического мониторинга (доля серонегативных не превышает 7–10% в большинстве регионов) [15, 44].

Приведённые данные свидетельствуют, что даже при формально высоких средних показателях охвата вакцинацией проблемы с приверженностью (отказы, медицинские отводы, несвоевременность иммунизации) приводят к резкому росту заболеваемости и летальным исходам, тогда как устойчивая приверженность позволяет практически элиминировать инфекцию. Это обосновывает актуальность изучения психоэмоциональных и социальных факторов приверженности в рамках настоящего диссертационного исследования. Наряду с анализом заболеваемости, важнейшим инструментом оценки реальной защищённости населения и выявления групп риска является серологический мониторинг. Исследования, проведённые на базе Банка сывороток крови ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава

России, позволили оценить состояние коллективного иммунитета к различным инфекциям, включая COVID-19, в разных регионах [3, 84].

В постпандемический период (2023–2025 гг.) сероэпидемиологические исследования продемонстрировали формирование высокого уровня гибридного популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 у взрослого населения РФ, что обусловлено сочетанием перенесённой инфекции и вакцинации [84]. Однако сохраняется значительная межрегиональная и возрастная гетерогенность, у лиц старше 50 лет отмечаются более низкие титры нейтрализующих антител, что требует дополнительных мер по ревакцинации.

Серологические исследования в отношении вакциноуправляемых инфекций также выявили тревожные тенденции. Например, доля серонегативных к вирусу кори среди молодых взрослых (20–29 лет) в отдельных регионах достигала 22,8%, что указывает на недостаточную эффективность программ иммунизации и наличие восприимчивых когорт [44]. Эти данные подтверждают, что проблема приверженности вакцинации и качественного проведения иммунизации сохраняет свою актуальность и требует учёта психоэмоциональных факторов.

Таким образом, данные серологического мониторинга, как по COVID-19, так и по другим вакциноуправляемым инфекциям, свидетельствуют о неоднородности популяционного иммунитета и необходимости персонализированного подхода к вакцинации, учитывающего в том числе психоэмоциональный статус прививаемых.

1.3.1 Приверженность вакцинации различных групп населения Российской Федерации

Наряду с серологическими индикаторами, прямым методом оценки приверженности является социологический мониторинг. Крупномасштабные исследования, проведённые в Российской Федерации, выявили тревожные тенденции.

Приверженность медицинских работников. В трёхэтапном поперечном исследовании (2019, 2021, 2023 гг.) с участием 146 244 медицинских работников из 79 регионов РФ установлено, что в среднем 72,3% медицинских работников положительно относятся к вакцинации, 18,8% - нейтрально, 8,9% - отрицательно [43]. Однако в период пандемии COVID-19 (2021 г.) доля негативно настроенных выросла в 10 раз (с 1,8% до 18,0%). Приверженность среднего медицинского персонала была значительно ниже, чем врачей (61,9% против 79,9%). Среди врачей максимальный уровень приверженности отмечен у педиатров (93,4%), эпидемиологов (92,5%), аллергологов-иммунологов (86,1%), инфекционистов (84,6%), терапевтов (83,3%). Наименьший - у хирургов и врачей других клинических специальностей (гастроэнтерологов, онкологов, ЛОР-врачей и др.). Медицинские работники, непосредственно участвующие в вакцинации, были привержены на 22,8% больше, чем не участвующие [43]. Важно, что 94,4% медицинских работников рекомендуют вакцинацию своим родственникам и друзьям, при этом наиболее часто — против кори (79,9%), гепатита В (79,2%), дифтерии и столбняка (77–78%). В то же время вакцинацию против гриппа рекомендовали лишь 57% врачей (по данным 2019 г.). Каждый пятый врач (21%) отметил, что имеет недостаточно достоверной информации об эффективности вакцинации [9].

Приверженность родителей и студентов. Среди родителей детей до 2 лет (n=214) 63,5% строго следуют Национальному календарю профилактических прививок, 25,3% прививают частично, 11,2% полностью отказываются [8]. Основные причины отказов - это боязнь поствакцинальных осложнений (64,9%), недоверие к качеству вакцин (52,6%), негативное отношение в семье (28,1%). Почти половина родителей (42,1%) считают, что компоненты вакцин опасны для здоровья, 31% полагают, что количество прививок на первом году жизни слишком велико. Среди студентов немедицинских специальностей (гуманитарных и технических) положительное отношение к вакцинации выявили лишь 33–37%, при этом более 40% затруднились ответить. Студенты-медики были настроены значительно позитивнее (76–80%), однако даже среди них 6–10% относятся к

вакцинации отрицательно [9]. Наиболее высокий уровень приверженности зафиксирован у студентов педиатрического факультета (97%). Введение в образовательную программу отдельного модуля «Иммунопрофилактика» повысило долю положительно относящихся студентов с 81% до 92% и долю считающих себя информированными с 65% до 88% [9].

Своевременность вакцинации детей. Несмотря на формально высокий охват (>95% к 2–3 годам), анализ своевременности вакцинации детей первого года жизни выявил серьёзные нарушения. В 2017 г. в Российской Федерации первую дозу АКДС в декретированный срок (3 месяца) получили лишь 46,9% детей [58]. Полный первичный курс завершался только к 2–3 годам. Среди заболевших коклюшем детей до 1 года менее 5% имели хотя бы одну прививку; 30% не были привиты из-за отказа родителей, 40% - из-за возраста младше 3 месяцев. Использование многокомпонентных комбинированных вакцин (пяти- и шестивалентных) достоверно увеличило долю детей, получивших первую прививку до 4 месяцев (с 60% до 70%) и завершивших первичный курс до 13 месяцев (на 21%) [58].

Приверженность вакцинации среди различных групп населения РФ остаётся недостаточной, особенно среди среднего медицинского персонала, студентов немедицинских специальностей и родителей. Ключевым модифицируемым фактором является информированность, её дефицит отмечен как у родителей, так и у врачей, а целенаправленные образовательные программы (в том числе внедрение модуля «Иммунопрофилактика» в медицинских вузах) доказали свою эффективность в повышении приверженности.

Снижение охвата плановой иммунизацией в период пандемии COVID-19 (2020–2022 гг.) и накопление восприимчивых лиц привели к резкому росту заболеваемости корью, коклюшем, эпидемическим паротитом в 2023–2024 гг. Это прямо указывает на критическую зависимость проявлений эпидемического процесса от приверженности населения вакцинации. Даже при формально высоких средних показателях охвата (96–97 %) наблюдаются региональные «провалы» (до 70–80 %), которые становятся точками роста заболеваемости. Следовательно,

необходим анализ не только средних цифр, но и распределения приверженности в различных социальных группах. Летальные исходы при кори и коклюше регистрируются исключительно среди непривитых детей, что подчеркивает высокую медицинскую и социальную значимость проблемы отказов от прививок. Сероэпидемиологические исследования однозначно подтверждают, что даже при формально высоких отчётных показателях охвата реальная иммунологическая защищённость населения, особенно молодых взрослых и медицинских работников, остаётся недостаточной. Основные причины - дефекты в организации прививочной работы и, что особенно важно, низкая приверженность населения вакцинации (отказы родителей, медицинские отводы, отсутствие мотивации у взрослых). Успех в борьбе с гепатитом В и дифтерией демонстрирует, что высокий охват вакцинацией (более 95 %) и его поддержание в течение длительного времени позволяют практически ликвидировать инфекцию. Однако для поддержания такого охвата требуется устойчивая приверженность населения, которая не может быть обеспечена без эффективной информационной и психологической поддержки.

Таким образом, представленные данные официальной государственной статистики, заключения ВОЗ, результаты сероэпидемиологических исследований и исследований оценки приверженности вакцинопрофилактике свидетельствуют, что проблема приверженности вакцинации стоит в Российской Федерации крайне остро и непосредственно влияет на эпидемическую заболеваемость. Эти данные напрямую обосновывают актуальность настоящего диссертационного исследования, направленного на изучение психоэмоциональных и социальных факторов приверженности, а также разработку просветительских вмешательств (например, видеороликов для школьников).

1.4 Биологические основы формирования поствакцинального иммунитета

Понимание факторов, определяющих индивидуальную вариабельность поствакцинального иммунного ответа, является актуальной задачей современной

эпидемиологии и иммунологии. Традиционно основное внимание уделяется биологическим детерминантам - возрастным особенностям, коморбидному фону, генетическим факторам, которые вносят существенный вклад в формирование защиты после вакцинации. Однако, эти факторы не исчерпывают всего спектра причин, объясняющих различия в индивидуальном поствакцинальном иммунном ответе. Ниже представлен обзор основных биологических детерминант, изучение которых составляет основу для понимания более сложной, многофакторной природы эффективности вакцинопрофилактики.

1.4.1 Иммунологические механизмы действия основных типов вакцин для профилактики COVID- 19

Современный арсенал вакцинных препаратов включает живые аттенуированные, инактивированные, субъединичные, а также векторные, мРНК-вакцины и вакцины на основе вирусоподобных частиц (VLP) [107; 130]. В борьбе с COVID-19 наибольшее применение нашли две платформы — векторные/мРНК и VLP. Векторные и мРНК-вакцины содержат ген, кодирующий S-белок коронавируса, что обеспечивает его синтез *in vivo* и приводит к формированию комплексного иммунного ответа с выработкой нейтрализующих антител [94; 139]. Вакцины на основе VLP представляют собой самособирающиеся мультибелковые структуры, морфологически имитирующие нативный вирион, но лишённые генетического материала, что исключает риск реверсии вирулентности и репликации. Благодаря сохранению конформационной структуры нативных эпитопов и многовалентной организации VLP эффективно захватываются антигенпрезентирующими клетками, обеспечивая перекрёстную презентацию по MHC I и MHC II путям. Это приводит к сбалансированной активации гуморального и Т-клеточного иммунитета, включая формирование Т-клеток памяти. В частности, разработанные в ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» вакцины на основе VLP против COVID-19 для парентерального и интраназального применения [48; 49; 33; 34] демонстрируют индукцию системного и мукозального иммунитета, что

подтверждает гибкость этой платформы для создания иммунобиологических препаратов нового поколения [47; 137].

Вакцинопрофилактика часто является единственным эффективным способом борьбы с инфекциями, против которых не существует специфической этиотропной терапии (корь, полиомиелит, ротавирусная инфекция и др.) [94]. Для реализации вакцинации как инструмента эпидемиологического контроля недостаточно обеспечить лишь безопасность, иммуногенность и доступность вакцин; не менее важно понимать факторы, определяющие формирование полноценного и длительного иммунного ответа у каждого индивида. Несмотря на снижение остроты эпидемического процесса в постпандемический период, высокая изменчивость SARS-CoV-2 требует разработки новых мультивалентных вакцин. Платформа VLP зарекомендовала себя как высокобезопасная и иммуногенная, что подтверждено успешным применением лицензированных VLP-вакцин против вируса папилломы человека (Gardasil, Gardasil9, Cervarix), малярии (Mosquirix), гепатита В (Sci-B-Vac) и гепатита Е (Hecolin) [153]. В настоящее время ведутся исследования по расширению применения этой технологии: на поздних стадиях клинических исследований находятся кандидатные VLP-вакцины против респираторно-синцитиального вируса и метапневмовируса человека (IVX-A12) [81], а также на ранних стадиях — VLP-вакцина против полиомиелита (VLP-Polio). В Центре Гамалеи разработаны вакцины на основе VLP против ротавирусной инфекции и COVID-19 (Приложение Б).

1.4.2 Биодетерминанты иммунного ответа

Несмотря на технологическое совершенство современных вакцин, их эффективность у отдельных лиц варьирует в широких пределах. Эта вариабельность обусловлена комплексом биологических факторов, которые можно систематизировать следующим образом [64; 164]:

Возрастные аспекты. Возраст является одним из наиболее значимых факторов, модулирующих иммунный ответ. Иммуносенесценция – это возрастное

снижение функции иммунной системы, которая характеризуется нарушением работы как врожденного, так и адаптивного иммунитета. У пожилых людей наблюдается снижение пролиферативного ответа Т-лимфоцитов, сужение репертуара Т-клеточных рецепторов, нарушение функции антиген-презентирующих клеток и снижение аффинности антител. Это приводит к менее интенсивному поствакцинальному иммунитету и его быстрому угасанию, что подтверждается данными по вакцинации против гриппа и COVID-19 [74; 123]. С другой стороны, незрелость иммунной системы у младенцев определяет необходимость строгого соблюдения календаря прививок и использования адъювантов для формирования стойкой защиты.

Коморбидный фон. Наличие хронических заболеваний существенно влияет на иммуногенность вакцин.

Метаболические расстройства (ожирение, сахарный диабет 2-го типа) ассоциированы с состоянием хронического системного воспаления (повышенный уровень IL-6, TNF-α, лептина), которое может нарушать активацию лимфоцитов и снижать эффективность вакцинации [87; 119].

Хроническая почечная и печеночная недостаточность приводят к уремии и нарушению метаболизма белков, что негативно сказывается на функции иммунных клеток [104].

Иммунодефицитные состояния (первичные и вторичные, например, ВИЧ-инфекция) напрямую нарушают механизмы формирования адаптивного иммунного ответа, что требует специальных протоколов вакцинации (использование инактивированных вакцин, повышение доз, контроль уровня CD4+ лимфоцитов) [71].

Генетические факторы. Индивидуальный генетический профиль в значительной степени предопределяет силу и характер иммунного ответа. Важную роль играют гены главного комплекса гистосовместимости (HLA II класса), которые определяют презентацию антигенов Т-хелперам. Определенные аллели HLA (например, HLA-DRB1*07) ассоциированы с низким ответом на вакцину против гепатита В, в то время как другие (HLA-DRB1*01) – с высоким [100]. Полиморфизмы

генов цитокинов и их рецепторов (IL-2, IL-4, IL-6, IFN-γ) также вносят вклад в вариабельность иммунного ответа, модулируя воспалительную реакцию и дифференцировку Т-лимфоцитов.

1.4.3 Методы оценки иммуногенности

Оценка эффективности вакцинопрофилактики опирается на сложную систему иммунологических и эпидемиологических методов [116; 127]. Серологические методы, в частности иммуноферментный анализ (ИФА), являются золотым стандартом для оценки поствакцинального иммунитета. Эпидемиологические методы являются конечным подтверждением эффективности вакцины в реальных условиях. Рандомизированные клинические исследования (РКИ) III фазы определяют прямую эффективность в контролируемых условиях. Когортные исследования оценивают эффективность в популяции, выявляя снижение заболеваемости, госпитализаций и смертности среди вакцинированных.

Представленные данные свидетельствуют о том, что эффективность вакцинопрофилактики на индивидуальном уровне определяется комплексом биологических факторов, включающих возраст, коморбидный фон, иммунодефицитные состояния и генетические особенности. Однако на популяционном уровне даже при широком применении высокоиммуногенных вакцин сохраняется проблема роста заболеваемости инфекциями, управляемыми средствами специфической профилактики (корь, коклюш, полиомиелит и др.), что в значительной степени связано со снижением охвата прививками и феноменом «вакцинной нерешительности» [112; 124].

Вместе с тем, даже в гомогенных группах вакцинируемых (здоровых лиц одного возраста и пола, без отягощенного коморбидного фона, иммунизированных идентичным препаратом) наблюдается значительная индивидуальная вариабельность поствакцинального иммунного ответа: от отсутствия сероконверсии до формирования высоких титров специфических антител [90; 164]. Многочисленные клинические исследования, в том числе и наши [12], подтверждают, что совокупность

общепринятых биологических факторов не объясняет всей вариабельности иммунного ответа в таких группах.

Следовательно, наряду с хорошо изученными биологическими детерминантами, существуют иные, недостаточно изученные факторы, способные модулировать формирование поствакцинального иммунитета. Поиск этих факторов требует расширения исследовательской парадигмы за рамки классической иммунологии и обращения к психосоциальным аспектам вакцинации, включая психоэмоциональное состояние в момент иммунизации и уровень информированности о вакцинопрофилактике.

1.5 Социальные и психоэмоциональные детерминанты приверженности вакцинации

Феномен отказа или задержки в принятии вакцинации при доступности услуг иммунизации получил в современной науке определение «вакцинной нерешительности» (vaccine hesitancy). Стратегическая консультативная группа экспертов ВОЗ по вакцинной нерешительности (SAGE) определяет ее как «поведение, которое зависит от контекста, времени и конкретной вакцины и определяется такими факторами, как самоуспокоенность, удобство и уверенность» [112]. Для системного анализа детерминант нерешительности были разработаны концептуальные модели. Наиболее распространенной является модель «5C» (5C Model) [79], которая выделяет пять основных психологических аспектов поведения: уверенность (confidence) - доверие к эффективности и безопасности вакцин, системе здравоохранения и политикам, которые определяют вакцинную политику; самоуспокоенность (complacency) - восприятие риска заболеваний, предупреждаемых вакцинацией, как низкого, что не оправдывает необходимость вакцинации; удобство (convenience) - доступность вакцин в физическом, географическом, финансовом и социокультурном плане; расчет (calculation) - интенсивное вовлечение в поиск информации и взвешивание рисков и преимуществ; коллективная ответственность (collective responsibility) - готовность

к вакцинации для защиты других через коллективный иммунитет. Другие модели, такие как «3A» (Awareness, Acceptance, Access) [146], акцентируют внимание на когнитивных (осведомленность и принятие) и структурных (доступ) барьерах.

1.5.1 Анализ влияния социальных факторов

Современные исследования демонстрируют устойчивую связь между социальными характеристиками и отношением к вакцинации [150].

Уровень образования и доходов. Высокий уровень образования, как правило, ассоциирован с более высокой приверженностью вакцинации благодаря лучшей медиаграмотности и способности критически оценивать информацию [72]. Однако эта связь нелинейна: лица с очень высоким, но узкоспециализированным образованием (например, в технических науках) иногда демонстрируют более высокую нерешительность из-за гипертрофированного «расчета» (компонент 5C) и недоверия к упрощенным медицинским рекомендациям [131]. Низкий доход часто коррелирует с низким охватом из-за структурных барьеров («Удобство»): необходимость брать отгул на работе, затраты на транспорт [161].

Возраст и пол. Молодые взрослые (18–30 лет) часто демонстрируют более низкую приверженность из-за «самоуспокоенности», восприятия себя как группы низкого риска тяжелого течения инфекций или в целом более толерантной группы по отношению к риску [83]. Гендерные различия также значимы: женщины, как правило, являются главными в вопросах здоровья семьи, но при этом чаще выражают обеспокоенность по поводу безопасности вакцин, особенно в отношении репродуктивного здоровья (например, мифы о бесплодии после вакцинации против папиломавируса или COVID-19) [147].

Профессиональный статус. Работники бюджетной сферы (медики, педагоги, госслужащие) чаще вакцинируются из-за институциональных требований и более высокой осведомленности. Безработные и лица, занятые в неформальном секторе, имеют худший доступ к информации и услугам здравоохранения [108].

Географический и этнокультурный контекст. Существуют глубокие региональные и этнические диспропорции. Как показывают различные исследования на отношение к вакцинации значительное влияние оказывают традиционные культурные практики и низкий уровень доверия к центральным органам власти [149]. В этом контексте решающую роль могут играть местные лидеры мнений (старейшины, религиозные деятели).

1.5.2 Роль информированности, барьеры и мотиваторы вакцинации

Информированность является критической и сложной детерминантой. Решающее значение имеет не объем, а качество информации и доверие к ее источнику [120]. Исследования констатируют кризис доверия к официальным источникам (порталы правительства, Минздрава) в пользу личных контактов (семейный врач, родственники) и непроверенных источников в социальных сетях и мессенджерах [126]. Это создает почву для быстрого распространения дезинформации, которая, в отличие от научной информации, часто эмоционально окрашена, упрощена и подтверждает ранее существовавшие предубеждения (когнитивное искажение «подтверждения собственной правоты») [114].

Феномен «информационной усталости» или «когнитивного диссонанса» возникает при столкновении с большим объемом противоречивой информации. Вместо рационального анализа это приводит к отказу от принятия решения как такового или к выбору на основе эмоций, а не фактов [70; 79].

Все барьеры вакцинопрофилактики можно объединить в несколько категорий [11; 79; 150]:

1. Индивидуально-психологические: страх побочных эффектов, недооценка риска болезни, уверенность в естественном иммунитете.

2. Социальные и культурные: влияние антивакцинального окружения, религиозные или культурные запреты, стигматизация вакцинированных/ невакцинированных.

3. Структурные и системные: отсутствие прозрачной информации о вакцинах, неудобный график работы прививочных кабинетов, негативный предыдущий опыт взаимодействия с системой здравоохранения.

В тоже время основными мотиваторами выступают:

1) социальные: желание защитить уязвимых членов семьи и общества;

2) личные: возможность путешествовать, посещать публично-массовые мероприятия, избежать ограничений (QR-коды);

3) доверие к рекомендациям лечащего врача: самый значимый фактор.

Таким образом, можно заключить, что изучение приверженности вакцинопрофилактике проводится в отрыве от изучения качества иммунного ответа. Проведенный анализ продемонстрировал, что современные исследования в области социологии и психологии здоровья детально изучили спектр факторов, влияющих на решение человека о вакцинации. Однако эти исследования фокусируются на бинарном исходе «привился/не привился».

Вопрос о том, как социально-демографические и психологические факторы влияют на «качество» принятого решения, а именно на интенсивность и продолжительность формирующегося поствакцинального иммунитета, остается практически не изученным. Это создает методологический разрыв между социальными науками и иммунологией, не позволяя сформировать целостное понимание эффективности вакцинопрофилактики на популяционном уровне.

1.6 Личностная (хронический стресс) и ситуативная тревожность (временный стресс)

В контексте модуляции иммунного ответа критически важно различать два типа тревожности [62; 144]: личностная и ситуативная.

Личностная тревожность (хронический стресс, Trait Anxiety) - это устойчивая индивидуальная характеристика, предрасположенность человека воспринимать широкий круг ситуаций как угрожающие и реагировать на них состоянием тревоги. Она отражает хронический стрессовый фон индивида.

Ситуативная тревожность (временный стресс, State Anxiety) - это временное, преходящее эмоциональное состояние, характеризующееся субъективными чувствами напряжения, беспокойства, озабоченности и активацией вегетативной нервной системы. Она возникает в ответ на специфическую, воспринимаемую как угрожающую, ситуацию (например, предстоящую медицинскую процедуру вакцинацию).

На рисунке 5 представлены основные механизмы влияния стрессового состояния на иммунную систему. Влияние стресса на иммунитет приводит к активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси и симпато-адреналовой системы (САС) [141]. При личностной тревожности формируется состояние хронического стресса, характеризующееся дисрегуляцией ГГН-оси (гиперкортизолизм или истощение коры надпочечников) и глюкокортикоидной резистентностью. Это приводит к угнетению Th1-ответа, смещению дифференцировки Т-клеток в сторону Th2-фенотипа и поддержанию хронического вялотекущего воспаления, что создает устойчивый иммуносупрессивный фон [140; 141].

Рисунок 5 – Нейроэндокринные механизмы влияния психоэмоционального статуса на поствакцинальный иммунный ответ

Мета-анализ Pedersen и соавт. (2009) показал, что у лиц, испытывающих хронический стресс, наблюдается значимое снижение гуморального ответа на вакцинацию против гриппа [123]. Аналогичные данные получены для вакцин против вируса гепатита В и пневмококковой инфекции [125]. Механизмы этого влияния включают снижение количества и функциональной активности Т-лимфоцитов, нарушение баланса между Th1- и Th2-типом иммунного ответа, снижение аффинности антител к целевым антигенам и ускоренное угасание поствакцинального иммунитета [140; 141].

Принципиально важно отметить, что направленность иммуномодуляции зависит от длительности и характера стрессорного воздействия. Согласно классическому мета-анализу Segerstrom и Miller (2004), охватывающему более 300 эмпирических исследований, острый кратковременный стресс (продолжительностью в минуты) может оказывать иммуностимулирующий

эффект, мобилизуя ресурсы для потенциальной реакции «борьбы или бегства» [140]. В то же время хронический стресс, характеризующийся пролонгированной активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО) и симпато-адреналовой системы (САС), приводит к иммуносупрессии, затрагивающей как клеточное, так и гуморальное звено иммунитета.

Напротив, ситуативная тревожность реализует острую стресс-реакцию: резкий выброс катехоламинов вызывает мобилизацию лимфоцитов и изменяет экспрессию их хоминг-рецепторов (CD62L, CCR7), что непосредственно влияет на миграцию клеток в регионарные лимфатические узлы и модулирует созревание дендритных клеток через Toll-like рецепторы в момент презентации антигена.[91;154;145].

Исследования в этой области, включая мета-анализы, были сфокусированы преимущественно на влиянии хронического стресса и личностной тревожности на иммунитет. [123; 140]. Но хронический стресс часто сложно изменить так, как человек уже адаптировался к нему, и он стал его личностной чертой, в свою очередь ситуативную тревожность (временный стресс) можно изменить путем повышения информированности.

1.7 Методы оценки психоэмоционального состояния

Для оценки тревожности в исследовательской практике применяются как субъективные, так и объективные методы [86; 89].

1. Субъективные (опросниковые) методы: шкала ситуативной и личностной тревожности Спилбергера-Ханина (STAI) ─ «золотой стандарт» в дифференциальной диагностике ситуативной и личностной тревожности. Состоит из двух таблиц по 20 пунктов каждая.
2. Шкала воспринимаемого стресса (Perceived Stress Scale, PSS) – оценивает степень, в которой ситуации жизни респондента воспринимаются как стрессовые. Специализированные опросники для оценки страха перед медицинскими процедурами.

3. Объективные (физиологические) методы: определение уровня кортизола в слюне, плазме крови или волосах (для оценки хронического стресса); измерение вариабельности сердечного ритма
4. (ВСР) – неинвазивный маркер активности вегетативной нервной системы (баланс симпатического и парасимпатического отделов); кожная проводимость (Galvanic Skin Response, GSR) – показатель эмоционального возбуждения.

Таким образом, хронический психологический стресс и личностная тревожность являются значимыми супрессорами иммунной функции, в том числе и в ответ на вакцинацию. Однако исследовательским пробелом остается недостаточная изученность влияния ситуативной тревожности, возникающей непосредственно в момент проведения вакцинации, на последующий иммунный ответ. Учитывая, что вакцинация является для многих людей острым стрессом, именно этот тип тревожности может быть критическим модератором ранних этапов иммуногенеза. Восполнение этого пробела требует целенаправленных исследований, в которых психометрическая оценка ситуативной тревожности (например, с помощью STAI) непосредственно перед вакцинацией коррелируется с последующими иммунологическими параметрами (титрами антител, клеточным ответом).

1.8 Информированность о вакцинопрофилактике как фактор, модулирующий стресс и иммунный ответ

В классической парадигме общественного здравоохранения информированность населения рассматривается как инструмент повышения приверженности вакцинации через механизм борьбы с дезинформацией и мифами. Основная предпосылка данного подхода заключается в том, что рациональный человек, обладающий точными знаниями о преимуществах и рисках медицинского вмешательства, примет логичное и взвешенное решение в его пользу [36]. В рамках этого подхода реализуются масштабные просветительские кампании, направленные на разъяснение механизмов действия вакцин и принципов

формирования иммунитета, опровержение распространенных мифов (связь с аутизмом, бесплодием, изменение ДНК), предоставление статистических данных о безопасности и эффективности препаратов и объяснение важности коллективного иммунитета для защиты уязвимых групп.

Эффективность таких кампаний часто ограничена. Исследования показывают, что простое предоставление фактологической информации, особенно в формате опровержения мифов, может приводить к обратному эффекту – усилению убеждений и поляризации мнений, что объясняется действием когнитивных искажений, таких как предвзятость подтверждения и эффект обратного результата [129].

Многочисленные исследования демонстрируют, что пациенты, получавшие перед операцией качественную информацию и психологическую подготовку, имеют лучшие послеоперационные результаты: снижение интенсивности болевого синдрома, меньшая частота осложнений, короткий период восстановления [138]. Это объясняется снижением предоперационного стресса. Можно предположить возможность экстраполировать этот механизм на процедуру вакцинации. Исследование готовности к вакцинации студентов-медиков выявило, что убежденность в достаточной изученности вакцины увеличивала шанс согласия на вакцинацию в 10 раз [41]. Хотя авторы интерпретируют это в контексте принятия решения, высокая убежденность (как компонент информированности), вероятно, была связана и с более низким уровнем тревоги.

Таким образом, информированность не может рассматриваться исключительно как инструмент изменения поведения. Эмпирические данные позволяют рассматривать ее как важный психофизиологический ресурс, который через снижение ситуативной тревожности может опосредованно модулировать качество поствакцинального иммунного ответа. Этот новый ракурс открывает перспективы для разработки комплексных программ, направленных одновременно на повышение охвата вакцинацией и на оптимизацию ее эффективности на индивидуальном уровне.

Заключение. Проведённый анализ современных научных данных свидетельствует о комплексной природе эффективности вакцинопрофилактики на популяционном уровне. Установлено, что традиционные биомедицинские модели, фокусирующиеся на возрасте, коморбидности и генетических особенностях, оказываются недостаточными для объяснения, как индивидуальной вариабельности иммунного ответа, так и популяционных колебаний заболеваемости вакциноуправляемыми инфекциями.

С эпидемиологической точки зрения, важным звеном, определяющим динамику проявлений эпидемического процесса, выступает приверженность населения иммунизации. Анализ официальных данных государственной статистики [15] и сероэпидемиологических исследований [3, 44] убедительно демонстрирует, что даже при формально высоких отчётных показателях охвата (более 95%) реальная иммунологическая защищённость населения, особенно молодых взрослых и медицинских работников, остаётся недостаточной. Следствием этого является резкий рост заболеваемости корью, коклюшем и эпидемическим паротитом в 2023–2024 гг., регистрация летальных исходов среди непривитых детей, а также возобновление эндемичной передачи кори по заключению Европейской региональной комиссии по верификации [156]. Таким образом, приверженность вакцинации является фактором, непосредственно модулирующим проявления эпидемического процесса и определяющим риск возникновения вспышек инфекций на популяционном уровне.

Социологические исследования [8; 9; 43] выявили устойчивую связь между низкой приверженностью и дефицитом информированности, причём эта проблема характерна не только для населения, но и для медицинских работников (особенно среднего медицинского персонала и врачей клинических специальностей, не связанных непосредственно с вакцинацией). В то же время целенаправленные образовательные программы (например, введение модуля «Иммунопрофилактика» в медицинских вузах) доказали свою эффективность в повышении приверженности, что указывает на информированность как на управляемый фактор риска. Особого внимания заслуживает возрастная группа учащихся старших

классов. Согласно законодательству Российской Федерации, с 15 лет подростки приобретают право самостоятельно принимать решения о медицинских вмешательствах, включая вакцинацию. Формирование осознанного и ответственного отношения к своему здоровью и здоровью окружающих именно в этой возрастной группе является важной задачей общественного здравоохранения. Целенаправленные просветительские вмешательства в организованных школьных коллективах помогут не только повысить уровень знаний о вакцинации, но и скорректировать поведенческие установки, что в перспективе может привести к увеличению охвата прививками и, следовательно, к укреплению коллективного иммунитета и снижению риска вспышек вакциноуправляемых инфекций среди населения в целом.

Наряду с социальными факторами, существенное влияние на эффективность вакцинации оказывают психоэмоциональные факторы, реализующие своё действие через нейроэндокринные механизмы. Данные психонейроиммунологии свидетельствуют о влиянии хронического стресса и личностной тревожности на иммуносупрессию. Однако, как показано в обзоре, ситуативная тревожность (острое эмоциональное состояние, возникающее непосредственно перед процедурой вакцинации) остаётся практически не изученной в контексте поствакцинального иммунного ответа. Между тем, именно этот тип тревожности является наиболее релевантным для момента введения антигена и потенциально модифицируемым (в отличие от устойчивой личностной черты). Более того, уровень информированности может выступать модулятором ситуативной тревожности, что открывает новые возможности для комплексных профилактических вмешательств.

Таким образом, литературные исследования выявили некий методологический разрыв - классические биомедицинские модели, как правило, не включают психоэмоциональные и социальные факторы, хотя первые имеют чёткую нейроэндокринную и иммунологическую основу, а вторые определяют поведенческие установки. Комплексные исследования, объединяющие оценку биологических детерминант (возраст, коморбидность, генетика),

психоэмоциональных (тревожность, стресс) и социальных (информированность, образование) факторов для объяснения индивидуальной вариабельности иммунного ответа и её влияния на популяционную заболеваемость, отсутствуют. Особенно это касается роли ситуативной тревожности и уровня информированности как потенциальных мишеней для управляемых профилактических вмешательств.

Выявленные пробелы обосновывают актуальность настоящего диссертационного исследования, направленного на количественную оценку влияния психоэмоциональных (ситуативная и личностная тревожность) и социальных (информированность, образование) факторов на гуморальный иммунный ответ после вакцинации, а также на разработку и апробацию просветительских вмешательств для повышения приверженности.

Таким образом, данная работа развивает концепцию эпидемиологии, как дисциплину, изучающую звенья единой цепи - от биологических детерминант иммуногенности и социальных предикторов поведения до психоэмоциональных модуляторов стресса в контексте влияния на вакцинопрофилактику, и, как следствие, влияние на показатели эпидемического процесса в контексте современных вызовов.

Полученные результаты позволят сформировать научную основу для интеграции психопрофилактических и образовательных модулей в систему эпидемиологического надзора и планирования профилактических мероприятий, что соответствует современным задачам управления инфекционной заболеваемостью на популяционном уровне.

Таким образом, проведённый анализ литературы позволил выявить следующие проблемы, на решение которых направлено диссертационное исследование:

1. Отсутствие комплексных исследований, объединяющих биологические, психоэмоциональные и социальные факторы для объяснения индивидуальной вариабельности поствакцинального иммунного ответа.

2. В отличие от хорошо изученного влияния хронического стресса (личностной тревожности), роль острого эмоционального состояния непосредственно перед процедурой вакцинации в формировании поствакцинального иммунного ответа практически не исследована.
3. Разрозненность исследований приверженности и иммуногенности - социологические и психологические работы фокусируются на бинарном исходе «привился/не привился», не оценивая влияние психосоциальных факторов на формирование поствакцинального иммунитета.
4. Существующие концептуальные модели (5C, Health Belief Model) носят описательный характер и не позволяют прогнозировать индивидуальный риск сниженного иммунного ответа на основе выявленных предикторов.
5. Недостаточная изученность информированности как модулятора тревожности - уровень знаний о вакцинопрофилактике традиционно рассматривается лишь как инструмент повышения приверженности, тогда как его потенциальная роль в снижении ситуативной тревожности и, опосредованно, в повышении поствакцинального иммунного ответа не изучено.
6. Проблема приверженности среди подростков - несмотря на приобретение 15 лет права самостоятельного принятия решений о вакцинации, уровень информированности и мотивации в этой возрастной группе остаётся критически низким, а эффективные просветительские вмешательства для организованных школьных коллективов не разработаны

Глава 2 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Методологическая основа диссертационного исследования представлена в виде последовательных этапов, объединенных общей логикой: от формирования исследуемых групп и сбора первичных данных до статистического анализа, построения прогностических моделей и интеграции полученных результатов. Каждый этап включает комплекс взаимодополняющих методов, обеспечивающих решение поставленных задач. Структура и содержание методов приведены в таблице 3, а более подробное описание ключевых методик представлено в последующих разделах.

Таблица 3. Этапы исследования и объем проанализированных данных

Этапы исследования	Содержание этапа и материалы исследования
Анализ показателей заболеваемости COVID-19 населения отдельных территорий РФ, клинические центры которых участвовали в III фазе РКИ вакцины «Гам-VLP-мультивак» в период 2023–2025 гг.	Поведен анализ заболеваемости COVID-19 был проведен на территории Москвы, Санкт-Петербурга, Кирова, Новосибирска и Перми на основании Государственных докладов «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации» Роспотребнадзора в 2023–2025 гг..
Оценка эффективности вакцины «Гам-VLP-мультивак» (задача 1)	Проведен анализ эффективности вакцины по данным III фазы РКИ ((n=1250)) и проспективной наблюдательной когорты (n=1850). Рассчитаны клиническая эффективность в РКИ (efficacy), относительный риск (RR) и профилактическая эффективность в когортном исследовании (effectiveness) вакцины.
Исследование влияния психоэмоциональных факторов на поствакцинальный иммунный ответ у взрослых добровольцев (задачи 2, 5)	Проведено проспективное когортное исследование среди взрослых добровольцев (n=319) III фазы РКИ вакцины «Гам-VLP-мультивак». Оценен психоэмоциональный статус с использованием опросника Спилбергера-Ханина (STAI) для дифференцированной оценки ситуативной (СТ) и личностной (ЛТ) тревожности. Изучен уровень специфических IgG к RBD-домену S-белка SARS-CoV-2 методом ИФА на 0 (до вакцинации) и 21 день (после первой вакцинации). Проведен корреляционный анализ социальных (семейное положение, образование) характеристик.
Разработка и валидация прогностической модели уровня ситуативной тревожности (задачи 3, 4)	Проведено математическое моделирование с использованием дискриминантного анализа. Разработана модель прогнозирования уровня СТ, визуализированная в виде территориальной карты. Выполнена внешняя валидация модели на независимой выборке добровольцев (n=40) III фазы РКИ вакцины «Гам-VLP-мультивак-н» (интраназальный способ введения) с расчетом чувствительности, специфичности и общей точности классификации.
Оценка эффективности информационного вмешательства среди учащихся старших классов (задачи 6, 7)	Проведено интервенционное исследование «до-после» (pre-post study) среди учащихся 7-11 классов (n=170). Изучен уровень информированности о вакцинопрофилактике (интегральный индекс от 0 до 5 баллов) и приверженность вакцинации до и после демонстрации короткого просветительского видеоролика (2 минуты). Применен многомерный логистический регрессионный анализ (расчет OR, 95% ДИ) и ROC-анализ (AUC=0,735) для выявления независимых предикторов приверженности.
Статистическая обработка данных	Статистический анализ выполнен с использованием IBM SPSS Statistics v.27. Применялись: описательная статистика (Me [Q1–Q3]), критерии Манна–Уитни, Уилкоксона, χ^2 Пирсона, коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ), факторный анализ (метод главных компонент с вращением варимакс), дискриминантный анализ, логистический регрессионный анализ. Критический уровень значимости $p<0,05$.

2.1 Материалы

2.1.1 Биологические материалы

Сыворотки периферической венозной крови использовали для иммунологических исследований, были полученные от добровольцев в рамках проспективного когортного исследования, включённого в двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование (КИ) III фазы вакцины «Гам-VLP-мультивак» для инъекционного применения. Образцы отбирали на скрининговом визите (до вакцинации) и на 21-е сутки после первой иммунизации. Всего получено 638 проб сыворотки (319 парных образцов). Кровь отбирали в вакутейнеры с активатором свёртывания (BD Vacutainer® SST™ II Advance), центрифугировали (1500–2000 g, 15 мин) и полученную сыворотку аликвотировали в криопробирки объёмом 0,5 мл и хранили при –20 °C до проведения анализа. Повторное замораживание-оттаивание исключали.

2.1.2 Характеристика исследуемых групп

Взрослые добровольцы исследования влияния психоэмоциональных факторов на поствакцинальный иммунный ответ - 319 добровольцев мужского и женского пола в возрасте от 18 до 60 лет (медианный возраст 35 лет). Все участники на момент включения были здоровы или имели хронические заболевания в стадии стабильной ремиссии и соответствовали критериям включения, подробно представленным в приложении Д.

Рандомизация распределила участников на две группы:

группа «Вакцина» (n=248) - добровольцы, получившие двукратно внутримышечно вакцину «Гам-VLP-мультивак» (содержание антигена 80 мкг) с интервалом 21 сутки;

группа «Плацебо» (n=71) - добровольцы, получившие двукратно внутримышечно плацебо (0,9% раствор натрия хлорида) по аналогичной схеме.

Основные критерии включения: возраст 18–60 лет, добровольное информированное согласие, отсутствие подтверждённой инфекции COVID-19 за последние 6 месяцев, отрицательный результат ПЦР или ИХА на антиген SARS-CoV-2 при скрининге, отсутствие контакта с инфицированными COVID-19 в течение 7 дней до скрининга. Критерии невключения включали: тяжёлые поствакцинальные реакции в анамнезе, аллергические реакции на компоненты вакцины, синдром Гийена-Барре, острые инфекционные заболевания на момент вакцинации, иммунодефицитные состояния, длительный приём иммунодепрессантов, индекс массы тела менее 18 или более 30 кг/м², беременность и кормление грудью. Полный перечень критериев приведён в приложении Д.

Выборки для оценки эффективности вакцины. Для оценки эффективности вакцины «Гам-VLP-мультивак» в контролируемых условиях и в реальной эпидемической обстановке использованы данные рандомизированного плацебо-контролируемого исследования (1250 добровольцев: 950 вакцина, 300 плацебо) и проспективной наблюдательной когорты (900 непривитых). Основные критерии включения соответствовали, описанным выше (приложение Д).

Независимая выборка для валидации прогностической модели - для оценки прогностической ценности разработанной дискриминантной модели была сформирована независимая выборка из 40 добровольцев мужского и женского пола в возрасте от 18 до 55 лет, здоровых и соответствующих критериям включения (Приложение Д). Распределение по группам «Вакцина» и «Плацебо» для целей валидации не учитывалось, поскольку предикторы модели (возраст, уровень личностной тревожности, уровень информированности) измерялись до вакцинации и не зависят от факта получения исследуемого препарата.

Учащиеся старших классов - приняли участие 200 учащихся 7–11 классов, из которых в итоговый анализ вошли 170 человек (остальные исключены из-за неполного заполнения анкет). Возраст участников от 13 до 17 лет (15±2).

Критерии включения: обучение в 7–11 классах, наличие письменного информированного добровольного согласия учащегося, а для участников, не достигших 15 лет - дополнительно письменного согласия одного из родителей

(законного представителя). Критерии невключения: отсутствие согласия учащегося или его законного представителя, неполное заполнение анкет на любом из этапов. Критерии исключения из анализа: выбытие учащегося из учебного учреждения в период проведения исследования, технически неполные или некорректно заполненные анкетные бланки. Анонимность и добровольность участия обеспечивались отсутствием сбора персональных данных и возможностью отказаться от заполнения анкеты в любой момент.

Информированные согласия и этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии всех участников. Подписано информированное согласие 2150 экземпляров для взрослых добровольцев и 170 экземпляров (для школьников и их законных представителей).

Протокол клинического исследования одобрен на заседании Совета по этике Департамента регулирования обращения лекарственных средств и медицинских изделий Министерства здравоохранения Российской Федерации (№ 4293530-25-2ЭС-2 от 14.08.2024, выписка № 365). Протокол исследования для интраназальной формы одобрен Советом по этике (выписка № 365 от 28.08.2024). Разрешение на проведение клинического исследования получено от Министерства здравоохранения Российской Федерации (разрешение № 316 от 30.08.2022).

Все данные обрабатывались в закодированном виде с использованием криптографического протокола V1 для обеспечения сохранения слепоты исследования. Передача данных осуществлялась в соответствии с утверждённой формой подтверждения получения данных от 30.04.2025.

2.1.3 Характеристика вакцинных препаратов

Вакцина «Гам-VLP-мультивак» для внутримышечного введения представляла собой очищенные рекомбинантные вирусоподобные частицы SARS-CoV-2, синтезированные в бакуловирусной системе экспрессии. Поверхностный белок S в составе вирусоподобных частиц представлен вариантами 19A, Альфа, Дельта и Омикрон. В состав вакцины входил адъювант на основе сквалена.

Объемное соотношение адъюванта и антигена составляло 1:1 по объему. Исследовали вакцину с содержанием антигена 80 мкг в дозе. В качестве плацебо использовали 0,9% раствор натрия хлорида (Гротекс, Россия). Основное исследование (задачи 1,2,3,5) выполнено на VLP-вакцине «Гам-VLP-мультивак» с внутримышечным способом введения. Вакцина прошла полный цикл доклинических исследований, I и II фазу клинических исследований. Получено регистрационное удостоверение ЛП-008863. Настоящее исследование проведено в период пострегистрационной III фазы РКИ.

Вакцина «Гам-VLP-мультивак-н» для интраназального введения представляла собой очищенные рекомбинантные вирусоподобные частицы SARS-CoV-2, синтезированные в бакуловирусной системе экспрессии. Поверхностный белок S в составе вирусоподобных частиц представлен вариантами 19A, Альфа, Дельта и Омикрон. Исследовали вакцину с содержанием антигена 120 мкг в дозе. В качестве плацебо использовали 0,9% раствор натрия хлорида (Гротекс, Россия). Исследование по независимой выборке для валидации прогностической модели (задача 4) выполнено на VLP-вакцине «Гам-VLP-мультивак-н» с интраназальным способом введения. Вакцина прошла полный цикл доклинических исследований, I и II фазу клинических исследований. Получено регистрационное удостоверение ЛП-008871. В настоящее время проходит пострегистрационная III фаза РКИ.

2.1.4 Психодиагностические материалы

Бланки методики State-Trait Anxiety Inventory (STAI). Использовали русскоязычную версию опросника Ч.Д. Спилбергера в адаптации Ю.Л. Ханина. Каждый доброволец заполнял два бланка: 1. для оценки ситуативной тревожности (20 утверждений), 2. для оценки личностной тревожности (20 утверждений). Всего заполнено 638 бланков (319×2).

Анкета для добровольцев. Разработан автором структурированный опросный лист, состоящий из 20 вопросов, включавших три блока: социально-демографический (возраст, уровень образования, семейное положение, наличие

детей), блок оценки базовой информированности о вакцинопрофилактике (5 вопросов, формирующих интегральный индекс информированности от 0 до 5 баллов, где Да – 1 балл, Нет – 0 баллов). Всего заполнено 319 экземпляров.

Анкета для школьников. Структурированный опросный лист из 20 вопросов, адаптированный для учащихся 7–11 классов. Включал социальный блок, блок информированности (5 дихотомических вопросов – «да» 1 балл, «нет» 0 баллов), блок отношения, восприятия рисков и мотивации, а также блок оценки потенциальных модифицирующих факторов и барьеров. Всего заполнено 200 экземпляров (170 вошли в итоговый анализ).

Дневник добровольца. Форма самоотчёта о состоянии здоровья, заполнявшаяся добровольцами в ходе исследования. (2150 экземпляров).

Видеоролик. Короткий мультипликационный просветительский видеоролик о вакцинопрофилактике, созданный в ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России. Длительностью 2 минуты, формат MP4. Содержание: принципы работы иммунной системы, механизм действия вакцин, феномен коллективного иммунитета, информация о Национальном календаре профилактических прививок и официальном портале «Япривит.ру».

2.1.5 Лабораторные реагенты и оборудование

Коммерческий набор реагентов «SARS-CoV-2-RBD-ИФА-Гамалеи» (ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, регистрационное удостоверение № РЗН 2020/10393) использовали для количественного определения титров специфических IgG к RBD-домену S-белка вируса SARS-CoV-2 Набор содержит планшет, сенсибилизированный рекомбинантным RBD-антигеном, контрольные образцы (позитивный и негативный), конъюгат (антитела к IgG человека, меченные пероксидазой хрена), субстрат тетраметилбензидина, стоп-реагент (1M H_2SO_4) и буферные растворы.

Оборудование: автоматический промыватель микропланшетов (Thermo Fisher Scientific, США); спектрофотометр для микропланшетов (Thermo Fisher

Scientific, США); центрифуга 21-В, ротор JA-14 (Beckman); Термостат суховоздушный ТС-1/20 СПУ («ЛабТех», Россия); Дозаторы переменного объёма (Eppendorf, Германия) в диапазонах 0,5–10 мкл, 10–100 мкл и 100–1000 мкл.

2.2 Методы

Для комплексного изучения детерминант приверженности вакцинопрофилактике и факторов, влияющих на поствакцинальный иммунный ответ, было проведено два взаимосвязанных исследования, различающихся по дизайну, целевой популяции и методам, но объединенных общей концептуальной моделью, фокусом на информированность и психоэмоциональное состояние.

2.2.1 Проспективное когортное исследование среди взрослых добровольцев III фазы клинического исследования «Гам-VLP-мультивак» с инъекционным способом введения для профилактики COVID-19

Дизайн исследования. Данное исследование выполнено в формате проспективного когортного анализа, встроенного в двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование (РКИ) III фазы по оценке безопасности и иммуногенности вакцины «Гам-VLP-мультивак» (для инъекционного применения) для профилактики COVID-19.

Место проведения. Исследование проводилось на базе клинических площадок Сеченовский Университет (г. Москва); НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова (г. Москва); ПГМУ (г. Пермь); ФГБУЗ МСЧ №163 ФМБА России (г. Новосибирск); ООО "Стратегические медицинские системы" (г. Санкт-Петербург); ООО "Медицинские технологии Малый" (г. Санкт-Петербург); ООО "Медицинские технологии " (г. Санкт-Петербург); ФГБОУ ВО Кировский ГМУ МЗ РФ (г. Киров), ФГАОУ ВО НГУ (г. Новосибирск), ООО «НИЦ Эко-безопасность» (г. Санкт-Петербург); ООО "ИВА.МЕД" (г. Санкт-Петербург).

2.2.2 Независимая выборка для валидации прогностической модели (III фаза клинического исследования вакцины «Гам-VLP-мультивак-н» с интраназальным способом введения для профилактики COVID-19)

Дизайн исследования. Для оценки прогностической ценности разработанной математической модели ситуативной тревожности использована независимая выборка, сформированная в рамках двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы по оценке безопасности и иммуногенности вакцины «Гам-VLP-мультивак-н» (для интраназального применения) для профилактики COVID-19. Анализ данных проводился в формате проспективного когортного исследования.

Место проведения. Исследование проводилось на базе клинических площадок Центр клинического изучения лекарственных средств Департамента клинических исследований ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, г. Москва, ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, г. Москва, ООО «Стратегические медицинские системы», г. Санкт-Петербург, ООО «Медицинские технологии Малый», г. Санкт-Петербург, ФГБОУВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, ООО «НИЦ ЭКО-Безопасность», г. Санкт-Петербург, ООО «Ива.Мед», г. Санкт-Петербург, ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ», г. Москва ООО «Медицинские Технологии», г. Санкт-Петербург, ООО «Фирма ОРИС» , г. Москва.

2.2.3 Интервенционное исследование «до-после» среди учащихся старших классов

Дизайн исследования. Для изучения эффективности целевого информационного воздействия на формирование приверженности вакцинации в организованном коллективе было проведено нерандомизированное интервенционное исследование по схеме «до-после» (pre-post study).

Место проведения. Исследование проведено на базе общеобразовательных школ №293, №1501, лицей при МГПУ и университетской школы «ХимБиоПлюс».

2.2.4 Психодиагностическая методика State-Trait Anxiety Inventory (STAI)

Для дифференцированной оценки тревожности использовалась русскоязычная версия опросника Ч. Д. Спилбергера в адаптации Ю. Л. Ханина, которая позволяет дифференцированно измерять тревожность и как личное свойство, и как состояние.

Личностная тревожность – это индивидуальное свойство восприятия значительного числа событий в качестве угрожающих с реагированием на них состоянием тревоги.

Ситуативная тревожность обусловлена ситуацией в данный момент времени, она характеризуется напряжением, беспокойством, нервозностью в конкретной обстановке.

Следует отметить, что тревожность является естественной и обязательной особенностью активной личности. Существует даже, так называемый, оптимальный уровень «полезной» тревоги. В то же время чрезмерное повышение уровня тревожности ведет к развитию негативных последствий.

Тестирование по методике Спилбергера - Ханина проводится с применением двух бланков: один бланк для измерения показателей ситуативной тревожности (Таблица 4), а второй - для измерения уровня личностной тревожности (Таблица 5). Исследование может проводиться индивидуально или в группе.

В настоящем исследовании оценка ситуативной тревожности (СТ и ЛТ) у взрослых добровольцев проводилась непосредственно перед первой вакцинацией и на 21-й день после первой иммунизации вакциной на основе вирусоподобных частиц для профилактики COVID-19.

Таблица 4. Шкала ситуативной тревожности.

УТВЕРЖДЕНИЯ		*Нет, это не так*	*Пожалуй, так*	*Верно*	*Совершенно верно*
1	Я спокоен	1	2	3	4

2	Мне ничто не угрожает	1	2	3	4
3	Я нахожусь в напряжении	1	2	3	4
4	Я испытываю сожаление	1	2	3	4
5	Я чувствую себя свободно	1	2	3	4
6	Я расстроен	1	2	3	4
7	Меня волнуют возможные неудачи	1	2	3	4
8	Я чувствую себя отдохнувшим	1	2	3	4
9	Я встревожен	1	2	3	4
10	Я испытываю чувство внутреннего удовлетворения	1	2	3	4
11	Я уверен в себе	1	2	3	4
12	Я нервничаю	1	2	3	4
13	Я не нахожу себе места	1	2	3	4
14	Я взвинчен	1	2	3	4
15	Я не чувствую скованности, напряженности	1	2	3	4
16	Я доволен	1	2	3	4
17	Я озабочен	1	2	3	4
18	Я слишком возбужден и мне не по себе	1	2	3	4
19	Мне радостно	1	2	3	4
20	Мне приятно	1	2	3	4
Примечание – Прочитайте внимательно каждое из приведенных ниже предложений и зачеркните цифру в соответствующей графе справа в зависимости от того, как вы себя чувствуете в ДАННЫЙ МОМЕНТ. Над вопросами долго не задумывайтесь, поскольку правильных и неправильных ответов нет. Обычно первый ответ, который приходит в голову, является наиболее правильным, адекватным Вашему состоянию					

Таблица 5. Шкала личностной тревожности.

УТВЕРЖДЕНИЯ		*Нет, это не так*	*Пожалуй, так*	*Верно*	*Совершенно верно*
1	Я испытываю удовольствие	1	2	3	4

2	Я очень легко устаю	1	2	3	4
3	Я легко могу заплакать	1	2	3	4
4	Я хотел бы быть таким же счастливым, как другие люди	1	2	3	4
5	Нередко я проигрываю из-за того, что недостаточно быстро принимаю решения	1	2	3	4
6	Обычно я чувствую себя бодрым	1	2	3	4
7	Я спокоен, хладнокровен и собран	1	2	3	4
8	Ожидаемые трудности обычно очень беспокоят меня	1	2	3	4
9	Я слишком переживаю из-за пустяков	1	2	3	4
10	Я вполне счастлив	1	2	3	4
11	Я принимаю все близко к сердцу	1	2	3	4
12	Мне не хватает уверенности в себе	1	2	3	4
13	Обычно я чувствую себя в безопасности	1	2	3	4
14	Я стараюсь избегать критических ситуаций и трудностей	1	2	3	4
15	У меня бывает хандра	1	2	3	4
16	Я доволен	1	2	3	4
17	Всякие пустяки отвлекают и волнуют меня	1	2	3	4
18	Я так сильно переживаю свои разочарования, что потом долго не могу забыть о них	1	2	3	4
19	Я уравновешенный человек	1	2	3	4
20	Меня охватывает сильное беспокойство, когда я думаю о своих делах и заботах	1	2	3	4
Примечание – Прочитайте внимательно каждое из приведенных ниже предложений и зачеркните цифру в соответствующей графе справа в зависимости от того, как вы себя чувствуете ОБЫЧНО					

При анализе результатов надо иметь в виду, что общий итоговый показатель по каждой из шкал может находиться в диапазоне от 20 до 80 баллов. При этом чем выше итоговый показатель, тем выше уровень тревожности (ситуативной или личностной). Подсчет баллов ведется в соответствии с Таблицей 6.

Таблица 6. Ключ подсчета баллов шкал ситуативной и личностной тревожности

СТ	*Ответы*				*ЛТ*	*Ответы*			
№	*1*	*2*	*3*	*4*	*№*	*1*	*2*	*3*	*4*
1	*4*	*3*	*2*	*1*	*1*	*4*	*3*	*2*	*1*
2	*4*	*3*	*2*	*1*	*2*	*1*	*2*	*3*	*4*
3	*1*	*2*	*3*	*4*	*3*	*1*	*2*	*3*	*4*
4	*1*	*2*	*3*	*4*	*4*	*1*	*2*	*3*	*4*
5	*4*	*3*	*2*	*1*	*5*	*1*	*2*	*3*	*4*
6	*1*	*2*	*3*	*4*	*6*	*4*	*3*	*2*	*1*
7	*1*	*2*	*3*	*4*	*7*	*4*	*3*	*2*	*1*
8	*4*	*3*	*2*	*1*	*8*	*1*	*2*	*3*	*4*
9	*1*	*2*	*3*	*4*	*9*	*1*	*2*	*3*	*4*
10	*4*	*3*	*2*	*1*	*10*	*4*	*3*	*2*	*1*
11	*4*	*3*	*2*	*1*	*11*	*1*	*2*	*3*	*4*
12	*1*	*2*	*3*	*4*	*12*	*1*	*2*	*3*	*4*
13	*1*	*2*	*3*	*4*	*13*	*1*	*2*	*3*	*4*
14	*1*	*2*	*3*	*4*	*14*	*1*	*2*	*3*	*4*
15	*4*	*3*	*2*	*1*	*15*	*1*	*2*	*3*	*4*
16	*4*	*3*	*2*	*1*	*16*	*4*	*3*	*2*	*1*
17	*1*	*2*	*3*	*4*	*17*	*1*	*2*	*3*	*4*
18	*1*	*2*	*3*	*4*	*18*	*1*	*2*	*3*	*4*
19	*4*	*3*	*2*	*1*	*19*	*4*	*3*	*2*	*1*
20	*4*	*3*	*2*	*1*	*20*	*1*	*2*	*3*	*4*
Примечание – СТ – ситуативная тревожность; ЛТ – личностная тревожность									

При интерпретации показателей можно использовать следующие ориентировочные оценки тревожности:

1) до 30 баллов – низкая;

2) 31–44 балла – умеренная;

3) 45 и более – высокая.

Личности, относимые к категории высокотревожных, склонны воспринимать угрозу своей самооценке и жизнедеятельности в обширном диапазоне ситуаций и

реагировать весьма выраженным состоянием тревожности. Если психологический тест выражает у испытуемого высокий показатель личностной тревожности, то это дает основание предполагать у него появление состояния тревожности в разнообразных ситуациях, особенно когда они касаются оценки его компетенции и престижа.

Лицам с высокой оценкой тревожности следует формировать чувство уверенности и успеха. Им необходимо смещать акцент с внешней требовательности, категоричности, высокой значимости в постановке задач на содержательное осмысление деятельности и конкретное планирование по подзадачам.

Для с низкой оценкой тревожности людей, напротив, требуется пробуждение активности, подчеркивание мотивационных компонентов деятельности, возбуждение заинтересованности, высвечивание чувства ответственности в решении тех или иных задач.

Иными словами, личностная тревожность (хронический стресс) – эта некая устойчивая черта, а ситуативная тревожность (временный стресс) некоторое состояние здесь и сейчас. Одинаковые баллы по шкалам, соответствуют адаптированной к стрессу личности, а вот когда наблюдается разрыв между шкалами, это свидетельствует о сильном стрессе не свойственное данному человеку. Люди с высокой ситуативной тревожностью, и не высокой личностной тревожностью являются группами риска.

Сопоставление результатов по обеим шкалам дает возможность оценить индивидуальную значимость стрессовой ситуации для испытуемого. Шкала Спилбергера в силу своей относительной простоты и эффективности широко применяется в клинике с различными целями: определение выраженности тревожных переживаний, оценка состояния в динамике и др.

2.2.5 Авторский инструмент для оценки социальных характеристик и уровня информированности

2.2.5.1 Анкетирование добровольцев клинического исследования

Для сбора социальных данных и предварительной скрининговой оценки информированности о вакцинопрофилактике (далее информированности) был разработан структурированный опросный лист (анкета).

На этапе скрининга всем участникам исследования было предложено заполнить стандартизированную анкету, состоящую из 20 вопросов для оценки социально-демографических характеристик и анализ уровня осведомленности в вопросах вакцинопрофилактики (знание принципов действия вакцин, понимание показаний и противопоказаний к иммунизации, информированность о возможных побочных эффектах, осведомленность о специализированном информационном ресурсе Япривит.ру). Полный список вопросов представлен в таблице 7.

Таблица 7. Анкета оценки социально-демографических характеристик добровольцев клинического исследования

<table>
<tr><td colspan="5">Укажите Ваш регион проживания</td></tr>
<tr><td colspan="5"></td></tr>
<tr><td colspan="5">Укажите количество детей</td></tr>
<tr><td>0 детей ☐</td><td colspan="2">1–2 ☐</td><td>3–4 ☐</td><td>Более 4☐</td></tr>
<tr><td colspan="5">Укажите Ваше образование</td></tr>
<tr><td>Неполное среднее ☐</td><td>Полное среднее ☐</td><td>Полное среднеспециальное ☐</td><td>Неполное высшее ☐</td><td>Полное высшее ☐</td></tr>
<tr><td colspan="5">Семейное положение</td></tr>
<tr><td colspan="2">В браке ☐</td><td>Без отношений ☐</td><td colspan="2">В незарегистрированных отношениях ☐</td></tr>
<tr><td colspan="5">Знаете ли Вы разницу между инактивированной и VLP вакциной?</td></tr>
<tr><td colspan="3">Да ☐</td><td colspan="2">Нет ☐</td></tr>
<tr><td colspan="5">Знаете ли Вы разницу между живой и убитой вакциной?</td></tr>
<tr><td colspan="3">Да ☐</td><td colspan="2">Нет ☐</td></tr>
</table>

Знаете ли Вы про национальный календарь прививок?				
Да ☐			Нет ☐	
Знаете ли Вы о феномене коллективного иммунитета?				
Да ☐			Нет ☐	
Знаете ли Вы о существовании портала https: yaprivit.ru?				
Да ☐			Нет ☐	
Влияет ли феномен коллективного иммунитета на Ваше решение вакцинироваться?				
Да ☐			Нет ☐	
Делаете ли вы прививки своим детям?				
Да ☐			Нет ☐	Нет детей ☐
Собираясь в туристическую поездку, Вы делаете прививку от местных болезней?				
Да ☐			Нет ☐	
Чувствуете ли Вы тревогу о том, что можете заболеть распространённым вирусом, не сделав прививку вовремя?				
Да ☐			Нет ☐	
Чувствуете ли Вы тревогу о том, что можете заболеть — Covid-19?				
Да ☐			Нет ☐	
Как Вы думаете, какая вероятность серьезных побочных эффектов при использовании VLP вакцин (случай на кол-во человек)?				
1 на 100 ☐	1 на 1000 ☐	1 на 10 000 ☐	1 на 100 000 ☐	1 на 1000 000 ☐
Как Вы думаете, какая вероятность серьезных побочных эффектов при использовании живых вакцин (случай на кол-во человек)?				
1 на 100 ☐	1 на 1000 ☐	1 на 10 000 ☐	1 на 100 000 ☐	1 на 1000 000 ☐
Какие факторы могли бы снизить у Вас мотивацию участия в клиническом исследовании?				
Необходимость траты большого количества времени ☐	Отсутствие эффективности ☐	Риск получения плацебо ☐	Мало изученность препарата ☐	Возможность появления нежелательных явлений (НЯ) ☐
По какой причине Вы участвуйте в Клиническом исследовании?				
Возможность обезопасить себя	Возможность получения	Возможность получения	Возможность помочь медицине ☐	

лично от инфекции ☐	вакцины одним из первых ☐	материального вознаграждения ☐	
Какие меры снизили тревогу перед вакцинацией и повысили мотивацию к вакцинации?			
Просмотр ролика о принципах работы вакцины ☐	Предварительная запись на вакцинацию с четким временем ☐	Доступные научные статьи про эффективность и безопасность вакцины ☐	Скидки на массовые мероприятия для людей, имеющих прививку ☐
После участия в клиническом исследовании Ваше доверие к прививкам возросло?			
Да ☐		Нет ☐	
На ваш взгляд какие меры могут повысить доверие к прививкам?			
….			
Как Вы считаете, кто должен нести ответственность за качественную вакцинацию детей?			
Школа ☐	Поликлиника ☐	Ребенок ☐	Родители ☐	Нет детей ☐
Как Вы считайте необходимо ли проводить уроки о принципах вакцинации детей?			
Да ☐		Нет ☐	
Испытывали ли Вы в последнее время стресс на фоне семейных отношений?			
Да ☐		Нет ☐	
Испытывали ли Вы в последнее время стресс на фоне работы?			
Да ☐		Нет ☐	
Примечание – Отвечайте честно, помните, что тут нет правильных и неправильных ответов			

Анкета содержала три основных блока:

1. Социальный блок - возраст, уровень образования, семейное положение, наличие детей.

2. Блок оценки базовой информированности о вакцинопрофилактике - состоял из 5 дихотомических вопросов («Да» - 1 балл; «Нет» - 0 баллов), проверяющих знание основных понятий (различия между типами вакцин, феномен коллективного иммунитета, Национальный календарь прививок). На основе суммы правильных ответов формировался интегральный индекс информированности (от 0 до 5 баллов).

3. Блок мотивации и отношения - вопросы об основных мотивах участия в КИ и общем отношении к вакцинации (в т. ч. для детей).

Разработанная анкета являлась вспомогательным скрининговым инструментом и не является валидированным психометрическим тестом. Для минимизации систематических ошибок при анализе основной акцент делался на объективных демографических показателях и интегральном индексе информированности. Субъективные вопросы, касающиеся ретроспективной оценки мотивов и восприятия вмешательств, анализировались с учетом потенциального влияния когнитивных искажений. Ряд вопросов перекликается с другими отечественными исследованиями [5; 55].

2.2.5.2 Анкетирование школьников

Для оценки уровня информированности, отношения и факторов, влияющих на приверженность вакцинопрофилактике среди подростков, был разработан специальный структурированный опросный лист (анкета). Анкета применялась в рамках одноцентрового проспективного интервенционного исследования «до и после» (pre-post study) и заполнялась участниками дважды: до и после демонстрации образовательного видеоролика.

Анкета состояла из 20 вопросов, сгруппированных в четыре содержательных блока, и была адаптирована для восприятия учащимися 7–11 классов:

1) социально-демографический блок – сбор анонимизированных данных о поле, возрасте и присвоение уникального идентификационного номера для последующего попарного сравнения анкет «до и после» без нарушения конфиденциальности;

2) блок оценки информированности – включал дихотомические вопросы ((«Да» - 1 балл; «Нет» - 0 баллов), направленные на оценку базовых знаний об основных понятиях вакцинопрофилактики (коллективный иммунитет, Национальный календарь прививок, различия между типами вакцин, противопоказания, официальные информационные ресурсы). На основе суммы

правильных ответов на эти вопросы рассчитывался Интегральный индекс информированности, который мог варьироваться от 0 до 5 баллов;

3) блок отношения, восприятия рисков и мотивации – вопросы, оценивающие отношение к ответственности за вакцинацию, личную тревогу в связи с COVID-19, влияние коллективного иммунитета на решение, готовность к вакцинации в различных сценариях (туризм), оценку важности просветительской работы и личный опыт;

4) блок оценки потенциальных модифицирующих факторов и барьеров, а также выявления предпочтительных мер повышения приверженности – вопросы, выявляющие уровень стресса (учебного, семейного) как потенциального фактора, влияющего на решение о вакцинации, и субъективную оценку достаточности информации. И вопрос с множественным выбором, направленный на определение наиболее эффективных, с точки зрения респондентов, мер (информационных, организационных, стимулирующих) для снижения тревоги и повышения мотивации к вакцинации. Полный перечень вопросов анкеты представлен в таблице 8.

Таблица 8. Анкета для оценки информированности и отношения к вакцинопрофилактике среди школьников

1. Укажите Ваш пол?	
Мужской □	Женский □
2. Укажите Ваш возраст	
_____	
3. Укажите Ваш псевдоним	
_____	
4. Как вы считаете, кто должен нести ответственность за качественную вакцинацию детей?	
Школа □	Ребенок □
Поликлиника □	Родители □

5. Чувствуете ли вы тревогу от того, что можете заболеть — COVID 19?	
Да □	Нет □
6. Испытывали ли в последнее время стресс во время учебы?	
Да □	Нет □
7. Какие меры снизили бы тревогу перед вакцинацией и повысили мотивацию к вакцинации?	
Просмотр ролика о принципах работы вакцины □	Предварительная запись на вакцинацию с четким временем □
Доступные научные статьи про эффективность и безопасность вакцины □	Скидки на массовые мероприятия для людей, имеющих прививку □
8. Испытывали ли в последнее время стресс на фоне семейных отношений?	
Да □	Нет □
9. Знаете ли Вы о феномене коллективного иммунитета?	
Да □	Нет □
10. Знаете ли Вы про национальный календарь прививок?	
Да □	Нет □
11. Влияет ли феномен коллективного иммунитета на решение вакцинироваться?	
Да □	Нет □
12. Собираясь в туристическую поездку, Вы делаете прививку от местных болезней?	
Да □	Нет □
13. Знаете ли Вы разницу между живыми вакцинами и вирусоподобными?	
Да □	Нет □
14. Можно ли делать прививку простуженным?	
Да □	Нет □
15. Заходили ли Вы на официальные порталы про прививки?	
Да □	Нет □
16. Хватает ли Вам информации о прививках?	
Да □	Нет □

17. Хотите ли Вы обезопасить себя и близких и сделать прививку?	
Да □	Нет □
18. Считаете ли Вы важным повышать информированность населения путем распространения роликов в школах?	
Да □	Нет □
19. Имели ли Вы негативный опыт после прививки?	
Да □	Нет □
20. Знаете ли Вы о сайте Япривит.ру	
Да □	Нет □
Примечание — Отвечайте честно, помните, что тут нет правильных и неправильных ответов	

Разработанная анкета является целевым опросным листом для конкретного исследования и не представляет собой валидированный психометрический тест. Ее содержание было сформировано на основе анализа литературы с фокусом на релевантность для подростковой аудитории. Для минимизации систематических ошибок и социально ожидаемых ответов в инструкции и формулировках вопросов делался акцент на анонимность и отсутствие «правильных» или «неправильных» ответов. Основной акцент при анализе эффективности вмешательства делался на объективно измеряемую динамику интегрального индекса информированности и изменение доли правильных ответов в блоке знаний.

2.2.6 Иммунологические методы - постановка ИФА и определение титра антител

Подготовка реагентов и планшета. Все реагенты и образцы сывороток выдерживали при комнатной температуре (18-25 °C) для полного размораживания и доведения до температуры постановки. Планшет, сенсибилизированный рекомбинантным RBD-антигеном SARS-CoV-2, использовали непосредственно из вскрытой упаковки.

Приготовление серийных двукратных разведений сывороток. Для каждого исследуемого образца готовили ряд последовательных (серийных) двукратных разведений в буфере для разведения образцов из набора. Исходное разведение 1:100 готовили вне планшета, смешивая 10 мкл сыворотки с 990 мкл буфера. Далее в 8 чистых пробирок вносили по 100 мкл буфера. В первую из них переносили 100 мкл из разведения 1:100, тщательно перемешивали – получали разведение 1:200. Процедуру повторяли последовательно до получения ряда разведений: 1:100, 1:200, 1:400, 1:800, 1:1600, 1:3200, 1:6400, 1:12800.

На каждый планшет в отдельные лунки вносили в предусмотренных производителем разведениях позитивный (ПК) и негативный (НК) контроль качества из набора.

Инкубация с образцами. В лунки планшета вносили по 100 мкл каждого приготовленного разведения исследуемых сывороток, а также контролей. Планшет инкубировали 1 час при 37 °С.

Отмывка. После инкубации содержимое лунок удаляли, а планшет промывали 4 раза промывочным буфером (по 300 мкл на лунку) с использованием автоматического промывателя микропланшетов (Thermo fisher scientific, США) После последней отмывки остатки буфера тщательно удаляли постукиванием планшета по абсорбирующей салфетке.

Инкубация с конъюгатом: В каждую лунку вносили по 100 мкл рабочего раствора конъюгата (меченные пероксидазой хрена (HRP) антитела к человеческим IgG). Инкубацию проводили 1 час при 37 °С.

Повторная отмывка. После инкубации с конъюгатом содержимое лунок удаляли, а планшет промывали 4 раза промывочным буфером (по 300 мкл на лунку) с использованием автоматического промывателя микропланшетов (Thermo fisher scientific, США) После последней отмывки остатки буфера тщательно удаляли постукиванием планшета по абсорбирующей салфетке.

Инкубация с субстратом. В лунки вносили по 100 мкл раствора субстрата тетраметилбензидина (Хема, РФ). Планшет инкубировали в темноте при комнатной температуре в течение 15 минут.

Остановка реакции. Реакцию останавливали добавлением 100 мкл стоп-раствора (1M H_2SO_4) в каждую лунку в той же последовательности, в которую вносили субстрат.

Измерение оптической плотности. Оптическую плотность в лунках измеряли на спектрофотометре (Thermo fisher scientific, США) для микропланшетов при длине волны 450 нм (референсный фильтр 620–650 нм) в течение 30 минут после остановки.

Расчет порога позитивности. Для каждого аналитического запуска (планшета) рассчитывали пороговое значение (Cut-off) оптической плотности. В качестве основы использовали значение оптической плотности НК.

Формула: Cut-off = X × $ОП_{НК}$, где X – коэффициент, рекомендованный производителем набора.

Для каждого исследуемого образца строили график зависимости оптической плотности от логарифма разведения сыворотки. Титром специфических антител (IgG к RBD SARS-CoV-2) считали наибольшее разведение сыворотки, при котором значение ОП оставалось выше расчетного порога (Cut-off).

Результаты выражали в виде обратного значения конечного титра для статистической обработки. Динамику иммунного ответа оценивали путем сравнения титров антител в парных образцах (до и после иммунизации). Образцы, положительные на скрининге (до вакцинации), исключались из анализа поствакцинального ответа.

2.2.7 Статистическая обработка результатов исследований

Статистический анализ и графическое представление данных выполнялись с использованием профессионального пакета IBM SPSS Statistics v.27 (IBM Corp., США). Критический уровень статистической значимости (p-value) для всех видов анализа был установлен на отметке $p < 0,05$.

Первичный анализ включал расчет описательных статистик для всех переменных. Нормальность распределения количественных признаков

оценивалась визуально по гистограммам и графикам Q-Q и с помощью критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Поскольку распределение большинства иммунологических показателей (титры антител) и индексов информированности значимо отклонялось от нормального, для их описания были выбраны медиана (Me) и интерквартильный размах [Q1 - Q3] как устойчивые к ненормальности распределения меры центральной тенденции и разброса. Качественные и порядковые данные описывались в виде абсолютных частот и процентов (n, %).

Для сравнения независимых групп по количественным признакам, не подчиняющимся нормальному закону, использовался U-критерий Манна – Уитни (для двух групп) или H-критерий Краскела – Уоллиса (для трех и более групп). При проведении множественных попарных сравнений (post-hoc) использовалась поправка Бонферрони. Для оценки однородности (гомогенности) выборок по качественным (номинальным) признакам применялся критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2). Для анализа изменений в парных (зависимых) выборках использовался парный критерий Уилкоксона. Силу и направление статистической связи между двумя количественными или порядковыми переменными, распределение которых отличалось от нормального, оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (ρ). Интерпретация силы корреляции проводилась согласно общепринятой шкале Чеддока (таблица 9). Для решения задач, требующих учета множества переменных, применялись методы многомерной статистики. Анализ главных компонент (Факторный анализ) был использован для выявления латентных (скрытых) факторов, определяющих структуру иммунного ответа и совокупность психосоциальных установок.

Таблица 9. Шкала Чеддока

Значения	*Характеристика тесноты корреляционной связи*
< 0,1	связь отсутствует
0,1–0,3	слабая
0,3–0,5	умеренная
0,5–0,7	заметная
0,7–0,9	высокая
0,9–0,99	весьма высокая

Перед проведением анализа оценивалась его адекватность. Мера достаточности выборки Кайзера – Мейера – Олкина (Kaiser–Meyer–Olkin, KMO) – значение 0,65 и выше считалось удовлетворительным для продолжения анализа. Критерий сферичности Бартлетта – требовалось достижение статистической значимости ($p<0,001$), что указывает на наличие корреляций между переменными, пригодных для факторизации. Извлечение факторов проводилось методом главных компонент с последующим вращением Варимакс для достижения простой структуры и улучшения интерпретируемости. Дискриминантный анализ был применен для построения прогностической модели, классифицирующей участников на основе линейной комбинации предикторов (демографических, иммунологических, анкетных показателей). Использовался метод принудительного включения всех предикторов. Качество построенной дискриминантной функции оценивалось по значению лямбда Уилкса и проценту правильно классифицированных случаев. Для наглядной визуализации разделения групп в пространстве дискриминантных функций строилась территориальная карта (территориальная диаграмма). Размер выборки для психометрического тестирования и анкетирования (задачи 2–7) определялся: для взрослых добровольцев 18-60 лет - протоколом III фазы РКИ и готовностью дать дополнительное информированное согласие и входившие в группу исследования иммуногенности; а для школьников - рамками интервенционного исследования в организованных коллективах (доступная совокупность учащихся 7–11 классов).

2.3 Результаты исследований и обсуждение

2.3.1 Анализ эпидемической ситуации по COVID-19 в Российской Федерации в период с 2023 по 2025 годы в регионах проведения клинического исследования

Первым этапом исследования выполнен анализ эпидемической ситуации в регионах проведения пострегистрационного клинического исследования III фазы вакцины «Гам-VLP-мультивак». Анализ заболеваемости на 100 тыс. населения показывает устойчивые межрегиональные различия (таблица 10). Показатели в крупнейших агломерациях (Санкт-Петербург, Москва) превышали среднероссийские в 2–2,5 раза.

Таблица 10. Заболеваемость COVID-19 на 100 тыс. населения в городах РФ, в которых расположены клинические центры для проведения РКИ.

Субъект РФ	Заболеваемость COVID-19 на 100 тыс. населения			Рост/снижение, % и раз
	2023 г.	2024 г.	2025 г.	С 2023 по 2025гг.
Российская Федерация	1412,41	769,17	234,36	↓6,02 раза
г. Санкт-Петербург	3618,8	1861,78	628,81	↓5,75 раза
г. Москва	2873,76	1613,31	477,99	↓6,01 раза
Кировская область	794,72	459,09	132,75	↓5,98 раза
Новосибирская область	10,34	10,9	3,58	↓2,8 раза
Пермский край	1705,3	1030,4	391,3	↓4,35 раза

Представленная в таблице 10 межрегиональная вариабельность показателей является исключительно высокой. Разница между Новосибирской областью [17;

18; 19] (10,34 на 100 тыс.) и Пермским краем [20; 21; 22] (1705,3 на 100 тыс.) в 2023 году составила более чем 165 раз. Отношение показателя г. Санкт-Петербурга к среднероссийскому в 2023 г. составило 2,56 раза; г. Москвы – 2,03 раза; Пермского края – 1,21 раза; Кировской области – 0,56 раза; Новосибирской области – 0,007 раза. Именно эта вариабельность легла в основу дизайна настоящего исследования. Выбор пяти регионов – г. Москвы, г. Санкт-Петербурга, Кировской области, Новосибирской области, Пермского края – был обусловлен необходимостью охватить максимальный спектр эпидемиологических условий.

Москва является мегаполисом с высокой плотностью населения и стабильно высоким уровнем заболеваемости [26; 27; 28] (2873,76 на 100 тыс. в 2023 г.). В московских клинических центрах появилась возможность оценить эффективность вакцины в условиях активной циркуляции возбудителя.

Санкт-Петербург, как и Москва, относится к регионам-мегаполисам с высокой плотностью населения и развитой транспортной инфраструктурой, что традиционно способствует интенсивному распространению респираторных инфекций. В 2023 году заболеваемость COVID-19 в Санкт-Петербурге составила 3618,8 случая на 100 тыс. населения – это максимальный показатель среди всех регионов проведения клинического исследования, превышающий среднероссийский уровень в 2,56 раза, а показатель Москвы – в 1,26 раза. В 2024 году заболеваемость снизилась до 1861,78 на 100 тыс., в 2025 году – до 628,81 на 100 тыс. Темп снижения за три года составил 5,75 раза, что незначительно уступает среднероссийскому (6,02 раза) и московскому (6,01 раза) темпам, но свидетельствует о более медленном выходе из эпидемического процесса по сравнению с другими крупными агломерациями.

Пермский край, также относится к регионам с высоким уровнем заболеваемости (1705,3 на 100 тыс. в 2023 г.), что позволило оценить протективную эффективность в условиях интенсивного эпидемического процесса. Хотя абсолютный показатель Пермского края уступает московскому, его значения стабильно превышают среднероссийские, что делает регион значимой «горячей точкой».

Кировская область, в ней зарегистрирован умеренный уровень заболеваемости [23; 24; 25] (794,72 на 100 тыс. в 2023 г.). Это дало возможность в соответствующих клинических центрах изучить формирование иммунного ответа при низком фоновом риске инфицирования.

Новосибирская область, несмотря на аномально низкие зарегистрированные показатели в данном районе (10,34 на 100 тыс. в 2023 г.), клинические центры данного региона была включена в КИ в качестве «контрастной» группы для оценки психоэмоциональных реакций в условиях минимальной угрозы заболевания, когда доминирующим стресс-фактором выступает сама процедура вакцинации.

Регионы проведения РКИ охватывали широкий диапазон эпидемиологических условий от площадок с минимальными официальными показателями заболеваемости (Новосибирская область) до территорий с активной циркуляцией возбудителя (Пермский край, Москва, Санкт-Петербург). Это позволило сформировать репрезентативную совокупность наблюдений, пригодную как для оценки эффективности вакцины, так и для изучения модулирующего влияния психоэмоциональных факторов на поствакцинальный иммунный ответ в разных эпидемических условиях.

При интерпретации представленных данных о заболеваемости следует учитывать ограничения, присущие системе эпидемиологического надзора, особенно выраженные в постпандемический период. Регистрируемые показатели отражают главным образом манифестные формы инфекции. Доля бессимптомных и субклинических случаев, остающихся вне официальной статистики, варьировала между регионами в зависимости от доступности лабораторной диагностики и масштабов проводимого тестирования. В 2023–2025 гг. объёмы скринингового тестирования на SARS-CoV-2 постепенно сокращались, что способствовало росту доли невыявленных случаев, в первую очередь среди лиц с лёгким течением заболевания. Дополнительным источником межрегиональных различий в полноте регистрации служили неоднородная доступность первичной медицинской помощи и различия в обращаемости населения.

Существенное влияние на динамику официальной заболеваемости оказал также высокий уровень гибридного популяционного иммунитета (поствакцинального и постинфекционного), сформировавшийся к 2023 году. Этот фактор модифицировал клиническую картину COVID-19 в сторону преобладания лёгких и бессимптомных форм, что дополнительно снижало чувствительность системы эпидемиологического надзора. Тем не менее, обнаруженная межрегиональная вариабельность показателей на порядок превосходит возможные погрешности регистрации и признаётся достаточной для достижения целей настоящего исследования.

Таким образом, дизайн исследования обеспечил репрезентативность выборки по отношению к различным типам эпидемической динамики, что позволило в дальнейшем оценить универсальность влияния психоэмоциональных факторов на иммунный ответ вне зависимости от эпидемиологического контекста.

В дополнение к анализу регистрируемой заболеваемости важное значение имеет оценка состояния популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 в регионах проведения клинического исследования. Согласно данным сероэпидемиологического мониторинга, к 2023 году в Российской Федерации сформировался высокий уровень гибридного (поствакцинального и постинфекционного) популяционного иммунитета к SARS-CoV-2.

В Москве в постпандемический период (2024-2025 гг.) подтверждено сохранение специфического гуморального и Т-клеточного иммунитета к S- и N-белкам SARS-CoV-2 у лиц с предшествующей вакцинацией и/или перенесённой инфекцией; при этом уровень антител к S-белку (мишени вакцинного ответа) был выше, чем к N-белку [4]. В Санкт-Петербурге анализ 41 295 тестов на антитела за 2020–2024 гг. показал, что серопревалентность к SARS-CoV-2 в популяции Северо-Западного региона России увеличилась с 35% в 2020 году до 76% в 2022 году, достигнув порога коллективного иммунитета [152]. К 2023 году доля серопозитивных лиц, по данным высокочувствительных тестов, составила 96,2%, что свидетельствует о формировании высокого уровня популяционной защиты.

Хотя прямые серологические данные по Пермскому краю, Кировской и Новосибирской областям в доступной литературе отсутствуют, экстраполяция общероссийских тенденций серомониторинга позволяет заключить, что и в этих регионах к моменту проведения III фазы РКИ (2023–2025 гг.) сформировался устойчивый популяционный иммунитет. При этом в регионах с высокой (Пермский край) и умеренной (Кировская область) заболеваемостью его основой служил, вероятно, постинфекционный компонент, тогда как в Новосибирской области, характеризовавшейся аномально низкой официальной заболеваемостью, доминирующую роль играл поствакцинальный иммунитет, сформированный в ходе предшествовавших кампаний массовой иммунизации. Таким образом, к началу настоящего исследования во всех регионах присутствовал вариабельный фоновый уровень специфических антител.

В условиях длительной пандемии к 2023–2024 гг. сформировался феномен «пандемической усталости», выражавшийся в снижении приверженности населения профилактическим мероприятиям, в том числе ревакцинации. Этот социально-психологический фактор также учитывался при интерпретации результатов исследования.

Проведённый анализ эпидемической ситуации по COVID-19 в регионах проведения клинических исследований показал, что заболеваемость устойчиво снижалась по сравнению с предыдущими годами, аналогично общероссийской динамике за 2023–2025 гг., однако темпы этого снижения различались: в Российской Федерации в целом – в 6,02 раза, в г. Москве – в 6,01 раза, в Кировской области – в 5,98 раза, в г. Санкт-Петербурге – в 5,75 раза, в Пермском крае – в 4,35 раза, а в Новосибирской области – лишь в 2,8 раза. Для объективной оценки динамики следует отметить, что во время пандемии (2021–2022 гг.) заболеваемость COVID-19 в РФ достигала 2000–2500 случаев на 100 тыс. населения в год, а экономический ущерб исчислялся сотнями миллиардов рублей. Представленные в настоящей работе данные за 2023–2025 гг. демонстрируют снижение этих показателей более чем на порядок (с 2000–2500 до 234,36 на 100 тыс. в 2025 г.), что

подтверждает тенденцию к стабилизации эпидемического процесса и переход COVID-19 в разряд вакциноуправляемых инфекций.

Полученные результаты согласуются с данными других исследователей. В работе Карповой Л.С. и соавт. «Тенденции динамики заболеваемости и смертности от COVID-19 в России (2020–2025 гг.)» вычисленные показатели заболеваемости согласуются с нашими данными, однако авторы отмечают, что в анализ за 2025 год попали не все месяцы [65].

Основные характеристики постпандемического периода. Таким образом, эпидемиологическая ситуация в период с 2023 по 2025 гг. характеризовалась:

- **устойчивым снижением общей заболеваемости**;
- **сохранением выраженной региональной гетерогенности** (разница между регионами по показателю заболеваемости в 2023 г. достигала 165 раз);
- **формированием высокого уровня гибридного популяционного иммунитета** к SARS-CoV-2, что подтверждается сероэпидемиологическими исследованиями (в Санкт-Петербурге серопревалентность к 2023 г. составила 96,2%);
- **неравномерностью темпов снижения заболеваемости между регионами:** от 2,8 раза (Новосибирская область) до 6,02 раза (в среднем по РФ), что отражает различия в интенсивности остаточных эпидемических процессов и полноте регистрации случаев;
- **сохранением высоких абсолютных показателей заболеваемости в мегаполисах** (Москва, Санкт-Петербург), которые в 2–2,5 раза превышали среднероссийский уровень даже в 2025 г.;
- **феноменом «пандемической усталости»**, выражавшимся в снижении приверженности населения профилактическим мероприятиям, в том числе ревакцинации, что создавало дополнительный психоэмоциональный фон при проведении клинического исследования;

- **сокращением объёмов скринингового тестирования на SARS-CoV-2**, что привело к увеличению доли невыявленных (прежде всего лёгких и бессимптомных) случаев и внесло дополнительную вариабельность в официальные показатели заболеваемости;
- **переходом COVID-19 в разряд вакциноуправляемых инфекций** при сохранении потенциальной угрозы новых подъёмов заболеваемости, обусловленной появлением новых геновариантов возбудителя.

Именно в этот период, характеризующийся снижением остроты проявлений эпидемического процесса, но сохранением высокой общественной дискуссии о вакцинации, проводилось настоящее исследование. Это позволило с высокой чувствительностью оценить влияние психоэмоциональных факторов на иммунный ответ в условиях вариабельности исходного иммунного статуса добровольцев.

Сложившаяся эпидемиологическая ситуация обусловила необходимость углубленного изучения ранее недостаточно исследованных аспектов, способных модулировать эффективность вакцинации.

2.3.2 Эффективность вакцины «Гам-VLP-мультивак» (с внутримышечным способом введения) по данным III фазы РКИ

2.3.2.1. Характеристика исследуемых групп

В анализ эффективности были включены участники III фазы РКИ и наблюдательной когорты (n=2150: 950 вакцина, 300 плацебо и 900 наблюдательная когорта).

Добровольцы РКИ были рандомизированы на две группы:

Группа вакцинации - 950 добровольцев, получивших двукратно внутримышечно вакцину «Гам-VLP-мультивак»;

Группа плацебо - 300 добровольцев, получивших плацебо (0,9% раствор натрия хлорида) по аналогичной схеме.

Рандомизация обеспечила сопоставимость групп по известным и неизвестным факторам, влияющим на исход, что позволило изолированно оценить специфический эффект вакцины. Анализ проведен в популяции intention-to-treat (ITT), включающей всех рандомизированных участников.

Для оценки профилактической эффективности вакцины в реальных условиях была сформирована дополнительная группа:

Наблюдательная когорта - 900 непривитых участников наблюдательной программы, которые отбирали по аналогичным РКИ критериям включения/исключения.

Длительность наблюдения составила от 9 до 12 месяцев. В отличие от РКИ, в наблюдательная когорта позволила оценить эффективность вакцины на фоне естественной эпидемической динамики. Анализ проведен в популяции per protocol (PP), включающей участников, завершивших полный курс вакцинации.

Распределение по полу и возрасту в группах было сопоставимым (рисунки 6,7).

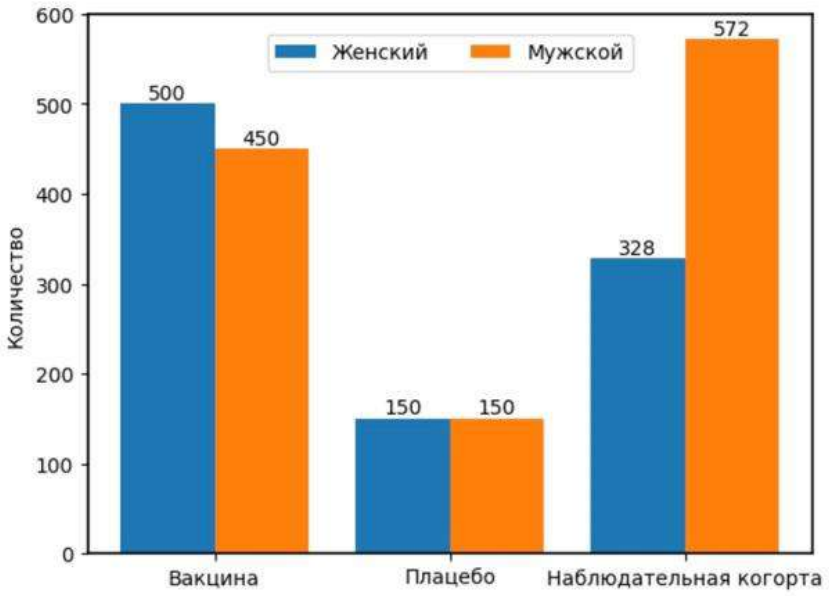

Рисунок 6 – Распределение по полу добровольцев 3 фазы РКИ вакцины «ГАМ-VLP-мультивак» в группах оценки эффективности

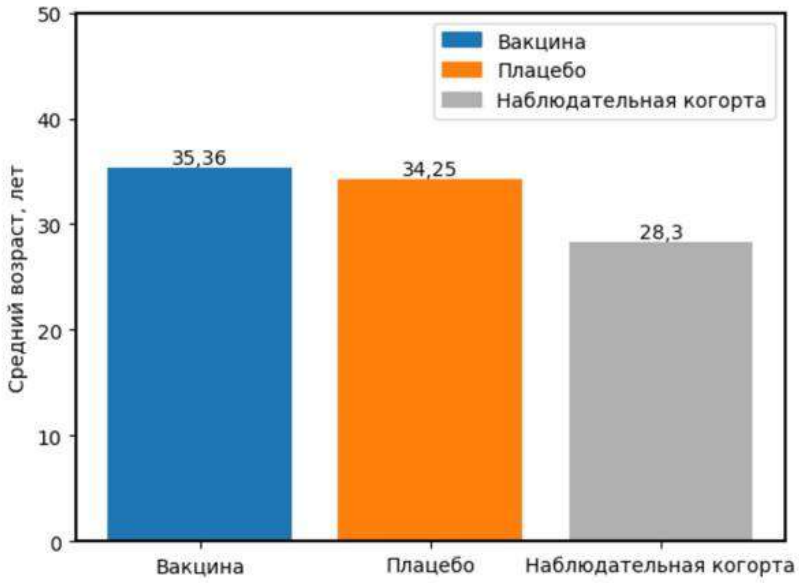

Рисунок 7 – Распределение по среднему значению возраста добровольцев 3 фазы РКИ вакцины «ГАМ-VLP-мультивак» в группах оценки эффективности

Средние антропометрические показатели соответствовали популяции взрослых лиц без выраженной коморбидной нагрузки, масса тела 67,7 кг, рост 169,9 см, индекс массы тела 23,3 кг/м².

2.3.2.2 Эффективность вакцины «Гам-VLP-мультивак» (с внутримышечным способом введения) по данным III фазы РКИ.

Вакцинопрофилактика часто является единственным эффективным способом борьбы с инфекциями, против которых не существует специфической этиотропной терапии, а успех лечения определяется индивидуальными возможностями организма и качеством симптоматической помощи (корь, полиомиелит, ротавирусная инфекция и др.) [81].

Для реализации вакцинации как инструмента эпидемиологического контроля недостаточно обеспечить лишь безопасность, иммуногенность и доступность

вакцин. Не менее важно понимать, какие факторы определяют формирование полноценного и длительного иммунного ответа у каждого конкретного индивида.

Настоящее исследование направлено на решение этой актуальной задачи эпидемиологии. Преодоление проблемы методологического разрыва между классическим эпидемиологическим анализом, преимущественно ориентированном на макропоказатели (охват, заболеваемость, смертность), и изучением механизмов, модулирующих эффективность медицинских вмешательств на микроуровне (уровне индивидуальных психофизиологических процессов организма) возможно через понимание детерминант, определяющих как поведенческую приверженность (популяционный охват), так и биологическую результативность вакцинации (индивидуальную эффективность).

Несмотря на то, что постпандемический период характеризовался снижением остроты проявлений эпидемического процесса, высокая изменчивость SARS-CoV-2 требует разработки новых мультивалентных вакцин с использованием современных технологических платформ. Одной из наиболее перспективных является платформа на основе вирусоподобных частиц (VLP), которая демонстрирует высокий уровень безопасности и эффективности [33; 34; 37; 48; 49; 101]. Успешным примером вакцин на основе данной платформы служат лицензированные VLP-вакцины против вируса папиломы человека (Gardasil, Gardasil9, Cervarix), малярии (Mosquirix) гепатита В (Sci-B-Vac) и гепатита Е (Hecolin) [153].В настоящее время проводятся исследования по расширению применения этой технологии, на поздних стадиях клинических исследований находятся кандидатные VLP-вакцины против респираторно-синцитиального вируса и метапневмовируса человека (IVX-A12) [101], а также на ранних стадиях клинических исследований находится VLP-вакцина против полиомиелита (VLP-Polio). В Центре Гамалеи разработаны вакцины на основе VLP против ротавирусной инфекции и COVID-19 (Приложение Б).

Важной особенностью настоящего исследования является его проведение в постпандемический период (2023–2025 гг.), когда COVID-19 перешел в разряд вакциноуправляемых инфекций при доминировании варианта «Омикрон». К

началу исследования у значительной доли взрослого населения РФ сформировался постинфекционный и поствакцинальный иммунитет [85]. Сохранявшаяся дискуссия относительно вакцинопрофилактики COVID-19, обусловленная противоречивой информацией и личным опытом перенесенной инфекции, способствовала поляризации психоэмоциональных реакций на вакцинацию. Рост распространенности тревожных расстройств в период пандемии подтвержден многочисленными исследованиями.

Благодаря этому сформировалась выраженная дифференциация участников по уровню ситуативной тревожности, что в совокупности с высокой вариабельностью исходного иммунного статуса обеспечило чувствительность дизайна исследования к выявлению ассоциаций между психоэмоциональными факторами и гуморальным иммунным ответом. В отличие от рутинной иммунизации давно применяемыми вакцинами, где для выявления аналогичных эффектов требуются сверхкрупные когорты [113; 123], пандемический контекст позволил с высокой чувствительностью оценить эту ассоциацию.

Прежде чем анализировать влияние психоэмоциональных факторов на поствакцинальный иммунный ответ, необходимо было убедиться, что VLP-вакцина «Гам-VLP-мультивак» обладает иммуногенностью и клинической эффективностью, чтобы исключить ситуацию, в которой отсутствие или слабость иммунного ответа были бы обусловлены характеристиками самого препарата, а не психоэмоциональным статусом вакцинируемого.

При оценке эффективности конечной точкой являлась частота регистрации лабораторно подтвержденных случаев COVID-19 в период наблюдения. Вторичными конечными точками выступали: клиническая картина заболевания (наличие и выраженность симптомов), тяжесть течения COVID-19 (в том числе потребность в госпитализации) и частота неблагоприятных исходов.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании за время наблюдения в группе вакцинированных зафиксировано 4 случая заболевания, что соответствовало показателю заболеваемости 4,2 на 1000 участников; в группе плацебо выявлено 7 случаев, показатель заболеваемости составил 23,3 на 1000

человек (рисунок 8). Абсолютная разница показателей заболеваемости между группами составила 19,1 случая на 1000 участников, при этом более низкие значения регистрировались в группе, получавшей исследуемую VLP-вакцину.

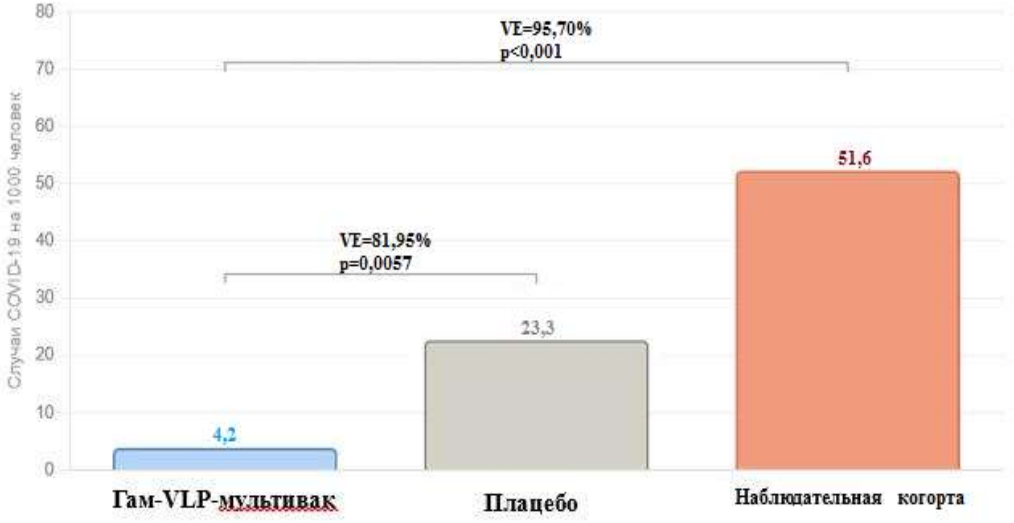

Рисунок 8 – Заболеваемость COVID-19 (на 1000 человек) в группах вакцины Гам-VLP-мультивак, плацебо и наблюдательной когорты. VE - эффективность вакцины.

Относительный риск (RR) развития COVID-19 в группе активной иммунизации по сравнению с группой плацебо составил 0,180 (95% доверительный интервал: 0,053-0,616). Точечная оценка клинической эффективности вакцины (efficacy), рассчитанная как VE = 1 – RR, достигла 81,95% (95% доверительный интервал: 38,4-94,7%). Статистическая значимость выявленных различий подтверждена с помощью двустороннего точного критерия Фишера (p=0,0057).

В наблюдательной когорте выявлено 49 случаев, показатель заболеваемости достиг 51,6 на 1000 человек (рисунок 7). Относительный риск инфицирования для вакцинированных по сравнению с неиммунизированными лицами составил 0,043 (95% доверительный интервал: 0,010–0,177), а соответствующий показатель профилактической эффективности (effectiveness) - 95,7% (95% доверительный

интервал: 82,3–99,0%); различия между группами были статистически значимыми ($p<0,001$).

При характеристике клинического течения заболевания в рандомизированном исследовании среди четырех случаев, зарегистрированных в группе вакцины, два (50,0%) квалифицированы как легкая форма, два (50,0%) - как форма средней степени тяжести; в группе плацебо легкое течение отмечено в пяти из семи случаев (71,4%), случаи средней степени тяжести составили два из семи (28,6%). В рамках наблюдательной когорты среди непривитых участников преобладали случаи легкого или умеренного течения с типичной клинической симптоматикой, однако у отдельных лиц отмечались более выраженные проявления, включая аносмию и одышку. При этом не было зафиксировано тяжелых форм заболевания, жизнеугрожающих состояний, летальных исходов, а также случаев с неблагоприятным исходом. Следует отметить, что, в отличие от РКИ, в наблюдательной когорте сохраняется риск неучтенного смещения, с вязанного с отличиями в поведении, уровнем личностной тревожности, социальной активности и др.

Более высокие результаты по профилактической эффективности в когортном исследовании по сравнению с клинической эффективностью в РКИ можно объяснить тем, что в РКИ всегда идут заведомо более информированные люди, с ответственным отношением к себе и к своему здоровью, которые соблюдают противоэпидемический режим, (ношение масок, антисептики, избегание массовых мероприятий и пр.), а в наблюдательной когорте - наоборот, менее грамотные, возможно даже антипрививочники, которые масок не носят, даже в период сезонных вспышек посещают массовые мероприятия. Также добровольцы РКИ при любом недомогании обращаются к врачу, и фиксируют легкую/среднюю тяжесть течения заболевания, благодаря своевременному обращению и медицинской помощи. А не вакцинированные участники когортного исследования, скорее всего, не обращались к врачу, или обращались при развитии осложнений и, соответственно, у них зарегистрировано больше тяжёлых случаев.

Обобщение представленных результатов свидетельствует о том, что внутримышечное введение вакцины «Гам-VLP-мультивак» ассоциируется со статистически значимым снижением риска развития COVID-19 как в контролируемых условиях рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, так и в реальных эпидемиологических условиях при сопоставлении с непривитой когортой. Нижние границы 95% доверительных интервалов для профилактической и эпидемиологической эффективности в обоих аналитических подходах превышают пороговое значение 30%, а точечные оценки (81,95% и 95,7%, соответственно) соответствуют критериям доказанной эффективности.

Зарегистрированные в группах, вакцинированных случаи COVID-19 отличались легким либо среднетяжелым течением, отсутствием необходимости в госпитализации, а также отсутствием осложнений и неблагоприятных исходов. Совокупность полученных данных подтверждает наличие клинически значимого, статистически обоснованного профилактического эффекта вакцины на основе вирусоподобных частиц «Гам-VLP-мультивак» с внутримышечным способом введения в отношении новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Таким образом, вакцина «Гам VLP мультивак» обладает доказанной эффективностью как в контролируемых условиях, так и в реальной эпидемической обстановке, что подтверждает её пригодность для популяционного контроля заболеваемости COVID-19. Нулевая госпитализация среди вакцинированных указывает на снижение бремени тяжёлых исходов на уровне популяции.

2.3.3 Исследование влияния психоэмоциональных факторов на иммунный ответ у взрослых добровольцев клинического исследования.

Следующим этапом был анализ взаимосвязи между психофизиологическим статусом индивидуума, его социально-демографическими характеристиками и объективными показателями иммунного ответа. В отличие от традиционно изучаемых биологических маркеров, роль психоэмоциональных факторов, включая разные виды тревожности, а также уровень осведомленности о принципах

вакцинопрофилактики, остается недостаточно изученной, особенно в контексте применения инновационных вакцинных платформ, как вакцины на основе вирусоподобных частиц.

Было включено и рандомизировано 319 добровольцев, подписавших согласие на участие в анкетировании (71 - группа «плацебо», 248 - группы «вакцина»).

Размер выборки определялся готовностью дать дополнительное информированное согласие (исследование было добровольным) и входившие в группу исследования иммуногенности в рамках дизайна исследования, одобренного Министерством здравоохранения Российской Федерации и этическими комитетами; Целенаправленный расчёт мощности не проводился ввиду отсутствия на этапе планирования опубликованных данных о вариабельности ситуативной тревожности (STAI) в российской популяции (для взрослых) Тем не менее, достигнутый объём выборки позволил выявить статистически значимые эффекты ($p<0,001$ для основных сравнений), причём значимость сохранялась и при стратификации выборки на подгруппы, что post-hoc свидетельствует о достаточной статистической мощности исследования.

Распределение по полу и возрастным группам было статистически однородным (рисунок 9 и 10).

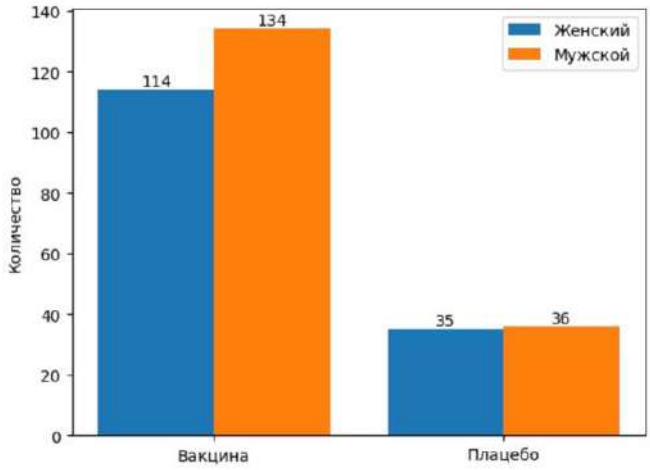

Рисунок 9 – Распределение по полу добровольцев 3 фазы РКИ вакцины «ГАМ-VLP-мультивак», n=319

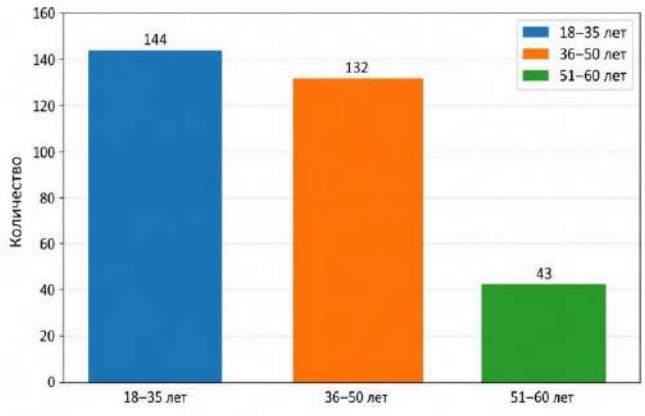

Рисунок 10 – Распределение по возрастным группам добровольцев 3 фазы РКИ вакцины «ГАМ-VLP-мультивак», n=319

Как видно из рисунка 9, было включено примерно равное количество мужчин 47,9% (n=134 в группе вакцины, n=36 в группе плацебо) и женщин (52,1% (n=114 и n=35, соответственно). Возрастная структура составила: 18–35 лет - 49% мужчин и 39% женщин в группе вакцины, 33% мужчин и 60% женщин в группе плацебо; 36–50 лет - 40% и 44% в группе вакцины, 56% и 23% в группе плацебо; 51–60 лет - 11% и 17% в группе вакцины, 11% и 17% в группе плацебо, соответственно (рисунок 10)

2.3.3.1 Оценка иммуногенности вакцины по динамике титров специфических IgG.

Оценка безопасности и иммуногенности вакцины «Гам-VLP-мультивак» проводилась ранее, в рамках I и II фазы КИ., при этом, в ходе I фазы КИ на 21 сутки двукратного введения вакцины нарастание титров IgG отмечалось у 100% добровольцев, а сероконверсия составляла 86% [38]. В рамках III фазы клинических исследований в формате двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования (РКИ), была выделена группа добровольцев для исследования иммуногенности. Необходимо подчеркнуть, что исследование проводилось в постпандемический период (2023–

2025 гг.), когда у значительной части взрослого населения РФ уже сформировался гибридный (поствакцинальный и постинфекционный) иммунитет к SARS-CoV-2 и это осложнило исследование иммунологической эффективности. Включение добровольцев с исходными антителами допускается протоколом III фазы клинических исследований, так как целью этапа является оценка иммуногенности и эффективности вакцины в условиях, приближенных к реальной эпидемической обстановке (в отличие от I–II фаз, требующих серонегативного статуса). Доля серонегативных участников (титр <1:1600) составила в группе вакцины 16,9%, в группе плацебо — 18,3% (таблица 11).

Таблица 11. Распределение добровольцев по уровню специфических IgG в исследуемых группах до и после вакцинации, абс (%).

Группа	n	<1:1600		1:1600		1:3200		1:6400		1:12800≤	
		До	После	До	После	До	После	До	После	До	После
Вакцина	248	42 (16,9)	4 (1,6)	62 (25,0)	23 (9,3)	83 (33,5)	84 (33,9)	49 (19,8)	96 (38,7)	12 (4,8)	41 (16,5)
Плацебо	71	13 (18,3)	12 (16,9)	23 (32,4)	19 (26,7)	21 (29,6)	21 (29,6)	10 (14,1)	11 (15,5)	4 (5,6)	8 (11,3)

Иммуногенность исследуемой вакцины (сепрконверсия у добровольцев с разным исходным уровнем антител представлена в таблице 12.

Таблица 12. Уровень сероконверсии «Гам-VLP-мультивак» после 1-й и 2-й иммунизации в процессе III фазы РКИ.

Титры специфических IgG	<1:1600	>1:1600
1 иммунизация	51,0%	6,3%
2 иммунизация	92,3%	26,5%

Сравнительный анализ динамики титров специфических IgG на 21-й день после первой из двух запланированных иммунизаций представлен на рисунках 11 и 12.

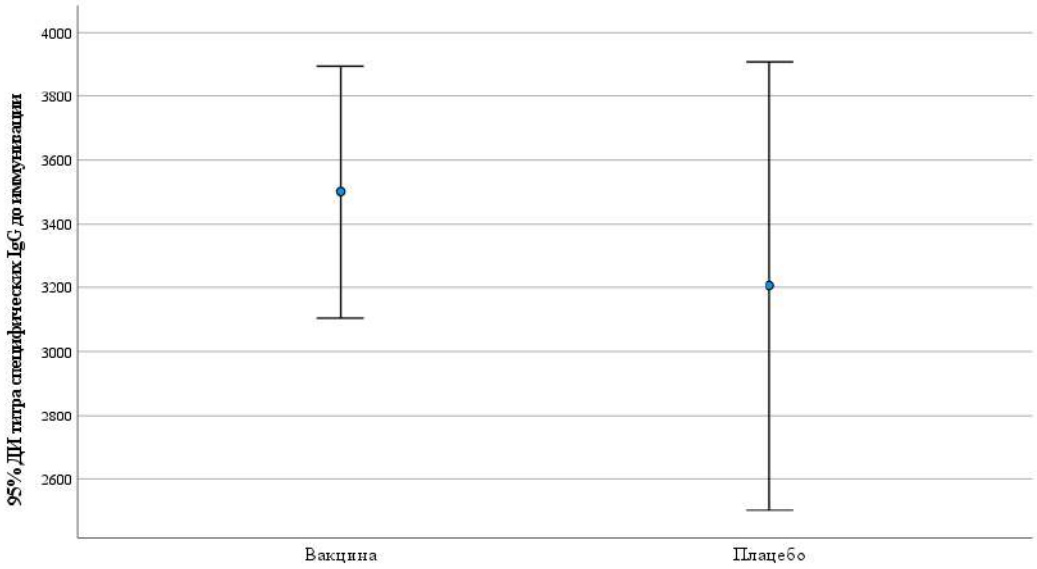

Рисунок 11 – Уровень обратных значений титров специфических IgG у добровольцев в исследуемых группах на визите 0

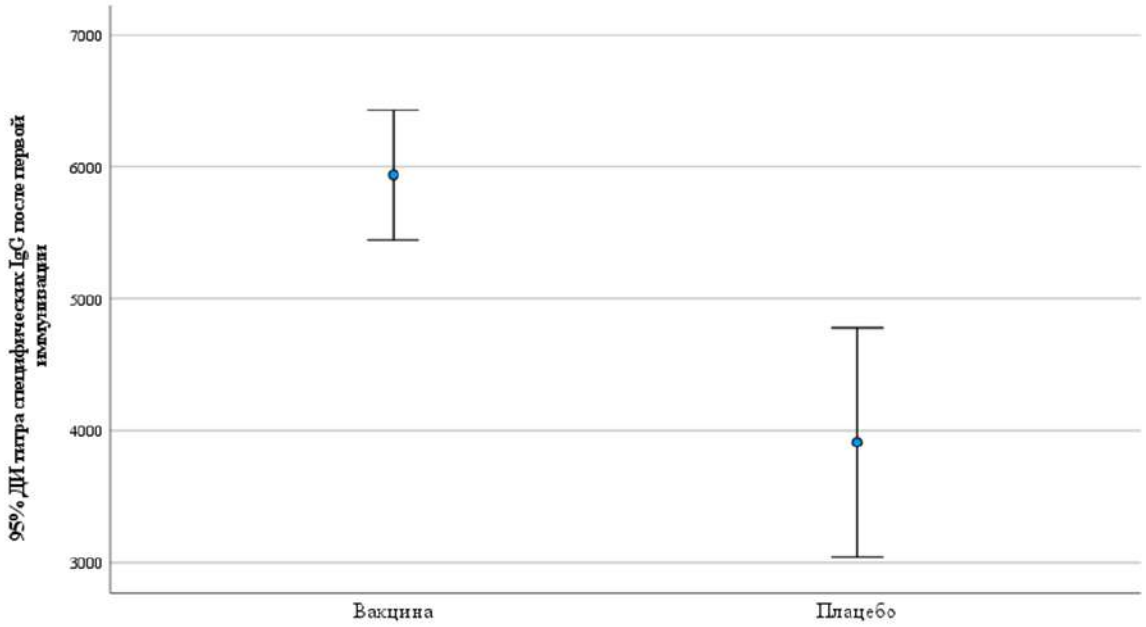

Рисунок 12 – Уровень обратных значений титров специфических IgG у добровольцев в исследуемых группах после вакцинации

В группе «Вакцина» зафиксировано статистически значимое ($p < 0,001$) увеличение медианного титра антител. Напротив, в группе «Плацебо» динамика увеличения медианного титра антител была недостоверной ($p = 0,056$). Полученные данные свидетельствуют о формировании раннего гуморального иммунного ответа после однократного введения исследуемой VLP-вакцины, поскольку выявленный статистически значимый прирост антител не может быть объяснён неспецифическими эффектами или фоновой сероконверсией.

Выбор 21-го дня после первой вакцинации в качестве точки измерения был не случайным.

Вирусоподобные частицы (VLP), к которым относится «Гам-VLP-мультивак», обладают уникальной иммуногенностью. Исследования показывают, что в отличие от традиционных инактивированных вакцин, которым часто требуется две праймирующие дозы, однократного введения VLP-вакцины достаточно для запуска полноценного первичного гуморального ответа. В этом смысле для VLP-платформы первая доза - это не подготовка, а индукция иммунного ответа. Вторая доза выступает в роли бустера, значительно усиливающего и продлевающего иммунную память, но оценивать сам факт того, иммуногена ли вакцина, логично и корректно именно на пике первичного ответа.

Этот подход базируется на общепринятых нормативных требованиях. Согласно фармакопейным статьям, при оценке иммуногенности вакцин обязательным является взятие парных сывороток через 21–28 дней после завершенного курса вакцинации. Для двухдозовой схемы этот интервал отсчитывается от последней, бустерной дозы. В протоколе ДР зафиксировали этот срок как 21 день после первой дозы, что полностью соответствует требованиям к оценке первичного ответа. Более того, современные исследования на других вакцинах (например, мРНК-вакцине BNT162b2) показывают, что первая доза вызывает значительный подъем антител к 21-му дню, после чего наступает плато, а вторая доза лишь усиливает этот ответ. Оценка иммуногенности на 21-й день после первой дозы не заменяет, а дополняет стандартный анализ после завершения двухдозового курса, который регистрирует преимущественно бустер-эффект.

Дополнительная промежуточная точка позволила охарактеризовать также первичный ответ, индуцируемый VLP-вакциной после праймирующей иммунизации, что важно для понимания ранней кинетики антителообразования.

Был использован метод парных сывороток, когда каждый доброволец выступал контролем для самого себя (сравнение его титра «до» и «через 21 день после»). Этот дизайн минимизирует индивидуальные различия и позволяет делать надежные выводы даже на выборке в 248 человек. Мы применили непараметрический критерий Уилкоксона для связанных выборок, который не чувствителен к неравенству групп и не требует нормального распределения данных. Результат оказался высокозначимым ($p < 0,001$).

Кроме того, отсутствие значимого прироста в группе плацебо ($p = 0,056$), где добровольцы получили инъекцию физиологического раствора, доказывает, что наблюдаемый иммунный ответ был вызван именно специфическим действием VLP-антигена, а не стрессом, связанным с медицинским вмешательством, и не является статистическим артефактом.

Оценка иммунного ответа на 21-й день после первой дозы подтвердила, что VLP-вакцина «Гам-VLP-мультивак» индуцирует статистически значимый первичный гуморальный ответ после однократного введения, предшествующего бустерной иммунизации. Это позволило оценить вклад именно праймирующей дозы, минимизируя влияние индивидуальных особенностей ревакцинального ответа, и служит методологической основой для изучения влияния психоэмоциональных факторов на ранние этапы поствакцинального иммунитета.

2.3.3.2 Оценка психоэмоционального статуса по динамике ситуативной тревожности в ответ на вакцинацию

Для оценки влияния вакцинации на психоэмоциональное состояние добровольцев III фазы клинического исследования вакцины для профилактики COVID-19 на основе вирусоподобных частиц был проведён анализ динамики

уровня ситуативной тревожности, измеренной по методике Ч.Д. Спилбергера в адаптации Ю. Л. Ханина (итоговый показатель по шкале ситуативной тревожности может находиться в диапазоне от 20 до 80 баллов (до 30 - низкий уровень, 31–44 - умеренный, 45 и более - высокий)) [62; 144] перед первой иммунизацией (До вакцинации) и через 21 день после неё (После вакцинации), непосредственно перед плановой второй дозой (таблица 13).

Таблица 13. Уровень ситуативной тревожности у добровольцев в исследуемых группах до и после вакцинации, Me [Q1 - Q3]

Группа	*Этапы наблюдения*		
	До вакцинации	После вакцинации	p*
Вакцина n=248	18 [14–23]	23 [17–35]	**<0,001**
Плацебо n=71	20 [17–26]	27 [19–35]	**<0,001**
Примечание: * – парный критерий Уилкоксона, жирным шрифтом выделены достоверные различия			

В группе «Вакцина» медианный балл ситуативной тревожности значимо увеличился с 18 [14-23] баллов до 23 [17-35] баллов (парный критерий Уилкоксона, $p < 0,001$). Аналогичная динамика наблюдалась в группе «Плацебо», где медианный балл увеличился с 20 [17-26] до 27 [19-35] баллов ($p < 0,001$).

Полученные данные свидетельствуют о значительном росте ситуативной тревожности после первой вакцинации, к моменту второй вакцинации. Этот рост невозможно объяснить только стрессом от инъекции, так как измерение проводилось до процедуры вакцинации. Скорее, он отражает комплексное ожидание инъекции вакцины и дальнейшего повторного вмешательства, которое может усугубляться личным опытом после первой дозы, информационным фоном и общими переживаниями, связанными с участием в исследовании. Поскольку выраженный рост тревожности наблюдается и в группе «Плацебо», можно сделать вывод, что важную роль играет сам процесс вакцинации и участия в клиническом исследовании, а не фармакологическое действие конкретного препарата.

Важно подчеркнуть, что рост ситуативной тревожности к моменту второй вакцинации наблюдался как в группе активной вакцины, так и в группе плацебо. Это свидетельствует о том, что стрессогенным фактором выступает сама процедура инъекции и участие в клиническом исследовании, а не фармакологическое действие вводимого препарата. Следовательно, сокращение количества необходимых процедур может снизить кумулятивную стрессовую нагрузку на пациента и повысить эффективность, а также приверженность. Это подтверждается данными LaMori J. и соавт., показавшими, что двухдозовый режим вакцинации для профилактики гепатита В повышает приверженность пациентов более чем в 2 раза по сравнению с трёхдозовым режимом [99]. Данные результаты имеют практическое значение и смещают акцент с биохимических свойств вакцины на организационно-психологические условия её введения. Создание доверительной, спокойной обстановки в прививочных кабинетах может быть не просто элементом медицинского этикета, а важным условием обеспечения максимальной иммуногенности процедуры вакцинации.

2.3.3.3 Взаимосвязь уровня ситуативной тревожности и поствакцинального иммунного ответа

Одним из наиболее актуальных направлений современных эпидемиологических исследований является изучение влияния психоэмоциональных факторов на биологические исходы профилактических вмешательств [12].

Иммуногенность вакцины «Гам-VLP-мультивак» продемонстрирована ранее, результатами 1 фазы РКИ, при этом, на 21 сутки однократного введения вакцины нарастание титров IgG отмечалось у 100 % добровольцев, а сероконверсия составляла 86 % [38]. Прирост уровня специфических IgG в III фазе РКИ после однократной вакцинации в зависимости от уровня ситуативной тревожности представлен на рисунке 13. Показано, что максимальный прирост антител наблюдался у добровольцев с низким уровнем ситуативной тревожности, тогда как

при умеренной тревожности прирост также был, но ниже. В группе с высоким уровнем тревожности значимого увеличения уровня антител не было.

При интепретации результатов необходимо было отличить эффект наличия исходного титра антител, т.н. «эффекта потолка» от эффекта уровня ситуативной тревожности. При анализе распределения исходных титров по группам тревожности не выявлено статистически значимых различий. Это означает, что эффект «потолока» с равной вероятностью затрагивает все группы, и его наличие не отменяет различий между ними. Необходимо отметить, что наличие высоких исходных титров у части добровольцев - это отражение реальной эпидемиологической ситуации в постпандемический период. Это позволило оценить влияние психоэмоциональных факторов именно в условиях, максимально приближенных к реальной практике вакцинации, где у прививаемых часто уже есть фоновый иммунитет.

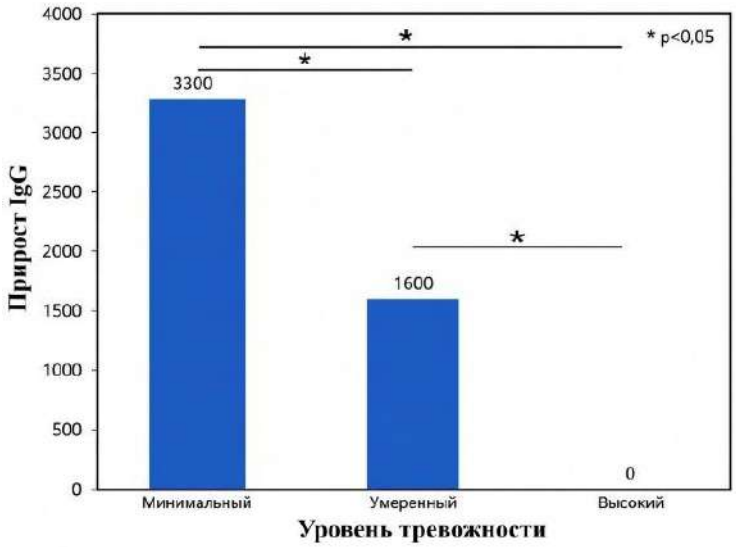

Рисунок 13 – Различия в уровне прироста специфических IgG в зависимости от уровня ситуативной тревожности. По оси абсцисс - уровень ситуативной тревожности: низкий - ≤30 баллов (n=187), умеренный - 31-44 балла (n=48), высокий - ≥45 баллов (n=13). По оси ординат – прирост антител

Проведенный анализ подтвердил модулирующую роль ситуативной тревожности в формировании специфических IgG после иммунизации.

Выявленный факт отсутствия сероконверсии у добровольцев с высоким уровнем ситуативной тревожности и, напротив, четырехкратного роста титра антител при ее низком уровне, согласуется с данными о том, что хронический стресс и тревожные состояния ассоциированы с нарушением регуляции иммунной системы [78; 84; 115; 155].

Таким образом ситуативная тревожность является самостоятельным модифицируемым фактором риска сниженной иммунологической эффективности вакцинации на индивидуальном уровне. Это означает, что даже при одинаковом охвате прививками популяционная защита может быть неравномерной из-за различий в психоэмоциональном статусе прививаемых. Лица с высокой ситуативной тревожностью являются группами риска и требуют отдельной консультативной работы.

2.3.3.4 Факторный анализ для выявления компонентов, влияющих на поствакцинальный иммунный ответ

Для выявления скрытых (латентных) факторов, лежащих в основе многообразия наблюдаемых переменных (показатели тревожности, возраст, иммунологические параметры), и для сокращения размерности данных с целью последующего моделирования был применен метод анализа главных компонент (Факторный анализ). В анализ были включены пять количественных переменных: возраст, исходный титр специфических IgG, уровень личностной тревожности и ситуативной тревожности до и после вакцинации.

Предварительно была проверена адекватность выборки для проведения факторного анализа с помощью двух критериев. Мера выборочной адекватности Кайзера – Мейера – Олкина (KMO), полученное значение составило 0,65, что находится в зоне «удовлетворительной» адекватности (по шкале Кайзера > 0,6), указывая на достаточную долю общей дисперсии, которая может быть объяснена латентными факторами. Критерий сферичности Бартлетта, результат теста был высоко статистически значимым ($p<0,001$), что позволяет отвергнуть нулевую

гипотезу о единичной матрице корреляций и подтверждает наличие значимых взаимосвязей между переменными, необходимых для факторизации.

Извлечение компонент проводилось методом главных компонент. Для определения оптимального числа сохраняемых компонент использовалось правило Кайзера, согласно которому отбираются компоненты с собственным значением, превышающим 1,0. В соответствии с этим правилом были выделены две ведущие компоненты, которые в сумме объясняют 59,7% общей дисперсии исходных данных (таблица 14). Данный уровень объясненной дисперсии считается приемлемым для психосоциальных и биомедицинских исследований, где часть вариабельности всегда обусловлена уникальными, несистематическими факторами.

Таблица 14. Характеристики отобранных компонент

№	*Компоненты*	*Собственные значения*	*Удельный вклад в дисперсию, %*	
			каждой компоненты	накопленный
1	Тревожность	1,911	38,2	38,2
2	Иммуно-возрастной профиль	1,072	21,4	59,7

Для улучшения интерпретируемости и достижения структуры, где каждая переменная имеет высокую нагрузку только на одну компоненту, было применено ортогональное вращение варимакс (*Varimax*). Полученная после вращения матрица факторных нагрузок представлена в таблице 15.

Таблица 15. Матрица факторных нагрузок для показателей, влияющих на иммуногенность вакцинации

Показатель	Компоненты	
	1	2
Ситуативная тревожность до вакцинации	**0,849**	0,010
Личностная тревожность	**0,783**	0,045
Ситуативная тревожность после вакцинации	**0,754**	0,052
Возраст	-0,24	**0,771**
Исходный уровень IgG	0,087	**0,688**

Примечание: Числа в таблице отражают силу корреляции между показателями и компонентами: значения более |0,5| указывают на сильную связь

Факторная нагрузка представляет собой коэффициент корреляции между исходной переменной и латентной компонентой, значения более |0,5| считаются значимыми для интерпретации. Первому компоненту соответствовали высокие значения набранных баллов в тесте Спилберга по личностной тревожности и ситуативной тревожности до и после вакцинации, что позволяет обозначить её как «Компонент тревожность». Второй компонент имел наиболее выраженные корреляции с двумя показателями базового иммунного статуса: возрастом и исходным уровнем IgG, поэтому была интерпретирована как «Компонент иммуно-возрастной профиль». Возможность подобного вербального объяснения компонент свидетельствует о результативности проведенного факторного анализа. Компонент 1 «Тревожность» объединяет показатели ситуативной тревожности до (факторная нагрузка 0,849) и после вакцинации (0,754) и включает параметр личностной тревожности (0,783), то есть отражает психоэмоциональное состояние участников, связанное с реакцией на вакцинацию. Компонент 2 «Иммуно-возрастной профиль» связан с возрастом участников (0,771) и коррелирует с исходным уровнем IgG (0,688), таким образом, характеризует биологические детерминанты иммунного ответа (рисунки 14 и 15).

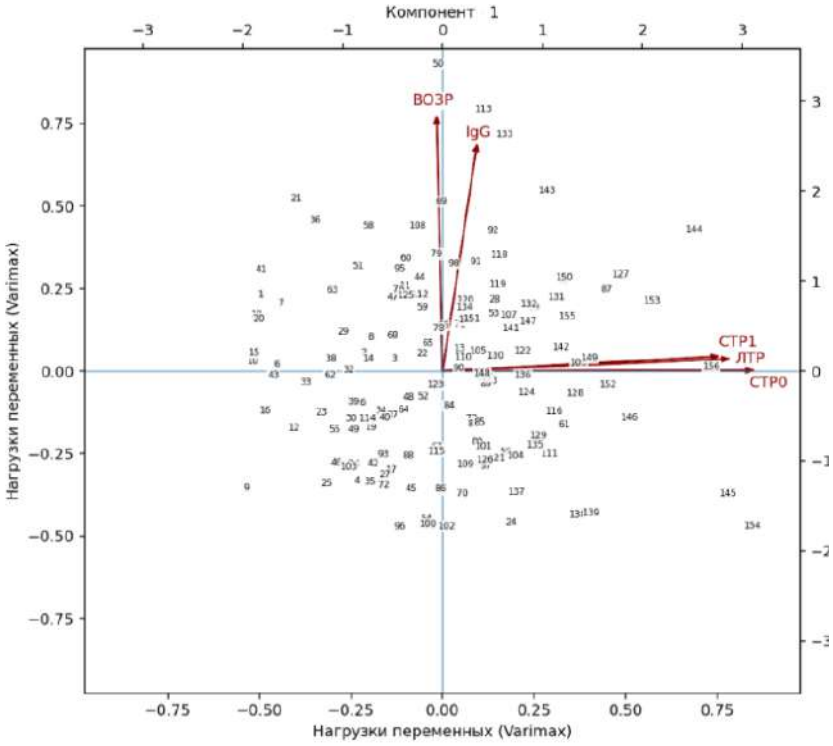

Рисунок 14 – Биплот результатов факторного анализа с вращением варимакс. Красные стрелки представляют исходные переменные (уровень ситуативной тревожности до (СТР0) и после (СТР1) вакцинации, уровень личностной тревожности (ЛТР), возраст (ВОЗР), уровень специфических иммуноглобулинов до вакцинации (IgG)). Направление и длина стрелки отражают её корреляцию (факторную нагрузку) с - Компонентом 1 «Тревожность» (горизонтальная ось) и с - Компонентом 2 «Иммунно-возрастной профиль» (вертикальная ось)

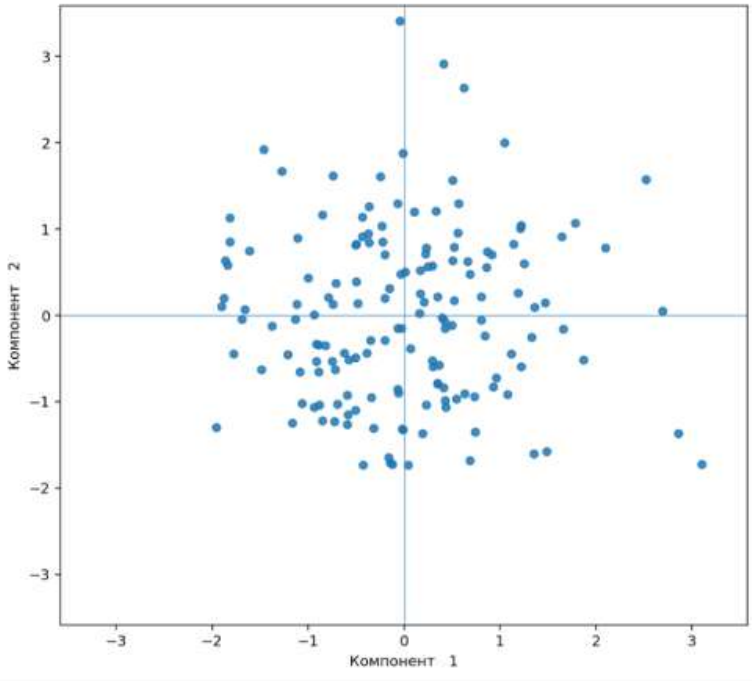

Рисунок 15 – Диаграмма рассеивания факторных наблюдений в пространстве варимакс. Синие точки соответствуют координатам каждого добровольца (n=156) «Тревожность» (горизонтальная ось) и «Иммунно-возрастной профиль» (вертикальная ось)

Для проверки гипотез о влиянии выявленных латентных факторов на эффективность вакцинации был проведен корреляционный анализ (коэффициент Спирмена) между значениями компонентных весов для каждого добровольца и показателями иммунного ответа на однократную вакцинацию и уровнем информированности о вакцинопрофилактике.

Выявлена статистически значимая обратная слабая корреляция между Компонентом 1 «Тревожность» и уровнем информированности (ρ=-0,235, p=0,028) (рисунок 16). Это свидетельствует о том, что более высокий уровень интегральной тревожности ассоциирован с более низким уровнем информированности о вакцинопрофилактике. Также была обнаружена статистически значимая обратная умеренная корреляция между Компонентом 2 «Иммуно-возрастной профиль» и уровнем иммунного ответа (ρ=-0,328, p<0,001) (рисунок 17), то есть между значением второго компонента и титром специфических IgG после вакцинации.

Это означает, что комбинация более старшего возраста и более высокого исходного уровня IgG (характерная для данного компонента) ассоциирована с менее выраженным приростом поствакцинальных антител.

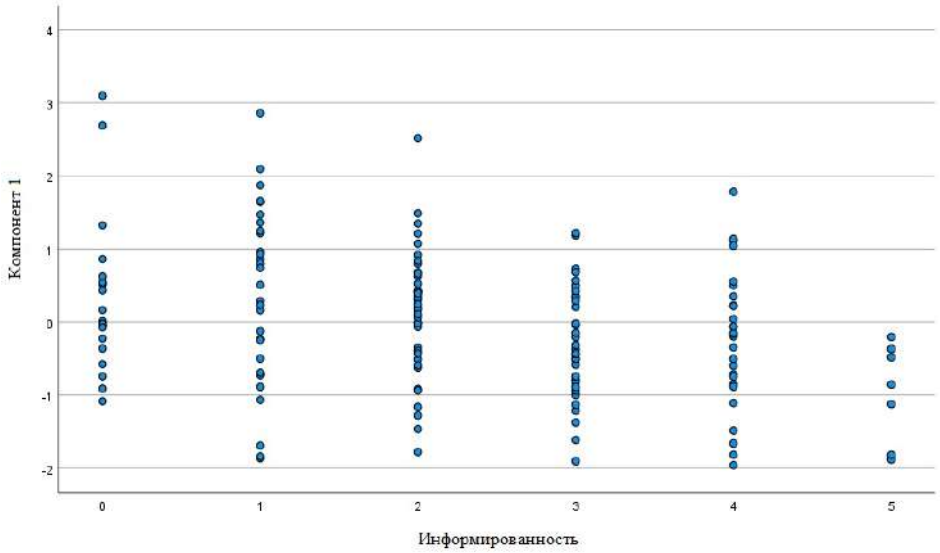

Рисунок 16 – Диаграмма рассеяния значений Компонента 1 «Тревожность» и уровня информированности о вакцинопрофилактике

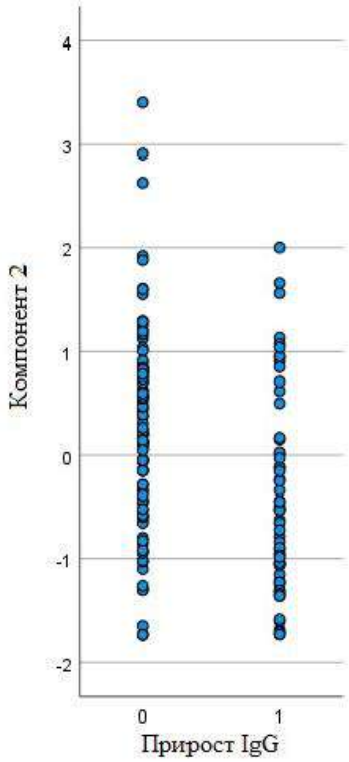

Рисунок 17 – Диаграмма рассеяния распределение значений Компонента 2 «Иммунно-возрастной профиль» в зависимости от наличия прироста IgG

Проведенный факторный анализ позволил решить две основные задачи:

1. Снижение размерности и устранение мультиколлинеарности - вместо пяти взаимосвязанных исходных переменных для дальнейшего анализа были получены две статистически независимые (ортогональные) переменные (компоненты).

2. Смысловая интерпретация скрытых закономерностей - выделенные компоненты имеют четкую содержательную интерпретацию, подтверждающую теоретические предположения о существовании обобщенных психоэмоциональных и иммунобиологических факторов, влияющих на процесс вакцинации.

Таким образом, факторный анализ не только подтвердил гипотезу о комплексном влиянии психоэмоционального статуса (уровня тревожности) и иммуно-возрастных (исходный уровень антител и возраст) характеристик на формирование поствакцинального иммунитета, но и предоставил удобные количественные инструменты для интеграции этих сложных конструктов в последующие прогностические модели.

Оба эти параметра связаны с уровнем выработки антител после вакцинации, в то же время оба этих параметра связанны с уровнем информированности. Это обосновывает необходимость введения инструментов по повышению информированности населения при планировании программ иммунизации, особенно в группах с высокой распространённостью тревожности (например, постпандемийный период).

Таким образом, факторный анализ количественно подтвердил существование двух независимых латентных факторов, определяющих вариабельность ответа: «Тревожность» (объединяющий личностную и ситуативную тревожность до и после вакцинации) и «Иммуно-возрастной профиль» (возраст и исходный уровень титра специфических IgG). Накопленный вклад этих компонент в дисперсию (59,7%) является удовлетворительным для психофизиологических исследований и

указывает, что более половины изменчивости иммунного ответа может объясняться комбинацией психоэмоционального статуса и базовых биологических параметров [78]. Ограниченность объясненной дисперсии подчеркивает сложность и многофакторность изучаемых процессов, на которые также влияют генетические особенности, микробиом и другие, неучтенные в данной работе переменные.

Полученные данные позволили выявить и количественно оценить новую роль информированности. Установленная обратная корреляция между уровнем знаний о вакцинопрофилактике и компонентой «Тревожность» ($\rho = -0{,}235$, $p = 0{,}028$) раскрывает потенциальный механизм влияния просветительских программ не только на поведение, но и на биологическую эффективность вакцинации. Этот результат согласуется с концепцией, согласно которой низкая медицинская грамотность и воздействие дезинформации способствуют росту тревоги и нерешительности [55; 92; 111; 133; 143].

Уровень информированности о вакцинопрофилактике был рассмотрен как управляемая когнитивная переменная, потенциально влияющая на психоэмоциональный статус. Включение информированности в эту модель свидетельствует о том, что дефицит знаний является независимым фактором, способствующим развитию острой стрессовой реакции в момент вакцинации, даже после учета влияния стабильной личностной тревожности. Этот результат позволяет сформулировать цепочку опосредованного влияния, в которой низкий уровень информированности приводит к повышенной ситуативной тревожности в момент вакцинации, потенциально снижающей посвакцинальный иммуный ответ. Таким образом, информированность выступает не просто поведенческим детерминантом приверженности, но и психофизиологическим ресурсом, модулирующим стрессовую реакцию и, как следствие, поствакцинальный иммунный ответ.

2.3.4 Разработка и оценка дискриминантной прогностической модели прогнозирования уровня ситуативной тревожности

Существует ряд концептуальных моделей, описывающих факторы, влияющие на поведенческую приверженность вакцинации. Ярким примером является комплексная модель, представленная в обзоре Dubé и соавт., которая структурирует широкий спектр влияний: от историко-политического контекста и роли СМИ до индивидуального восприятия рисков и доверия к системе здравоохранения [150]. Данный обзор является одним из наиболее часто цитируемых (более 3214 цитирований) исследований причин и факторов нерешительности вакцинации в соответствии с библиометрическим анализом Chaojian Chen и соавт.. 4042 публикаций по данной проблеме [80]. Подобные модели, включая классическую Health Belief Model [121], успешно идентифицируют и качественно описывают основные переменные, определяющие решение человека о вакцинации [73; 109].

Но эти модели носят преимущественно качественный, описательный характер и не обладают формальным количественно-прогностическим аппаратом. Они просто отвечают на вопрос «какие факторы важны», но не позволяют оценить «насколько и каким образом» они влияют на итоговый результат в конкретных условиях, особенно когда речь идет не только о поведенческом решении, но и о биологической эффективности вмешательства.

При этом в области психонейроиммунологии уже продемонстрирована возможность математического моделирования для анализа связи психологических факторов и иммунного ответа. Например, качественная модель на основе дифференциальных уравнений, предложенная Gonzalez Herrero и Kuehn, формализует влияние уровня стресса на динамику системы «иммунитет-инфекция» [98]. Эта модель не только описывает, но и предсказывает переход «от стабильного здоровья к колебательным режимам (периоды болезней) и окончательное «выгорание» иммунной системы при экстремальном стрессе через механизм седло-узловой бифуркации (SNIC)». Это исследование показывает, что сложное

взаимодействие психического состояния и биологических процессов может быть подвергнуто строгому математическому анализу с прогностической целью.

Учитывая выявленную значимую связь между высоким уровнем ситуативной тревожности и сниженным иммунным ответом, была поставлена задача – разработать инструмент для доклинического скрининга. Целью такого скрининга является заблаговременное (до вакцинации) выявление лиц с высоким риском развития выраженной ситуативной тревожности в контексте иммунизации. Для решения этой задачи был выбран линейный дискриминантный анализ - метод, оптимальный для построения классификационных моделей на основе количественных предикторов, когда зависимая переменная является категориальной (в данном случае – три уровня ситуативной тревожности: низкий, умеренный, высокий).

В качестве независимых переменных (предикторов) в модель были включены три легко измеряемых на этапе скрининга параметра: возраст (полных лет), уровень информированности о вакцинации (баллы) и уровень личностной тревожности (баллы по Спилбергеру – Ханину). Использовался метод принудительного включения всех переменных. В результате анализа были получены две стандартизированные канонические дискриминантные функции:

$$F1 = -3{,}682 - 0{,}1 \times X_{\text{ИНФ}} - 0{,}007 \times X_{\text{ВОЗ}} + 0{,}1 \times X_{\text{ЛТ}}; \quad (1)$$

$$F2 = -2{,}730 - 0{,}173 \times X_{\text{ИНФ}} + 0{,}091 \times X_{\text{ВОЗ}} - 0{,}007 \times X_{\text{ЛТ}}; \quad (2)$$

где $F1$ – значение дискриминантной функции 1;

$F2$ – значение дискриминантной функции 2;

$X_{\text{ИНФ}}$ – степень информированности о вакцинации (баллы);

$X_{\text{ВОЗ}}$ – возраст (полных лет);

$X_{\text{ЛТ}}$ – уровень личностной тревожности (баллы).

Статистическая значимость модели в целом и отдельных функций оценивалась по критерию Уилкса. Функция F1 была высоко статистически значима (λ Уилкса = 0,781, p <0,001) и объясняла 97,9% дисперсии зависимой переменной.

Анализ стандартизированных коэффициентов показал, что наибольший вклад в эту функцию вносят личностная тревожность (положительный вклад) и уровень информированности (отрицательный вклад). Функция F2 не достигла статистической значимости (p = 0,777) и объясняла лишь 2,1% дисперсии, поэтому для классификации использовалась преимущественно F1.

Точность модели оценивалась по доле верно классифицированных случаев в исходной выборке. Чувствительность модели для прогнозирования тревожности составила 63,9%;

Для наглядной визуализации работы классификатора и удобства его практического использования была построена территориальная карта (территориальная диаграмма) (рисунок 13). На карте в координатном пространстве двух дискриминантных функций (F1 по оси X, F2 по оси Y) обозначены области (территории), соответствующие каждому из трёх уровней ситуативной тревожности.

Алгоритм использования территориальной карты следующий. На этапе скрининга у добровольца измеряются три показателя: возраст, балл информированности и балл личностной тревожности. По уравнениям (1) и (2) рассчитываются значения дискриминантных функций F1 и F2. Далее на территориальной карте находится точка с координатами (F1; F2). Прогнозируемый уровень ситуативной тревожности определяется по территории, в которую попадает данная точка. При ее нахождении в левом секторе, делается предположение о низком уровне ситуативной тревожности, в правом секторе – об умеренном уровне ситуативной тревожности, в нижнем секторе – о высоком уровне ситуативной тревожности.

Полученные результаты показали, что уровень ситуативной тревожности, развивающейся в ответ на вакцинацию, не является случайным. Он, может быть, с определенной точностью предсказан на основании комбинации стабильных (личностная тревожность, возраст) и модифицируемых (уровень информированности) характеристик индивида. Разработанный алгоритм, визуализированный в виде территориальной карты, представляет собой прототип

скринингового инструмента. Умеренные показатели чувствительности для умеренного и высокого уровня тревожности указывают на необходимость дальнейшего совершенствования модели. Перспективным представляется включение дополнительных предикторов (например, предыдущего негативного медицинского опыта) и использование более сложных методов машинного обучения.

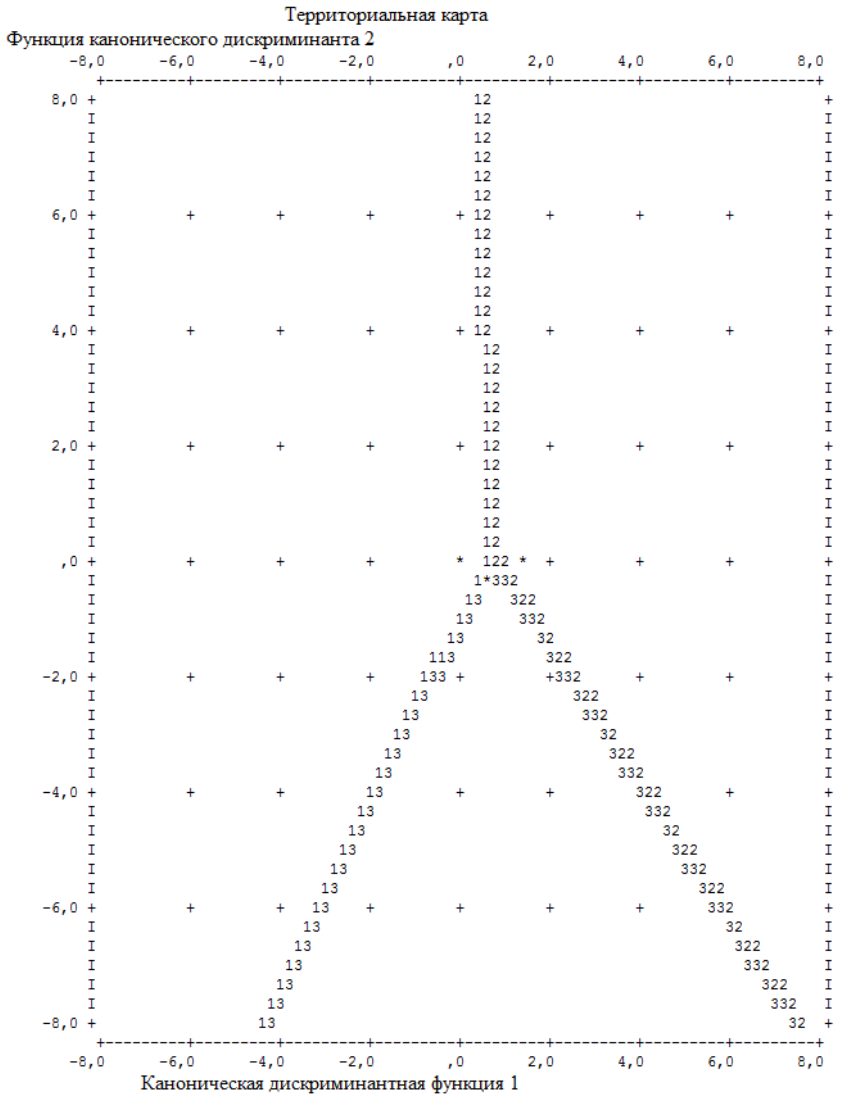

Рисунок 18 – Диаграмма рассеяния распределение значений Компонента 2 «Иммунно-возрастной профиль» в зависимости от наличия прироста IgG Территориальная карта для прогнозирования вероятности отнесения добровольцев к группам с разным уровнем тревожности

Примечание – Расчёт значения дискриминантной функции (в тексте) определяет координаты точки (F1; F2). Левый сектор указывает низкий уровень ситуативной тревожности, правый сектор – умеренный уровень ситуативной тревожности, нижний сектор – высокий уровень ситуативной тревожности

Для оценки практической значимости разработанной модели важно понимать принципиальные ограничения прогнозирования психоэмоциональных феноменов. Ситуативная тревожность формируется под влиянием множества факторов: предыдущий медицинский опыт, информационный фон, физиологическое состояние в данный момент, настроение, усталость, время суток и т.д. Ни одна модель не способна учесть их все — это принципиальное ограничение, связанное с самой природой объекта. В этом контексте точность точность 63,9%. — это реалистичный и практически полезный результат для скринингового инструмента первого этапа.

Таким образом, создан первый количественный инструмент для довакцинального скрининга лиц с высоким риском стрессовой реакции (ситуативной тревожность), что позволяет перейти от средних популяционных показателей к персонализированной оценке риска сниженного иммунного ответа и выявлять группу риска. Это позволит проводить консультативную работу не со всем потоком, а только с группой риска. Повышение информированности «поднимает» пациента из зоны высокой ситуативной тревожности (временного стресса) в зону низкой либо умеренной ситуативной тревожности.

2.3.5 Валидация разработанного алгоритма прогнозирования ситуативной тревожности на данных III фазы клинического исследования вакцины с интраназальным способом введения

Для оценки прогностической ценности разработанной дискриминантной модели (внешней валидации) была использована независимая выборка добровольцев из клинического исследования III фазы вакцины для профилактики COVID-19 с интраназальным способом введения.

Была сформирована независимая выборка из 40 добровольцев мужского и женского пола в возрасте от 18 до 55 лет, здоровых и соответствующих критериям включения (Приложение Д).

Распределение по полу и возрастным группам представлено на рисунке 19.

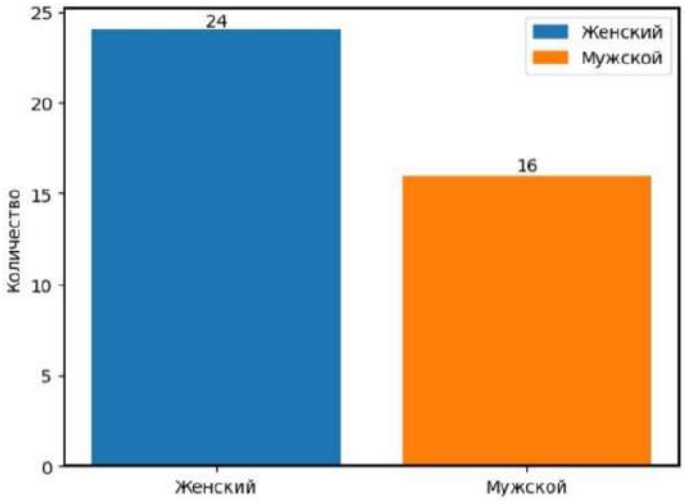

Рисунок 19 – Распределение по полу добровольцев 3 фазы РКИ вакцины «ГАМ-VLP-мультивак-н», n=40

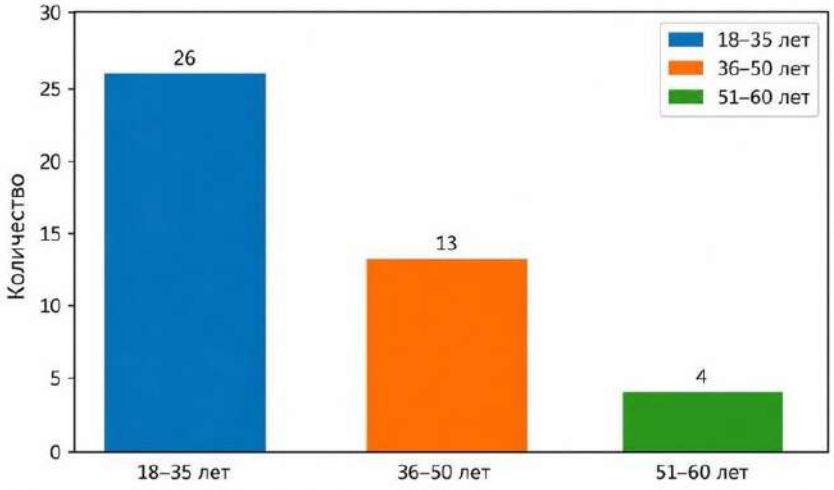

Рисунок 20 – Распределение по возрастным группам добровольцев 3 фазы РКИ вакцины «ГАМ-VLP-мультивак-н», n=40

В соответствии с алгоритмом, описанным в разделе 3.4, для каждого добровольца новой выборки на основании индивидуальных значений возраста, уровня информированности и личностной тревожности были рассчитаны значения дискриминантных функций F1 и F2 по уравнениям (1) и (2).

На основе координат (F1; F2) и территориальной карты (рисунок 18) для каждого участника был определен прогнозируемый уровень ситуативной тревожности (низкий, умеренный, высокий). Поскольку исследование остается слепым, распределение по группам «Вакцина» и «Плацебо» не учитывалось, что не влияет на оценку классификационных свойств модели, так как предикторы измерялись до вакцинации.

Прогностическая эффективность модели оценивалась путем сопоставления прогнозируемых уровней тревожности с фактическими значениями ситуативной тревожности, зафиксированными у добровольцев в ходе исследования (таблица 15). Рассчитывались следующие показатели - общая доля верно классифицированных случаев, чувствительность и специфичность для каждого уровня тревожности.

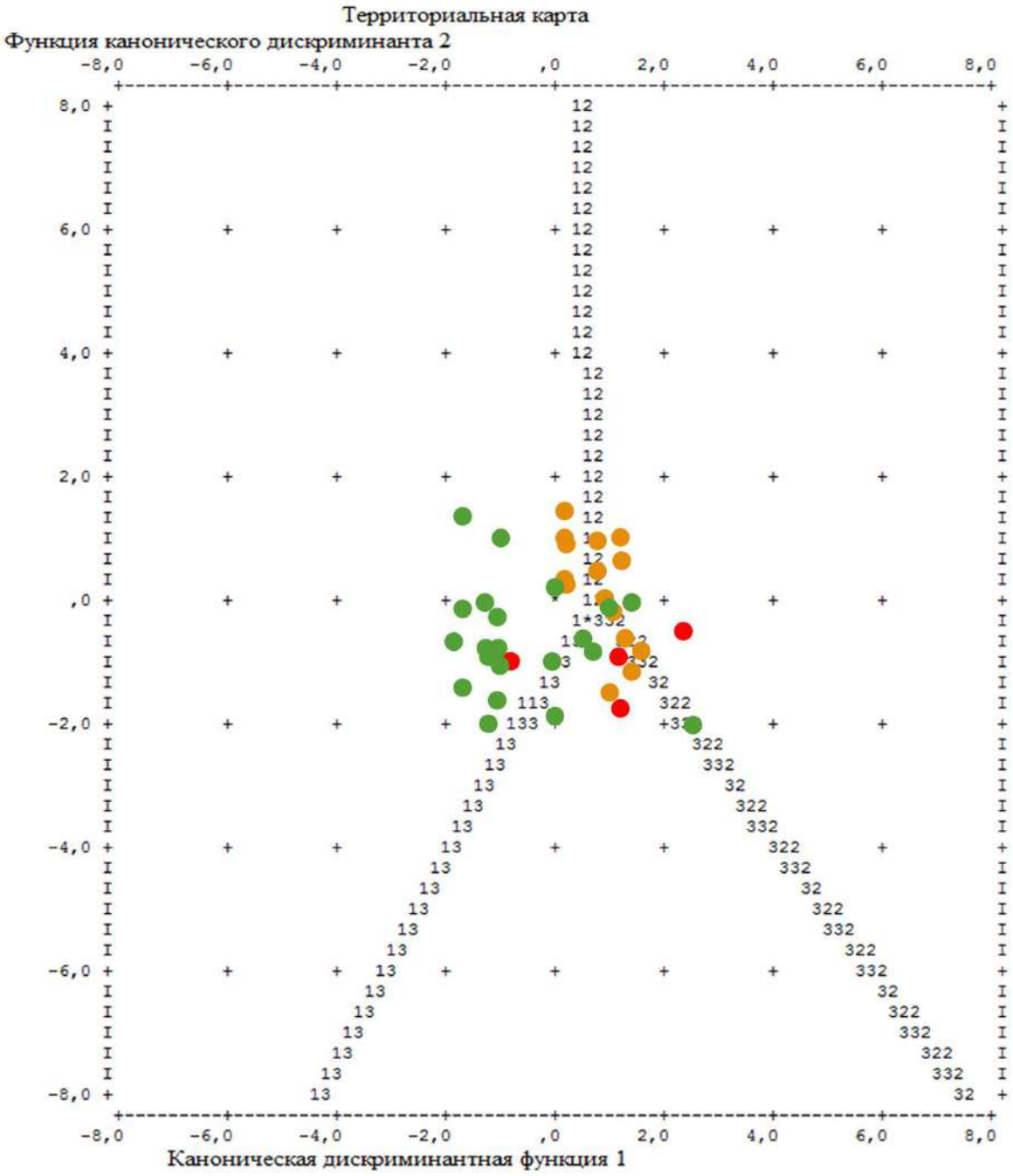

Рисунок 21 – Распределение добровольцев независимой выборки (n=40) на территориальной карте прогнозирования уровня ситуативной тревожности. Цвет точки соответствует фактическому уровню ситуативной тревожности: зеленый - низкий, оранжевый - умеренный, красный - высокий. Сектора карты соответствуют прогнозируемому уровню тревожности: левый – низкий, правый – умеренный, нижний – высокий

Таблица 16. Результаты классификации уровней ситуативной тревожности на выборке данных III фазы клинического исследования вакцины с интраназальным способом введения (n=40)

Фактический уровень	Прогнозируемый уровень			Всего фактических
	Низкий	Умеренный	Высокий	
Низкий (зеленый)	**15** (a)	3 (d)	3 (g)	21 (j)
Умеренный (оранжевый)	5 (b)	**8** (e)	2 (h)	15 (k)
Высокий (красный)	1 (c)	1 (f)	**3** (i)	5 (l)

Примечание: жирным шрифтом выделены верно классифицированные случаи (диагональ матрицы).

Для удобства расчетов ячейки таблицы 16 были обозначены буквенными индексами: a–i для верных и ошибочных классификаций, j–l для фактических значений по строкам.

Общая доля верно классифицированных случаев определялась как доля правильно классифицированных наблюдений от общего числа добровольцев:

$$\frac{a+e+i}{\mathrm{j}+\mathrm{k}+\mathrm{l}} * 100\% = \frac{26}{41} * 100\% = 63{,}4\ \%$$

Чувствительность для каждого уровня ситуативной тревожности рассчитывалась как доля верно классифицированных случаев среди всех добровольцев с данным фактическим уровнем тревожности.

Для низкого уровня ситуативной тревожности:

$$\frac{\mathrm{a}}{\mathrm{a}+\mathrm{d}+\mathrm{g}} * 100\% = \frac{15}{21} * 100\% = 71{,}4\ \%$$

Для умеренного уровня ситуативной тревожности:

$$\frac{\mathrm{e}}{\mathrm{b}+\mathrm{e}+\mathrm{h}} * 100\% = \frac{8}{15} * 100\% = 53{,}3\ \%$$

Для высокого уровня ситуативной тревожности:

$$\frac{\mathrm{i}}{\mathrm{c}+\mathrm{f}+\mathrm{i}} * 100\% = \frac{3}{5} * 100\% = 60\ \%$$

Специфичность для каждого уровня ситуативной тревожности оценивалась, как способность модели правильно идентифицировать добровольцев, не принадлежащих к данному уровню ситуативной тревожности.

Для низкого уровня ситуативной тревожности:

$$\frac{(k+l)-(\mathrm{b}+\mathrm{c})}{\mathrm{k}+\mathrm{l}} * 100\% = \frac{13}{19} * 100\% = 68{,}4\ \%$$

Для умеренного уровня ситуативной тревожности:

$$\frac{(j+l)-(\mathrm{d}+\mathrm{f})}{(j+l)} * 100\% = \frac{21}{25} * 100\% = 84\ \%$$

Для высокого уровня ситуативной тревожности:

$$\frac{(j+k)-(\mathrm{g}+\mathrm{h})}{(j+k)} * 100\% = \frac{31}{36} * 100\% = 86{,}1\ \%$$

Полученные результаты подтвердили сохранение прогностической способности модели на независимой выборке.

В исследуемой популяции здоровых взрослых добровольцев высокая ситуативная тревожность - редкое событие. Это реальность распределения признака в популяции добровольцев III фазы клинических исследований. Это ограничение, которое мы признаем в диссертации - группа высокой тревожности в исследуемой популяции малочисленна. Именно поэтому основные выводы о работе модели мы делаем на группе низкой тревожности, где n=21 и ДИ уже [48–88%], что более информативно и данные статистически стабильны.

Наилучшие показатели чувствительности достигнуты для **низкого уровня ситуативной тревожности (71,4%),** что позволяет рассматривать разработанную

модель как эффективный инструмент первичного скрининга для выявления лиц, не нуждающихся в дополнительном психологическом сопровождении перед вакцинацией. Высокие значения специфичности для умеренного (84,0%) и высокого (86,1%) уровней указывают на надежность модели при идентификации лиц, не принадлежащих к данным группам. Общая точность модели составила 63,4%, что подтверждает ее устойчивость и возможность применения для скрининга ситуативной тревожности перед вакцинацией независимо от способа введения вакцины. Основные выявленные предикторы (возраст, личностная тревожность, информированность) сохраняют свою значимость при смене исследуемой выборки.

Таким образом, разработанная модель, подтвердившая свою прогностическую ценность на независимой выборке, закладывает основу для реализации персонализированного подхода к вакцинопрофилактике. Учитывая доказанное в диссертации влияние ситуативной тревожности на силу иммунного ответа, модель может позволить уже на довакцинальном этапе идентифицировать лиц с риском сниженной эффективности иммунизации.

Адресное психологическое сопровождение для данной категории, ориентированное на повышение уровня информированности как единственного модифицируемого предиктора модели, открывает возможность целенаправленно повышать эффективность вакцинации за счет коррекции психологического статуса вакцинируемых.

Настоящее исследование предлагает принципиально новый подход, развивающий эту логику, но в контексте вакцинопрофилактики. Впервые для анализа детерминант эффективности вакцинопрофилактики, объединяющих поведенческую приверженность и биологический ответ, нами разработана и апробирована математическая модель. В отличие от существующих концептуальных схем, наша модель формализует взаимосвязи между выявленными переменными (ситуативная тревожность, информированность, социально-демографические параметры) и целевыми показателями (уровень антител, решение о вакцинации) и позволяет количественно оценить вклад каждого фактора в

вариабельность иммунного ответа и поведенческой установки. **И самое главное, обладает прогностическим потенциалом, что было продемонстрировано на примере дискриминантной модели для прогнозирования уровня ситуативной тревожности.** Полученные при валидации модели данные имеют значение для понимания роли информированности как модифицируемого фактора, влияющего на уровень ситуативной тревожности и, опосредованно, на эффективность вакцинации. Связь между возрастом, личностной тревожностью, уровнем информированности и ситуативной тревожностью воспроизводится на независимой выборке, несмотря на изменение способа введения вакцины (интраназальный вместо внутримышечного). То есть, психологические факторы играют универсальную роль в формировании реакции на вакцинацию, независимо от фармакокинетических особенностей препарата. Наиболее высокая чувствительность модели для низкого уровня ситуативной тревожности (71,4%) имеет прямое практическое значение. Именно эта группа представляет наибольший интерес с точки зрения прогнозирования высокого иммунного ответа, поскольку, согласно основным результатам диссертации, низкая ситуативная тревожность ассоциирована с более эффективным формированием поствакцинального иммунитета. Способность модели надежно идентифицировать лиц с низким уровнем ситуативной тревожности позволяет уже на этапе скрининга формировать группу с прогнозируемой высокой эффективностью вакцинации. При этом более умеренные показатели чувствительности для умеренного (53,3%) и высокого (60,0%) уровней ситуативной тревожности при одновременно высокой специфичности (84,0% и 86,1%, соответственно) указывают на то, что если модель относит добровольца к группам умеренной или высокой тревожности, этот прогноз является достаточно надежным (мало ложноположительных результатов). Однако модель пропускает часть таких лиц (ложноотрицательные результаты), ошибочно классифицируя их как имеющих более низкий уровень тревожности. Это подчеркивает необходимость дальнейшего совершенствования модели, возможно, за счет включения дополнительных предикторов, таких как предыдущий негативный медицинский опыт или индивидуальные копинг-стратегии.

Поскольку уровень информированности является одним из трех предикторов модели и, в отличие от возраста и личностной тревожности, представляет собой модифицируемый фактор, полученные результаты открывают перспективу для практических вмешательств. Добровольцы, у которых модель прогнозирует умеренный или высокий уровень ситуативной тревожности и, следовательно, риск сниженного иммунного ответа, могут быть идентифицированы на довакцинальном этапе. Именно в этой группе целенаправленное повышение информированности о вакцинации, механизмах формирования иммунитета и безопасности препаратов может выступать в качестве инструмента снижения тревожности и, как следствие, повышения эффективности вакцинации.

Таким образом, представленная разработанная модель развивает существующие концепции и совершает переход от описания факторов к построению его первой математической модели, позволяющей не только понимать, но и предсказывать и оптимизировать исход вакцинации на индивидуальном и групповом уровнях. Прогностическая модель эффективна при смене способа введения вакцины (инъекционный на интраназальный), что свидетельствует об универсальности выявленных психосоциальных детерминант. Это позволяет рекомендовать модель для использования в различных эпидемиологических условиях и при разных вакцинных платформах.

2.3.6 Влияние социальных и когнитивных характеристик на уровень тревожности и их взаимосвязь с иммунным ответом

Психоэмоциональное состояние человека тесно связано с его социальным положением, жизненными обстоятельствами и уровнем образования. Наличие поддержки в семье, опыт родительства или уровень образования могут влиять на то, как человек воспринимает процедуру вакцинации, насколько он доверяет медицине и насколько выраженной будет его стрессовая реакция. Поэтому представляло интерес оценить влияние социально-демографических (семейное положение, наличие и количество детей) и когнитивных факторов (уровень

образования) на уровень тревожности перед вакцинацией, который может *опосредованно* влиять на эффективность иммунизации. Для проверки данной гипотезы был применен корреляционный анализ (ρ-Спирмена).

Анализ парных корреляций между социально-демографическими переменными и показателями тревожности (STAI) выявил ряд статистически значимых зависимостей.

Роль социальной поддержки. Установлена устойчивая обратная корреляционная связь между наличием постоянного партнера (брак или устойчивые долгосрочные незарегистрированные отношениях) и уровнем тревожности. Данная связь была значима как для личностной тревожности (ρ= 0,289; p 0,001) (рисунок 22), которая отражает устойчивую индивидуальную склонность к тревожным реакциям, так и для ситуативной тревожности, которую оценивали непосредственно перед процедурой вакцинации (ρ=-0,128; p=0,022) (рисунок 23).

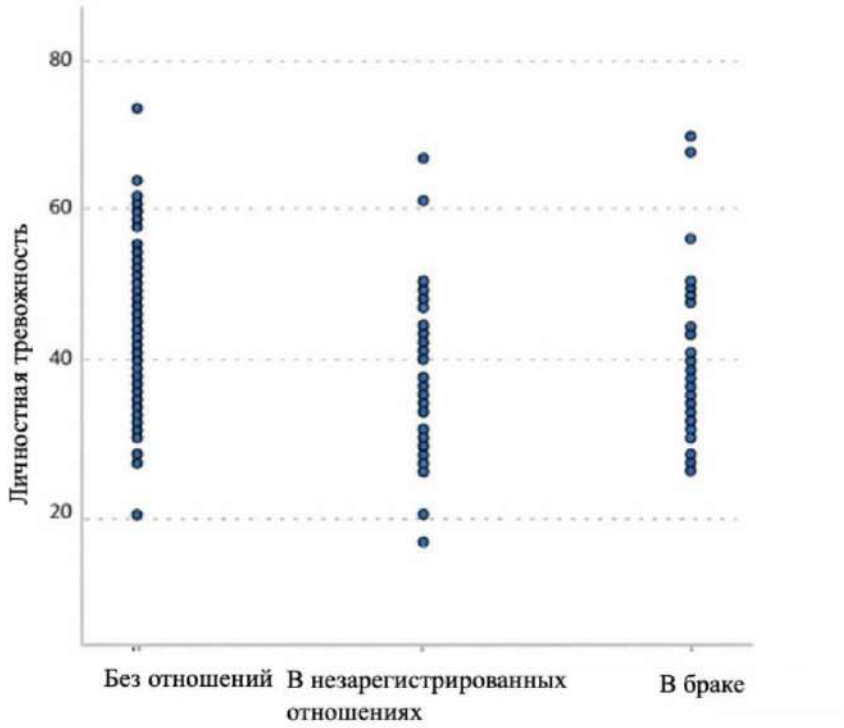

Рисунок 22 – Распределение значений уровня личностной тревожности в зависимости от социального статуса отношений

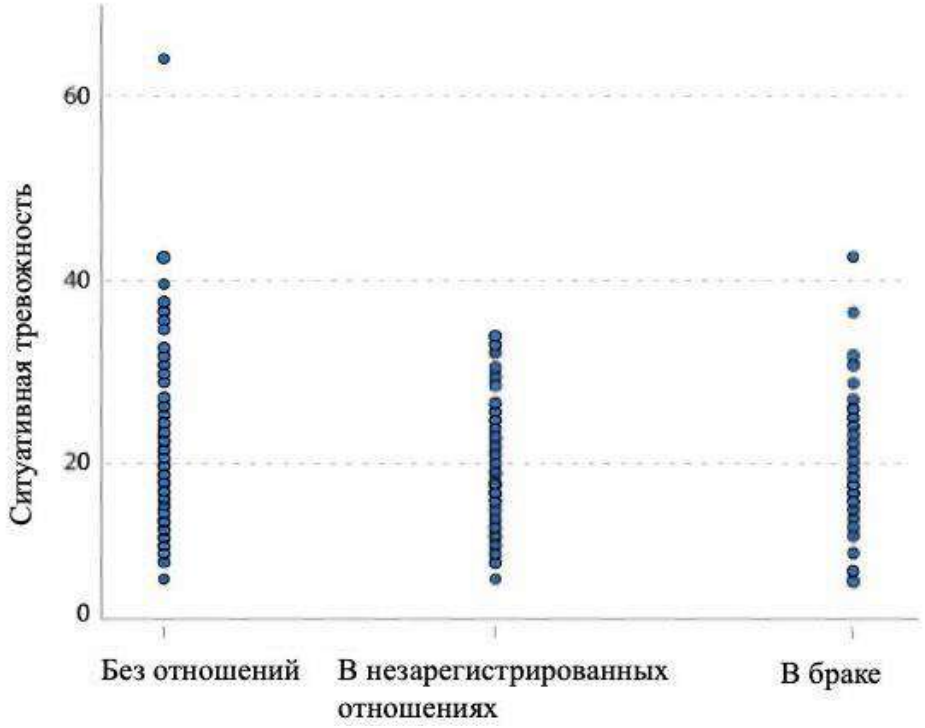

Рисунок 23 – Распределение значений уровня ситуативной тревожности в зависимости от социального статуса отношений

Выявленная взаимосвязь соответствует теоретическим представлениям о социальной поддержке как факторе, смягчающем стрессовую реакцию. Наличие стабильных, доверительных социальных связей выполняет протективную функцию, снижая субъективную оценку угрозы, повышает чувство контроля и предоставляет психологические ресурсы, чтобы справиться со стрессором (в данном случае, с инвазивной медицинской процедурой). Таким образом, социальная поддержка выступает в роли значимого фактора психоэмоционального фона, способного влиять на стрессовую реакцию в момент вакцинации.

Влияние уровня образования. Статистический анализ выявил обратную корреляцию между уровнем образования участников и показателем ситуативной тревожности перед вакцинацией (ρ=-0,112; p=0,046) (рисунок 24).

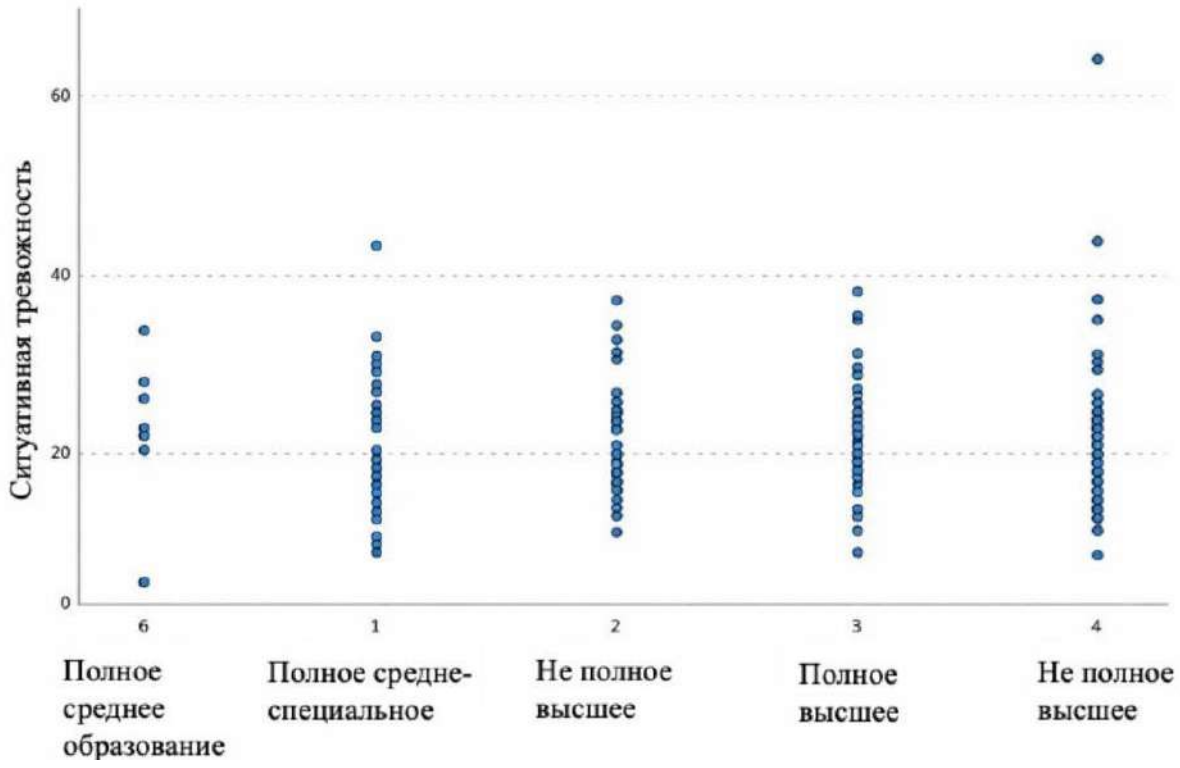

Рисунок 24 – Распределение значений уровня ситуативной тревожности в зависимости от образования

Выявленная корреляция имеет слабую силу, но ее статистическая значимость указывает на устойчивую тенденцию. Вероятно, это связано с тем, что уровень образования служит косвенным показателем более общей характеристики, такой как медицинская грамотность. Считается, что более образованные люди обладают лучшими когнитивными способностями для поиска, анализа и критического осмысления медицинской информации. Это позволяет им формировать более обоснованную оценку соотношения рисков и пользы вакцинации, уменьшая тем самым неопределенность, которая является основным источником ситуативной тревоги.

Взаимосвязь личностной и ситуативной тревожности. Результаты анализа подтвердили ожидаемую сильную прямую корреляцию между уровнями личностной и ситуативной тревожности ($\rho=0,550$; $p<0,001$) (рисунок 25).

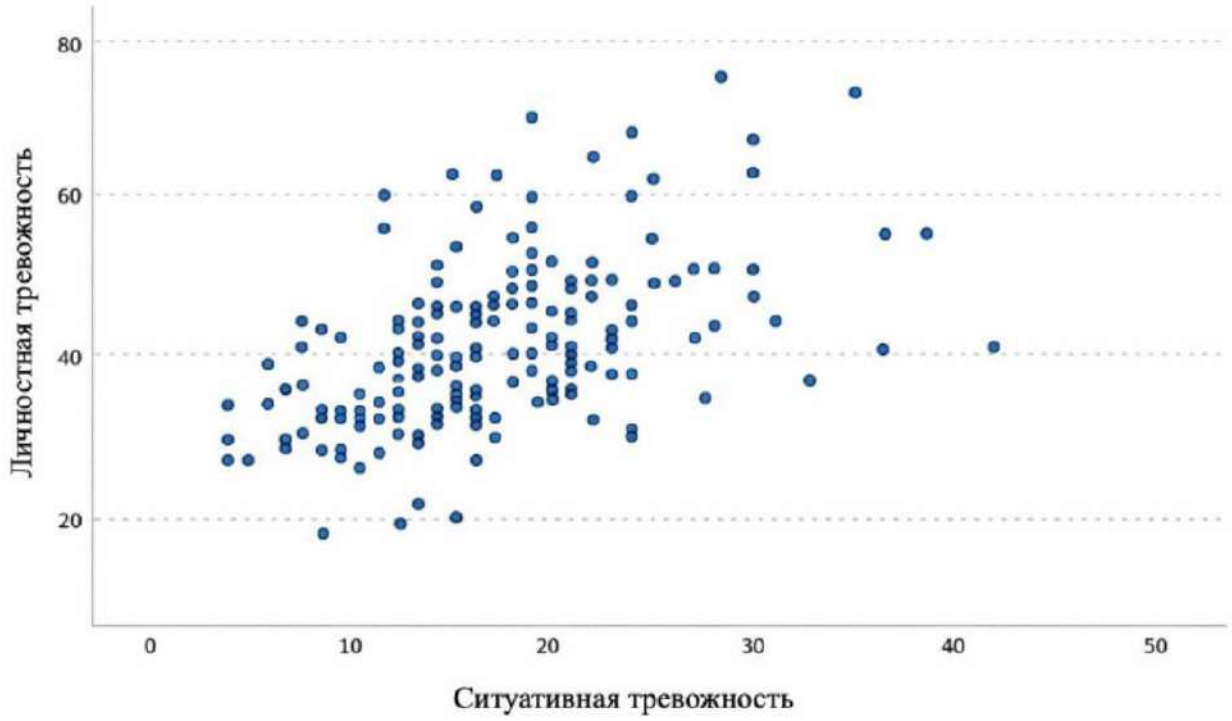

Рисунок 25 – Диаграмма рассеяния значений ситуативной и личностной тревожности

Это подтверждает валидность применения психодиагностического тестирования в условиях нашего исследования. Индивиды, для которых высокая тревожность является устойчивой личностной чертой, в значимо большей степени склонны испытывать интенсивный острый стресс в конкретных ситуациях, воспринимаемых как угрожающие, к числу которых относится вакцинация.

Выявлены устойчивые связи, указывающие на то, что одинокие лица (не имеющие постоянного партнера) и лица с низким уровнем образования представляют группы повышенного риска в отношении развития выраженной ситуативной тревожности перед вакцинацией. Научную основу для адресного подхода при организации иммунизации могут формировать также выявленные достоверные связи, указывающие на то, что одинокие лица (не состоящие в браке и не имеющие постоянного партнера) и лица с низким уровнем образования представляют группы повышенного риска в отношении развития выраженной

ситуативной тревожности перед вакцинацией. Показано, что учет и коррекция социальных факторов являются неотъемлемой частью стратегии повышения эффективности вакцинопрофилактики на популяционном уровне. Помимо прямого влияния стресса и информированности на иммуногенность, анализ фоновых факторов может позволить идентифицировать потенциальные группы риска и мишени для управляемых вмешательств.

Таким образом, одинокие лица и лица с низким уровнем образования составляют эпидемиологическую группу повышенного риска развития высокой ситуативной тревожности перед вакцинацией. Эти маркеры могут использоваться для выявления группы риска для последующей консультативной работы, что повысит эффективность массовой иммунизации.

2.3.7 Результаты исследования влияния информационного видеоролика о вакцинопрофилактике на информированность и приверженность вакцинации школьников

В исследовании приняли участие 170 человек. Возраст участников от 13 до 17 лет (15±2). По полу распределение составило 30% юношей и 70% девушек. (рисунок 26 и 27).

Размер выборки для психометрического тестирования и анкетирования для школьников определялся рамками интервенционного исследования в организованных коллективах (доступная совокупность учащихся 7–11 классов). Достигнутый объём выборки позволил выявить статистически значимые эффекты ($p<0,001$ для основных сравнений), причём значимость сохранялась и при стратификации выборки на подгруппы, что post-hoc свидетельствует о достаточной статистической мощности исследования.

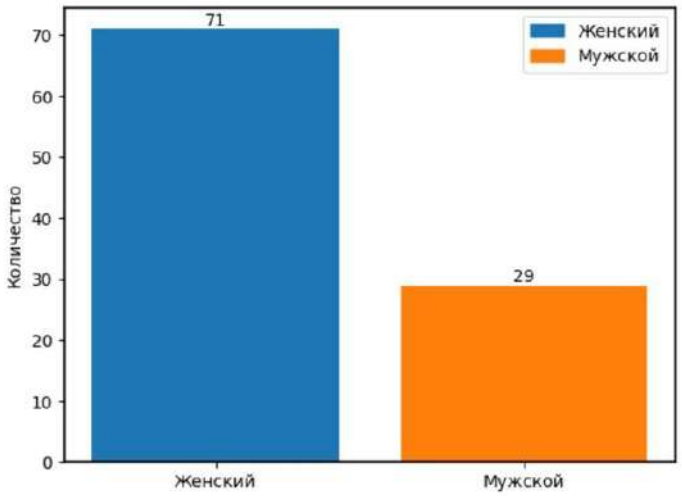

Рисунок 26 – Распределение по полу школьников, заполнивших анкетные бланки полностью и корректно в интервенционном исследовании, n=170.

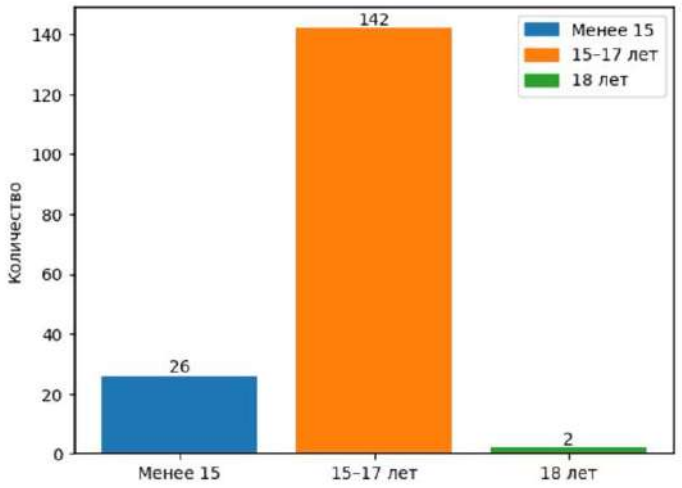

Рисунок 27 - Распределение по возрастным группам школьников, заполнивших анкетные бланки полностью и корректно в интервенционном исследовании, n=170

2.3.7.1 Исходный уровень информированности и приверженности вакцинопрофилактике

Для оценки базового уровня знаний о вакцинопрофилактике использовался интегральный индекс информированности, рассчитанный как сумма правильных ответов на пять дихотомических вопросов анкеты («Да» – 1 балл, «Нет» – 0 баллов). Вопросы были направлены на проверку понимания фундаментальных принципов, лежащих в основе современных программ иммунизации (знание различий между живыми вакцинами и вакцинами, на основе вирусоподобных частиц, осведомленность о существовании Национального календаря профилактических прививок, о понимании феномена коллективного иммунитета и его влиянии на решение вакцинироваться, знание о существовании официального информационного портала «Япривит.ру»). На рисунке 28 представлено общие данные как отвечали школьники до и после просмотра видеоролика.

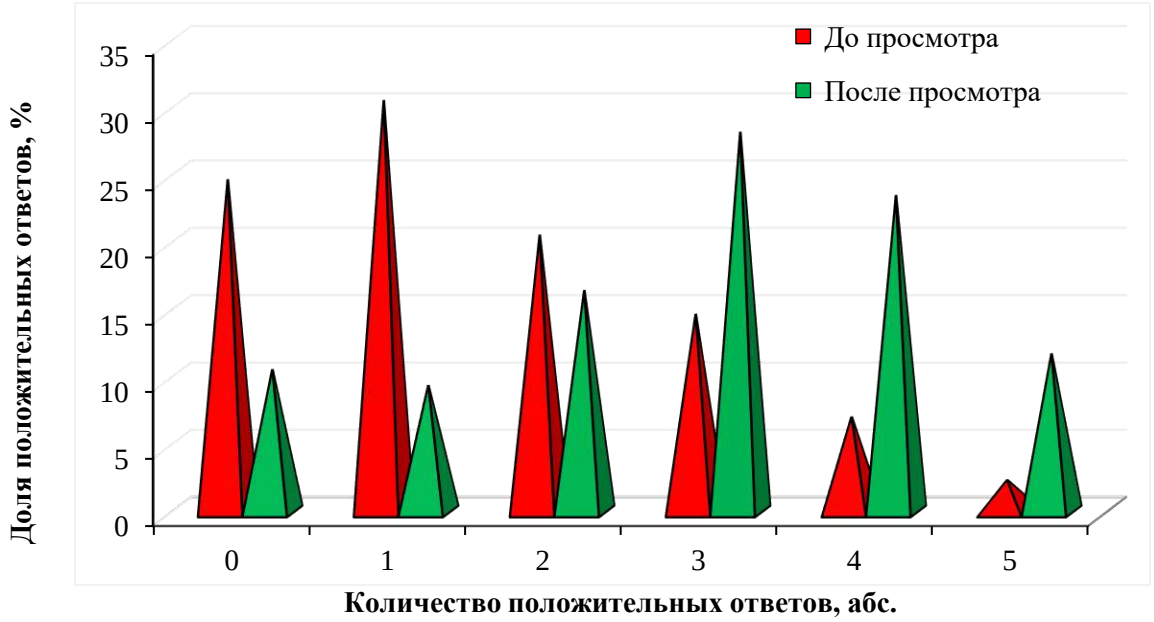

Рисунок 28 – Диаграмма ответов школьников до и после просмотра видеоролика (5 вопросов: нет-0 баллов, да-1 балл).

Рассмотрим результаты более подробно. Первичное анкетирование по данным вопросам выявило неудовлетворительный исходный уровень информированности среди участников исследования (таблица 17).

Таблица 17. Распределение школьников по количеству правильных ответов на пять вопросов об информированности (n=170)

Количество верных ответов (из 5 возможных)	Число школьников, n	Доля, %
0	42	25
1	52	31
2	35	21
3	25	15
4	12	7
5	4	2

Более половины школьников (55%, 94/170) смогли ответить не более чем на один из пяти вопросов анкеты. Это указывает на отсутствие целостного понимания предмета, даже если отдельные факты о вакцинопрофилактике могли быть знакомы. В тоже время, лишь 9% (16/170) респондентов продемонстрировали высокий уровень знаний, дав 4 или 5 правильных ответов, что свидетельствует об исключительности такой осведомленности в изучаемой среде. Полученные данные коррелируют с субъективной оценкой участников, 30,5% (52/170) указали на недостаток доступной и понятной информации по данной теме.

Таким образом, у большинства учащихся базовые знания о вакцинопрофилактике носят фрагментарный или отсутствующий характер, а в таких условиях возрастает риск влияния недостоверных сведений из непроверенных источников.

Анализ исходной поведенческой установки (приверженности) выявил значительную долю школьников с негативным отношением (антипрививочников) к вакцинации (таблица 18). Почти каждый третий участник (27,6%, 47/170) в начале исследования выражал не приверженность вакцинопрофилактике.

Таблица 18. Исходное распределение школьников по уровню приверженности вакцинопрофилактике (n = 170)

Уровень приверженности	*Число школьников, n*	*Доля, %*
Позитивный	123	72,4
Негативный	47	27,6

Примечательно, что все 47 школьников из целевой подгруппы с негативным отношением к вакцинации имели минимальный уровень информированности, они не дали ни одного правильного ответа или 1 верный ответ из 5 возможных.

Данная группа представляет собой целевую аудиторию для информационного вмешательства, так как демонстрирует прямую взаимосвязь между отсутствием знаний и негативной поведенческой установкой.

Изменение установки у этих респондентов является первоочередной задачей и основной метрикой успеха предлагаемого подхода.

Таким образом, в начале исследования была выявлена корреляция между низким уровнем объективных знаний о вакцинопрофилактике (0–1 балл) в 100% случаев и негативной установкой к вакцинации. Это может свидетельствовать о том, что неприверженность у данной подгруппы школьников с высокой вероятностью является прямым следствием дефицита достоверной информации, а не следствием сформированных идеологических или иных глубоких убеждений. Целевая подгруппа из 47 человек (28%) становится объектом для проверки гипотезы о том, что целенаправленное информационное вмешательство, повышающее уровень информированности, способно привести к изменению поведенческой установки.

2.3.7.2 Влияние информационного видеоролика на информированность школьников

После просмотра специально разработанного короткого просветительского видеоролика было проведено повторное анкетирование. Результаты показали высокую эффективность вмешательства в повышении уровня знаний (таблица 19).

Таблица 19. Динамика уровня информированности о вакцинопрофилактике среди школьников (n = 170) до и после просмотра видеоролика

Показатель	*Этапы наблюдения*	
	До	После
Информированность	1 [0,75–2]	3 [2–4]

Статистически значимый рост медианного показателя информированности был зафиксирован у 59,4% респондентов (p<0,001). Наиболее выраженный прирост знаний наблюдался в вопросах, представленных на рисунке 29. На данном рисунке представлено, как изменилась структура правильных ответов после просмотра видеоролика.

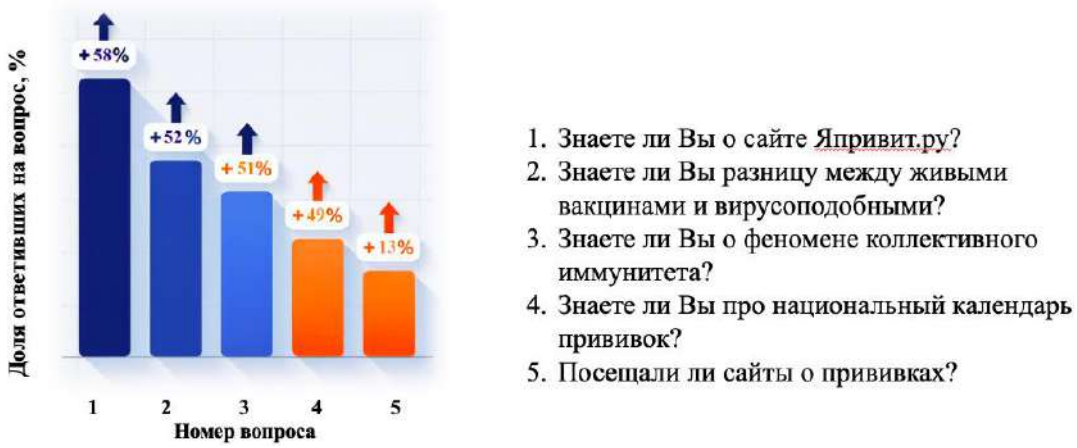

Рисунок 29 – Структура правильных ответов после просмотра ролика

Таким образом, видеоролик подтвердил свою высокую эффективность как инструмент просвещения, существенно сократив выявленный дефицит знаний по основным вопросам вакцинопрофилактики.

Полученные нами данные о высокой эффективности целенаправленного информационного вмешательства среди школьников указывают на критическую важность просвещения на ранних этапах формирования установок к здоровью. Эта проблема сохраняет свою актуальность и на последующих уровнях профессиональной подготовки. Как показало исследование, посвященное оптимизации организационно-методических основ иммунопрофилактики в Российской Федерации, существенные пробелы в фундаментальных знаниях могут сохраняться даже среди будущих медицинских работников – студентов медицинских вузов [41]. В этой работе обоснована необходимость введения в учебные планы дополнительной, специализированной учебной дисциплины, посвященной современным принципам вакцинопрофилактики. Такая систематизация знаний призвана сформировать профессионально грамотную и уверенную позицию у будущих врачей, которые являются ключевыми проводниками и доверенными источниками информации об иммунизации для населения. Как показало исследование среди российских и иностранных студентов медицинского университета, даже у будущих медицинских работников, демонстрирующих в целом высокую общую приверженность вакцинации, сохраняются существенные пробелы в знаниях и неоднозначное отношение к прививкам против конкретных инфекций (коклюш, пневмококковая и менингококковая инфекции), что особенно тревожно на фоне роста заболеваемости данными болезнями в стране [9].

2.3.7.3 Влияние информационного вмешательства на поведенческую установку (приверженность)

Анализ изменения приверженности был сфокусирован на целевой подгруппе изначально негативно настроенных школьников (n = 47), так как изменение установки у уже позитивных респондентов не являлось первоочередной целью вмешательства.

В этой подгруппе был зафиксирован выраженный положительный эффект. После просмотра видеоролика 29,8% (14/47) участников изменили свою установку на позитивную (готовы к вакцинации).

Таким образом, краткое информационное воздействие с помощью адаптированного видеоролика позволило преодолеть скепсис у почти трети изначально не приверженных вакцинопрофилактике подростков.

Качественный анализ полученных результатов выявил важные закономерности. Среди 33 школьников, оставшихся в группе неприверженных, у абсолютного большинства (30 человек, 91%) уровень информированности остался критически низким (0 или 1 балл). В то же время, все 14 школьников, изменивших мнение, продемонстрировали рост уровня информированности.

Это подтверждает гипотезу о том, что изменение установки напрямую связано с повышением информированности. При этом все 14 школьников, изменивших мнение на позитивное, согласились с необходимостью распространения подобных просветительских видеороликов в школах. Более того, 71% (10 из 14) из них прямо указали, что именно просмотр данного ролика повлиял на их решение в отношении вакцинации, что свидетельствует о высокой субъективной значимости и убедительности вмешательства.

В целом по выборке (n = 170), с учётом изначально позитивных респондентов, общая доля школьников, готовых к вакцинации, увеличилась с 72,4% до 80,6% (абсолютный прирост на 8,2%). 50% всех опрошенных прямо указали, что просмотр ролика повлиял на их решение в отношении вакцинации. А 76,4% отметили необходимость демонстрации подобных информационных видеороликов о вакцинопрофилактике в школах. Это подтверждает высокую воспринимаемую эффективность использованного формата повышения информированности.

Целевое краткое информационное вмешательство (информационный мультфильм) в организованных коллективах (школах) способно за короткое время значимо повысить медицинскую грамотность и скорректировать поведенческие установки в отношении вакцинации. Это даёт эпидемиологически значимый

эффект - снижение доли отказов среди подростков, что важно для контроля инфекций, управляемых вакцинацией (грипп, COVID-19, ВПЧ и др.).

2.3.7.4 Прогностическая сила модели

Для количественной оценки взаимосвязи между уровнем знаний и поведенческой установкой был применен бинарный логистический регрессионный анализ. В модель в качестве зависимой переменной (исхода) включалась итоговая приверженность (да/нет), а в качестве предикторов – возраст, пол, уровень стресса и итоговый уровень информированности.

Качество модели было оценено с помощью ROC-анализа (рисунок 23). Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,735±0,042 (95%ДИ: 0,654–0,817). Согласно общепринятой классификации (AUC>0,9 – отличное, >0,8 – хорошее, >0,7 – удовлетворительное), данное значение указывает на удовлетворительную прогностическую способность модели.

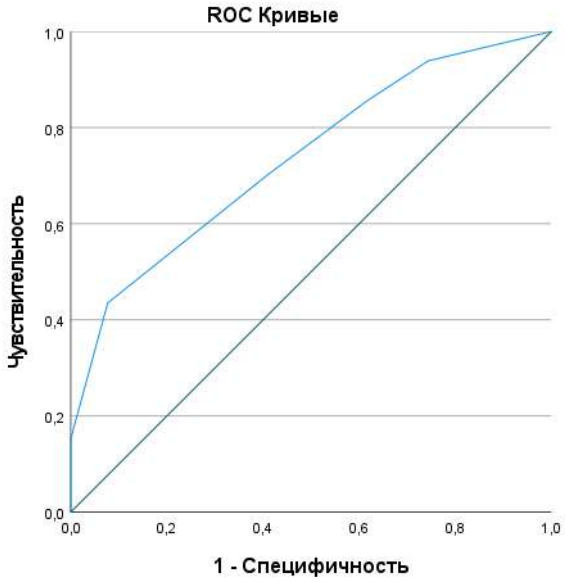

Рисунок 30 – ROC-кривая логистической регрессионной модели для прогнозирования приверженности вакцинопрофилактике на основе уровня информированности.

Было определено оптимальное пороговое значение вероятности для классификации (cut-off=2,5). При данном пороге модель демонстрирует чувствительность 70,2% и специфичность 59%. Это означает, что модель корректно идентифицирует 70,2% школьников, готовых к вакцинации, и верно исключает 59% школьников, не готовых к ней.

2.3.7.5 Роль информированности как предиктора формирования приверженности вакцинации

Предварительный одномерный анализ на этапе отбора переменных показал, что два фактора имеют статистически значимую связь с приверженностью вакцинации: уровень информированности ($p<0,001$) и возраст ($p=0,008$). Такие переменные, как пол, стресс, связанный с учебным процессом и семейный стресс, значимой связи не продемонстрировали ($p>0,05$).

Включение всех предикторов в многомерную логистическую регрессионную модель (метод Enter) позволило оценить их независимый вклад. В итоговой модели только уровень информированности остался статистически значимым независимым предиктором приверженности. Его отношение шансов (OR) составило $Exp(B)=3,359$ ($p<0,001$).

Это означает, что при увеличении уровня информированности на один балл шансы на позитивную установку к вакцинации возрастают более чем в 3,3 раза, при условии, что все остальные факторы в модели остаются постоянными.

Возраст, пол и показатели стресса, значимость которых была утрачена в многомерной модели ($p>0,05$), не являются статистически значимыми независимыми предикторами при одновременном учете уровня информированности. Наблюдаемая в одномерном анализе связь младшего возраста с негативной позицией к приверженности вакцинации, вероятно, обусловлена опосредующим эффектом информированности, когда более молодые участники в

среднем были менее информированы. В многомерной модели именно дефицит знаний, а не возраст как таковой, выступает определяющим фактором негативной установки.

Таким образом, полученные данные однозначно указывают на то, что в контексте данного исследования приверженность определялась в первую очередь и в решающей степени уровнем знаний. Информированность выступает сильным независимым предиктором, влияние которого не может быть объяснено социальными (возраст, пол) или психоэмоциональными (стресс) характеристиками респондентов. В подростковой популяции именно дефицит знаний (в школах нет достаточной информации), а не социально-демографические или психологические факторы, является первичной управляемой причиной неприверженности вакцинации. Повышение информированности на 1 балл (правильный ответ) увеличивает шансы на позитивное решение о прививке в 3,4 раза (сделает прививку). Это обосновывает внедрение образовательных модулей в школах как высокоэффективной популяционной стратегии.

Целевое информационное вмешательство в формате короткого адаптированного просветительского видеоролика привело к значимому росту уровня знаний и, как следствие, к изменению поведенческой установки почти у трети (29,8%) изначально негативно настроенных подростков. Логистическая регрессия подтвердила, что именно итоговый уровень информированности является сильнейшим независимым фактором, наиболее сильно ассоциированным с приверженностью (OR=3,359), чье влияние не нивелируется возрастом, полом или уровнем стресса. Эти результаты указывают на то, что в подростковой среде дефицит знаний часто является первичной и ведущей причиной неприятия вакцинации, что открывает возможности для эффективных и относительно простых просветительских вмешательств. Полученные нами данные о высокой эффективности целенаправленного информационного вмешательства среди школьников указывают на критическую важность просвещения на ранних этапах формирования установок к здоровью. Эта проблема сохраняет свою актуальность и на последующих уровнях.

ГЛАВА 3 ПРОЕКТ ДОПОЛНЕНИЙ В МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКЕ

3.1 Масштабирование прогностической модели в практику первичного звена здравоохранения

Разработанная и валидированная дискриминантная модель прогнозирования уровня ситуативной тревожности (п. 2.3.4, 2.3.5) позволяет с удовлетворительной точностью идентифицировать лиц с высоким риском развития стрессовой реакции перед вакцинацией. Для внедрения этой модели в рутинную практику первичного звена (поликлиники, прививочные кабинеты, ФАПы) рекомендуется следующий алгоритм.

3.1.1 Определение целевых групп для скрининга.

Скрининг с использованием модели показан всем взрослым пациентам перед плановой вакцинацией (особенно против COVID-19, гриппа, гепатита В), а также подросткам с 15 лет, принимающим самостоятельное решение о прививке. В первую очередь скрининг следует проводить лицам из групп риска, выявленных в работе: одинокие лица и лица с низким уровнем образования (п. 2.3.6).

3.1.2 Интеграция в информационную среду медицинской организации.

Программный модуль: создать простой калькулятор на основе уравнений (1) и (2), интегрированный в медицинскую информационную систему (МИС) поликлиники. В рамках Госуслуг перед процедурой вакцинацией в удобное время пациент заполняет два 5 минутных опросника (STAI и анкету по информированности) и система автоматически рассчитывает координаты (F1; F2) и выдает прогноз уровня ситуативной тревожности, врач или медсестра получает уведомление о том, что это пациент входит в группу риска. Также желательно

добавить возможность ввода трех параметров, если у пациента нет доступа к официальному порталу.

3.1.3 Алгоритм действий медицинского персонала по результатам скрининга.

При прогнозируемом **низком и умеренном** уровне ситуативной тревожности вакцинация проводится в стандартном режиме. Дополнительные меры не требуются, что позволяет экономить время медицинского персонала. При прогнозируемом **высоком** уровне ситуативной тревожности пациент маркируется как требующий психологического сопровождения. Назначается дополнительное время на прием (5–10 минут), в течение которого медицинский работник проводит короткое интервенционное вмешательство, направленное на снижение тревоги.

3.2 Регламент психологического сопровождения вакцинации в прививочном кабинете

Современные исследования подтверждают, что психоэмоциональное состояние пациента в момент вакцинации, в частности уровень ситуативной тревожности, является значимым модулирующим фактором формирования поствакцинального иммунного ответа. Снижение тревожности перед процедурой способствует повышению ее эффективности. Целью предлагаемого регламента является обеспечение медицинского персонала быстрыми и воспроизводимыми инструментами коммуникации, не требующими дополнительного оборудования или значительных временных затрат.

3.3 Универсальные принципы коммуникации

Для любого пациента независимо от возраста рекомендуется соблюдение следующих правил, реализуемых в течение первых 10 секунд взаимодействия:

Комментирование действий: проговаривание предстоящих манипуляций («Сейчас я обработаю кожу — вы почувствуете прохладу, затем последует укол») снижает тревогу, обусловленную фактором неопределенности.

Изменение формулировки вопросов: замена вопроса, программирующего страх («Вы боитесь?»), на вопрос, возвращающий чувство контроля («Как вам удобнее: сидеть или стоять?» или «Вы готовы?»).

Невербальная диагностика: сжатые кулаки, теребление одежды, избегание зрительного контакта являются объективными маркерами тревоги, требующими применения тактических приемов.

3.4 Дорожная карта внедрения

Для системного внедрения разработанных рекомендаций в практику здравоохранения предлагается реализация трех этапов.

Этап 1. Организационно-аналитический (3–6 месяцев).

Утверждение ведомственных методических рекомендаций по психоэмоциональному сопровождению вакцинации на уровне Минздрава России. Разработка, регистрация и апробация программного модуля для скрининга ситуативной тревожности в пилотных медицинских информационных системах. Создание и размещение на официальных ресурсах (портал «Япривит.ру») серии просветительских видеороликов для населения и обучающих материалов для медицинских работников.

Этап 2. Пилотное внедрение (6–12 месяцев).

Внедрение предложенной организационно-методической модели в 3–5 пилотных регионах Российской Федерации на базе крупных поликлиник и центров вакцинации. Проведение оценки эффективности внедрения по показателям: снижение доли отказов от вакцинации в целевых группах, удовлетворенность пациентов качеством медицинской помощи, полнота охвата скринингом.

Этап 3. Тиражирование и масштабирование.

Распространение успешного опыта на все субъекты РФ. Включение ключевых положений (скрининг тревожности, регламент психологического сопровождения) в федеральные программы иммунизации и государственные задания медицинским организациям.

3.5 Индикаторы эффективности внедрения

Для объективной оценки результативности предложенных мероприятий рекомендуется использовать следующий комплекс показателей:

Медико-социальные - снижение доли отказов от вакцинации среди пациентов, прошедших скрининг по определению уровня ситуативной тревожности и снижению высокого уровня тревожности перед вакцинацией; положительная динамика охвата профилактическими прививками (в рамках Национального календаря) в группах риска.

Поведенческие и коммуникативные - повышение уровня информированности населения о вакцинопрофилактике (по данным социологических опросов); рост посещаемости и удовлетворенности пользователей официальными информационными ресурсами (портал «Япривит.ру»).

Организационные - внедрение стандартизированных протоколов психологического сопровождения в практику работы прививочных кабинетов (по данным отчетов медицинских организаций); снижение частоты зарегистрированных вазовагальных обмороков и связанных с ними травм при проведении массовой вакцинации.

3.6 Практические предложения. Дополнения вне методических рекомендаций.

1. Включить в классные часы для учащихся 7–11 классов краткие адаптированные информационные материалы (видеоролики, интерактивные презентации), аналогичные апробированному в исследовании, с целью

формирования базовой медицинской грамотности и прочной позитивной установки к иммунопрофилактике на этапе становления поведенческих паттернов Материалы должны объяснять принципы работы иммунной системы, механизм действия вакцин разных типов, феномен коллективного иммунитета на доступном языке.

2. На базе государственных ресурсов (портал «Япривит.ру», Минздрав России) создать и продвигать серию коротких (2 минуты) анимированных или игровых видеороликов, адаптированных для разных возрастных и социальных групп (подростки, молодые родители, пожилые люди). Это позволит оказать противодействие дезинформации в цифровой среде и повысить уровень информированности как управляемого фактора приверженности
3. Апробировать дискриминантную модель для прогнозирования ситуативной тревожности на независимых выборках в разных регионах РФ и для разных вакцин с целью уточнения и повышения точности модели для её последующего внедрения в качестве стандартизированного инструмента.
4. Рекомендовать внести в статью 4 Федерального закона от 17 сентября 1998 года № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» (Собрание законодательства РФ, 1998, № 38, ст. 4736; 2004, № 35, ст. 3607; 2007, № 49, ст. 6070; 2013, № 48, ст. 6165; 2021, № 27 (ч. I), ст. 5144) изменение, дополнив ее пунктом 2.1 следующего содержания: «2.1. В целях обеспечения единой государственной информационной политики в области иммунопрофилактики, содействия гражданам в реализации их прав при осуществлении иммунопрофилактики, повышения социальной ответственности родителей (законных представителей), снижения количества необоснованных отказов от проведения профилактических прививок детям, повышения приверженности населения иммунопрофилактике инфекционных болезней федеральный орган исполнительной власти, осуществляющий функции по выработке и реализации государственной политики и нормативно-правовому регулированию в сфере здравоохранения, создает официальный сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет», где в

доступной для восприятия форме, серии коротких роликов и статей, размещает актуальную официальную информацию об иммунопрофилактике, в том числе по вопросам инфекционных заболеваний, применения иммунобиологических препаратов, а также по вопросам о преимуществе иммунопрофилактики инфекционных болезней».

5. Дополнить ежегодно издаваемые Методические рекомендации по формированию приверженности к иммунопрофилактике главой, посвященной психоэмоциональному сопровождению при вакцинации, с выделением группы риска (с повышенной ситуативной тревожностью) и предложить конкретные методики для снижения ситуативной тревожности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование носило междисциплинарный характер и было направлено на развитие социального аспекта эпидемиологии в контексте влияния психоэмоциональных и социальных факторов на формирования поствакцинального иммунного ответа, а также влияния на приверженность вакцинопрофилактике. Приверженность к вакцинопрофилактике создает основу для формирования коллективного иммунитета, при котором появляется возможность прерывания эпидемического процесса, подавляя распространение возбудителя. В ходе работы проведён анализ заболеваемости COVID-19 в Российской Федерации в постпандемический период (2023–2025 гг.) с фокусом на те регионы, на территории которых проводилось клиническое исследование III фазы вакцины «Гам-VLP-мультивак» с инъекционным способом введения для профилактики COVID-19. Проведенный анализ позволил охарактеризовать эпидемическую ситуацию и создать методологическую основу для оценки влияния психоэмоциональных факторов на поствакцинальный иммунный ответ.

На репрезентативной выборке взрослых добровольцев клинического исследования III фазы и наблюдательной когорты (n=2150: 950 вакцина, 300 плацебо и 900 непривитых в наблюдательной когорте) была рассчитана эффективность вакцины «Гам-VLP-мультивак» как в условиях РКИ (81,95% (95% ДИ: 38,4–94,7%; p=0,0057), так и в условиях когортного исследования 95,7% (95% ДИ: 82,3–99,0%; p<0,001). Доказанная эффективность вакцины на фоне сохранявшейся общественной дискуссии о вакцинации и высокой вариабельности психоэмоционального статуса добровольцев позволила использовать вакцину «Гам-VLP-мультивак» в качестве адекватной модели для изучения влияния ситуативной тревожности на поствакцинальный иммунный ответ.

В работе на репрезентативной выборке взрослых добровольцев клинического исследования III фазы (n=319) и на когорте учащихся старших классов (n=170) оценено комплексное влияние психоэмоциональных и социальных факторов на поствакцинальный иммунный ответ и установку приверженности вакцинации.

Результаты исследования продемонстрировали модулирующий эффект ситуативной тревожности на формирование поствакцинального иммунного ответа. Установлено, что высокий уровень ситуативной тревожности перед вакцинацией ассоциирован с отсутствием сероконверсии, тогда как низкий уровень - с четырёхкратным и более приростом титра специфических IgG ($p<0,001$). При этом рост тревожности к моменту второй вакцинации наблюдался как в группе вакцинированных, так и в группе плацебо, что может говорить о стрессогенной роли самой процедуры, а не фармакологического действия препарата. С эпидемиологической точки зрения это означает, что даже при высоком охвате вакцинацией среди лиц с повышенной ситуативной тревожностью может формироваться неполноценный поствакцинальный иммунный ответ, создавая неоднородность коллективного иммунитета и повышая риск вспышек.

Факторный анализ подтвердил существование двух независимых латентных компонентов, определяющих вариабельность иммунного ответа. Компоненты «Тревожность» (объединяющей личностную и ситуативную тревожность) и «Иммуно-возрастной профиль» (возраст и исходный уровень IgG) имели накопленный вклад в дисперсию (59,7%), что указывает на более половины изменчивости иммунного ответа, может быть объяснена комбинацией психоэмоционального статуса и базовых биологических параметров, тем самым подчеркивая необходимость их учёта в эпидемиологических моделях.

Разработана и валидирована дискриминантная модель прогнозирования уровня ситуативной тревожности. Модель, основанная на легко оцениваемых на этапе скрининга показателях (возраст, уровень личностной тревожности, уровень информированности о вакцинопрофилактике), продемонстрировала общую точность классификации 63,9% на обучающей выборке и 63,4% на независимой выборке. Наибольший вклад в дискриминацию вносили личностная тревожность (положительная связь) и информированность (отрицательная связь), причём последняя оказалась единственным модифицируемым предиктором. Это открывает возможность использовать её в практическом здравоохранении для

довакцинального скрининга и адресного психологического сопровождения групп риска.

Установлены социальные детерминанты, ассоциированные с уровнем тревожности. Наличие постоянного партнера (брак или устойчивые незарегистрированные отношения) оказывает протективный эффект, обратно коррелируя с уровнем личностной (ρ=–0,289; $p<0,001$) и ситуативной (ρ=–0,128; $p=0,022$) тревожности. Уровень образования также обратно коррелирует с ситуативной тревожностью (ρ=–0,112; $p=0,046$). Выявленные связи обосновывают выделение групп эпидемиологического риска (одинокие лица, лица с низким уровнем образования) для проведения целенаправленных профилактических вмешательств.

С эпидемиологической точки зрения, наиболее значимым выводом работы является количественное обоснование того, что ситуативная тревожность - это модифицируемый фактор риска, влияющий на эффективность вакцинации на уровне популяции. Даже при высоком охвате иммунизацией, если у доли прививаемых из-за стресса не сформируется полноценный поствакцинальный иммунный ответ, коллективный иммунитет может оказаться недостаточным для предотвращения вспышек. При формальном охвате 95% наличие 15–20% лиц с высокой ситуативной тревожностью может снижать долю эффективно защищённых до 76–80%, что создаёт риск возникновения вспышек вакциноуправляемых инфекций. Это требует дополнения традиционных подходов к оценке эффективности вакцинации. Наряду с охватом необходимо разрабатывать подходы, в которых будет учтена роль психоэмоционального статуса вакцинируемых, как самостоятельный предиктор формирования популяционной защиты.

В отношении учащихся старших классов доказана высокая эффективность целевого информационного вмешательства. Демонстрация короткого просветительского видеоролика (2 минуты), в котором в доступной форме представлены краткая информация о вакцинах и принципах вакцинации, привела к статистически значимому повышению уровня информированности (с 1 [0,75–2] до

3 [2–4] баллов, p<0,001) и увеличению доли приверженных к вакцинации на 29,8% среди изначально негативно настроенных школьников. Логистический регрессионный анализ показал, что единственным статистически значимым независимым предиктором приверженности выступил уровень информированности (OR=3,359, p<0,001), тогда как возраст, пол и стресс не имели самостоятельного значения. Это означает, что в подростковой популяции дефицит знаний является первичной и управляемой причиной отказа от профилактических прививок, что открывает возможности для масштабирования просветительских программ в организованных коллективах.

Таким образом, эффективность вакцинопрофилактики на популяционном уровне определяется не только качеством вакцинного препарата и охватом вакцинацией, но и комплексом управляемых психоэмоциональных и социальных факторов, среди которых ведущую роль играют ситуативная тревожность (модулирующая иммунный ответ) и уровень информированности (влияющий как на приверженность, так и на тревожность). Полученные результаты обосновывают необходимость интеграции скрининга ситуативной тревожности в практику первичного звена здравоохранения, а также внедрения образовательных программ (в том числе в формате коротких видеороликов) для повышения медицинской грамотности населения, особенно среди подростков. Реализация этих мер позволит не только повысить охват вакцинацией, но и оптимизировать индивидуальный поствакцинальный иммунный ответ, что в конечном итоге усилит эпидемиологический контроль над управляемыми инфекциями.

При интерпретации результатов следует учитывать ряд ограничений. Выявленные корреляционные связи, хотя и статистически значимы, имеют умеренную силу (ρ от -0,235 до -0,328), что характерно для исследований сложных психофизиологических взаимодействий. Исследование проводилось на специфических группах (добровольцы III фазы клинических исследований вакцины на основе вирусоподобных частиц для профилактики COVID-19 и учащиеся старших классов школ города Москвы), что может ограничивать экстраполяцию выводов на общую популяцию. Кроме того, исследование

выполнено в постпандемийный период (2023–2025 гг.), когда у большинства взрослых добровольцев исходно присутствовали специфические IgG к SARS-CoV-2 (медианный титр 1600–3200). Наличие фонового иммунитета ограничивало потенциал прироста антител и, вероятно, приводило к консервативной (заниженной) оценке модулирующего влияния ситуативной тревожности на иммунный ответ.

Перспективными направлениями дальнейших исследований являются: изучение нейроэндокринных механизмов выявленной связи (динамика кортизола, катехоламинов в ответ на вакцинацию у лиц с разным уровнем тревожности); разработка и оценка эффективности стандартизированных психопрофилактических протоколов для подготовки к вакцинации; проведение лонгитюдных исследований для оценки долгосрочного влияния психосоциальных факторов на продолжительность поствакцинального иммунитета, дальнейшее апробирование дискриминантной прогностической модели, разработка и утверждение методических указаний по вакцинопрофилактике, с включением прогнозирования уровня ситуативной тревожности и определения групп риска.

Полученные результаты позволили сформулировать новые закономерности, которые смогут стать основой для научного обоснования совершенствования эпидемиологического надзора и планирования профилактических мероприятий на популяционном уровне, и, в перспективе, оказывать влияние на проявления эпидемического процесса в контексте современных вызовов.

ВЫВОДЫ

1. Анализ заболеваемости COVID-19 в регионах проведения РКИ в период 2023–2025 гг. выявил выраженные различия по регионам (разница между регионами по заболеваемости в 2023 г. достигала 165 раз). К 2025 г. наблюдалось устойчивое снижение заболеваемости на 100 тыс. населения: от 2,8 раза в Новосибирской области до 6,01 раза в Москве а также высокая доля серопозиивных лиц при скрининге, что подтверждает тенденцию к стабилизации эпидемического процесса и перехода COVID-19 в разряд вакциноуправляемых инфекций.
2. Профилактическая эффективность вакцины «Гам-VLP-мультивак» по первичным конечным точкам составила в РКИ 81,95% (95% ДИ: 38,4–94,7%; p=0,0057), в наблюдательной когорте - 95,7% (95% ДИ: 82,3–99,0%; p<0,001), что позволило использовать вакцину «Гам-VLP-мультивак» как модель для изучения влияния СТ на поствакцинальный иммунный ответ.
3. Высокий уровень СТ перед вакцинацией достоверно ассоциирован с отсутствием увеличения уровня специфических IgG (критерий Уилкоксона, p<0,001). Сильная прямая корреляция между уровнями ЛТ и СТ (ρ=0,550; p<0,001) подтверждает вклад стабильных личностных характеристик в стрессовую реакцию на медицинское вмешательство.
4. Разработана оригинальная прогностическая модель уровня СТ в зависимости от исследуемых биологических (возраст,), психоэмоциональных (уровень ЛТ) и социальных (уровень информированности) факторов у добровольцев III фазы РКИ «Гам-VLP-мультивак» с общей точностью 63,9% (λ Уилкса=0,781, p<0,001).
5. Показана прогностическая ценность разработанной модели определения СТ на выборке взрослых добровольцев III фазы РКИ «Гам-VLP-мультивак-н» для профилактики COVID-19. –Чувствительность модели для низкого уровня СТ достигла 71,4%, для умеренного – 53,3%, высокого - 60%. Специфичность модели для низкого, умеренного и высокого уровней СТ (68,4%, 84,0% и 86,1%, соответственно).

6. Наличие постоянного партнера (брак или устойчивые незарегистрированные отношения) оказывает положительный эффект, который имеет обратную корреляцию с уровнем как ЛТ (ρ=-0,289; $p<0,001$), так и СТ (ρ=-0,128; $p=0,022$). Уровень образования также обратно коррелирует с СТ (ρ=-0,112; $p=0,046$), выступая косвенным маркером медицинской грамотности.

7. Доказано, что целевое информационное воздействие (демонстрация видеоролика) привело к статистически значимому повышению уровня информированности с 1 [0,75–2] до 3 [2–4] баллов ($p<0,001$) и увеличению доли приверженных к вакцинации на 29,8% среди изначально негативно настроенных школьников. Уровень информированности является единственным фактором, наиболее сильно ассоциированный с приверженностью (OR = 3,359; 95% ДИ: 1,8–6,3; $p<0,001$); социальные факторы (возраст, пол) и стресс, связанные с учебой и семьей, не оказывают статистически значимого влияния.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АКТГ – адренокортикотропный гормон

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВСР – вариабельность сердечного ритма

ГГНО – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось

ДИ – доверительный интервал

ИФА – иммуноферментный анализ

ИХА – иммунохроматографический анализ

КИ – клиническое исследование

ЛТ – личностная тревожность (от англ. Trait Anxiety)

мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота

НК – негативный контроль

ОП – оптическая плотность

ОР (OR, от англ. Odds Ratio) – отношение шансов

ПК – позитивный контроль

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РБТЛ – реакция бласттрансформации лимфоцитов

РКИ – рандомизированное плацебо-контролируемое исследование

РН – реакция нейтрализации

САС – симпато-адреналовая система

СТ – ситуативная тревожность (от англ. State Anxiety).

AUC (Area Under Curve) – площадь под ROC-кривой

CFSE (Carboxyfluorescein succinimidyl ester) – флуоресцентный краситель для оценки пролиферации клеток

ELISpot (Enzyme-Linked Immunospot Assay) – иммуноферментный анализ (метод оценки клеточного иммунитета)

GCP (Good Clinical Practice) – надлежащая клиническая практика

GPEI (Global Polio Eradication Initiative) – Глобальная инициатива по ликвидации полиомиелита

GSR (Galvanic Skin Response) – кожная проводимость (метод оценки эмоционального возбуждения)

HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В

HLA (Human Leukocyte Antigen) – главный комплекс гистосовместимости человека

HRP (Horseradish Peroxidase) – пероксидаза хрена

IFN-γ (Interferon-gamma) – интерферон гамма

IgA – иммуноглобулин А.

IgG – иммуноглобулин G

IgM – иммуноглобулин М

IL (Interleukin) – интерлейкин

KMO (Kaiser-Meyer-Olkin) – мера достаточности выборки Кайзера – Мейера – Олкина.

Me – медиана

NK-клетки (Natural Killer cells) – натуральные киллеры

p (p-value) – уровень статистической значимости

PSS (Perceived Stress Scale) – Шкала воспринимаемого стресса

Q1 – Q3 – первый и третий квартили (интерквартильный размах)

RBD (Receptor-Binding Domain) – рецептор-связывающий домен

SAGE (Strategic Advisory Group of Experts) – стратегическая консультативная группа экспертов ВОЗ

SARS-CoV-2 – коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2

STAI (State-Trait Anxiety Inventory) – Опросник ситуативной и личностной тревожности Спилбергера – Ханина.

Th1, Th2 (T-helper 1, 2) – субпопуляции Т-хелперов.

TMB (3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine) – тетраметилбензидин.

TNF-α (Tumor Necrosis Factor alpha) – фактор некроза опухоли альфа.

VLP (Virus-Like Particle) – вирусоподобная частица.

WHO – World Health Organization (Всемирная Организация Здравоохранения)

WPV (Wild Poliovirus) – дикий полиовирус (WPV2, WPV3 – типы вируса)

λ (лямбда) Уилкса – статистика критерия Уилкса для оценки значимости дискриминантной функции

ρ (rho) – коэффициент ранговой корреляции Спирмена

χ^2 (хи-квадрат) – критерий Пирсона

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антонова Н.А. Систематический обзор эмпирических исследований факторов отказа от вакцинации / Н.А. Антонова, К.Ю. Ерицян // Гигиена и санитария – 2018 – Т. 97, № 7. – С. 664 – 670. DOI: 10.47470/0016-9900-2018-97-7-664-670
2. Бароян О.В. Итоги полувековой борьбы с инфекциями в СССР и некоторые актуальные вопросы современной эпидемиологии / О.В. Бароян – Москва: Медицина, 1968. – 304 с.
3. Банки сывороток крови человека в системе сероэпидемиологического мониторинга популяционного иммунитета / Т. А. Семененко, В. А. Гущин, Я. В. Симакова [и др] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика – 2025 – Т.24, №3 – С. 14-24. DOI : 10.31631/2073-3046-2025-24-3-14-24
4. Бляхер, М. С. Состояние специфического гуморального и Т-клеточного ответа на S- и N-белки SARS-CoV-2 в постпандемическом периоде у привитых людей с COVID-19 в анамнезе / М. С. Бляхер, И. М. Федорова, С. И. Котелева [и др.] // Иммунология. – 2026. – Т. 47, № 1. – С. 50–59. – DOI: 10.33029/0206-4952-2026-47-1-50-593.
5. Белоусова Я.Д. Особенности мотивации добровольцев, участвующих в клиническом исследовании вакцины от covid-19 / Я. Д. Белоусова, В. В. Рафальский, Е.Д. Кислова // Качественная клиническая практика. – 2022 – №4. – С. 4 – 12. DOI: 10.37489/2588-0519-2022-4-4-12.
6. Беляков В.Д. Эпидемиология: учебник для студентов медицинских вузов / Беляков В.Д., Яфаев Р.Х. – Москва: издательство Медицина, 1989 – 416 с.
7. Бояркина С.И. История институционализации вакцинационных практик в странах Западной Европы XVIII–XIX веков / С.И. Бояркина // Сибирский философский журнал. – 2021 – Т.19, №4. – С. 52 – 70. DOI: 10.25205/2541-7517-2021-19-4-52-70

8. Брико Н.И. Иммунопрофилактика инфекционных болезней в России: состояние и перспективы совершенствования. / Н.И. Брико, И.В. Фельдблюм // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика – 2017 – Т. 16, № 2. – С. 4 – 9 DOI: 10.31631/2073-3046-2017-16-2-4-9
9. Брико Н.И. Современная концепция развития вакцинопрофилактики в России. / Н.И. Брико, И.В. Фельдблюм // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика – 2019 – Т. 18, №5. – С.4 – 13. DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-5-4-13
10. Брико, Н.И. Сравнительная оценка предотвращаемого социально-экономического ущерба при различных подходах к профилактике вакциноуправляемых инфекций в рамках Национального календаря профилактических прививок / Н. И. Брико, Л. Д. Попович, А. Я. Миндлина [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 4–13. – DOI: 10.31631/2073-3046-2020-19-1-4-13.
11. Букаева Т. А. Причины отказа от вакцинации COVID-19: качественное исследование / Т. А. Букаева, А. Ю. Чернов // «A POSTERIORI» – 2022 – №6. – С. 87-93.
12. Влияние психоэмоциональных факторов на формирование иммунного ответа на вакцинацию /А.А Плотников, Я. Ю. Чернорыж, Т.В. Гребенникова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика – 2026. – Т. 25, № 1. – С. 38–47. DOI: 10.31631/2073-3046-2026-25-1-38-47.
13. Галицкая М.Г. Особенности вакцинации детей с хроническими заболеваниями / М. Г. Галицкая, Л. С. Намазова-Баранова // Cons. medicum. Педиатрия – 2011. – № 1 – с. 22–24
14. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году» / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. — Москва — 2024. — 364 с.
15. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2024 году» / Федеральная

служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. — Москва —2025. — 442 с.

16. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2025 году» / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. — Москва —2026. — 409 с.
17. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Новосибирской области в 2023 году» / Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор) по Новосибирской области. — Новосибирск — 2024 — 289 с.
18. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Новосибирской области в 2024 году» / Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор) по Новосибирской области. — Новосибирск — 2025 — 275 с.
19. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Новосибирской области в 2025 году» / Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор) по Новосибирской области. — Новосибирск — 2026 — 279 с.
20. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Пермском крае в 2023 году» / Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по пермскому краю федеральное бюджетное учреждение здравоохранения "Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае" — Пермь — 2024 — 262 с.
21. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Пермском крае в 2024 году» / Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и

благополучия человека по пермскому краю федеральное бюджетное учреждение здравоохранения "Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае" — Пермь — 2025 — 261 с.

22. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Пермском крае в 2025 году» / Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по пермскому краю федеральное бюджетное учреждение здравоохранения "Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае" — Пермь — 2026 — 262 с.
23. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Кировской области в 2023 году» / Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Кировской области — Киров — 2024 — 161 с.
24. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Кировской области в 2024 году» / Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Кировской области — Киров — 2025 — 194 с.
25. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Кировской области в 2025 году» / Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Кировской области — Киров — 2026 — 170 с.
26. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в городе Москве в 2023 году» / Управление Роспотребнадзора по г. Москве — Москва — 2024 — 213 с.
27. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в городе Москве в 2024 году» / Управление Роспотребнадзора по г. Москве — Москва — 2025 — 253 с.
28. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в городе Москве в 2025 году» / Управление Роспотребнадзора по г. Москве — Москва — 2026 — 241 с.

29. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в городе Санкт-Петербург в 2023 году» / Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по городу Санкт – Петербургу — Санкт – Петербург — 2024 — 246 с.
30. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в городе Санкт-Петербург в 2024 году» / Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по городу Санкт – Петербургу — Санкт – Петербург — 2025 — 236 с.
31. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в городе Санкт-Петербург в 2025 году» / Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по городу Санкт – Петербургу — Санкт – Петербург — 2026 — 241 с.
32. Доклинические исследования безопасности интраназальной вакцины на основе вирусоподобных частиц для профилактики COVID-19 / Я.Ю. Чернорыж, В.М. Кондратьева, А.П. Малкова [и др.] // Вопросы вирусологии — 2025 — Т.70№1 — С. 35—46, DOI: 10.36233/0507-4088-278
33. Евразийский патент 052044, МПК A61K 39/215 (2006.01), A61K 9/00 (2006.01), A61P 31/14 (2006.01). Вакцина на основе вирусоподобных частиц (VLP) для профилактики COVID-19 для интраназального применения : № 202492961 : заявл. 13.12.2024 : опубл. 26.12.2025 / Т. В. Гребенникова, В. М. Кондратьева, Я. Ю. Чернорыж, О. В. Елисеева, О. Е. Латышев, Т. Е. Савочкина, В. В. Лебедева, А. А. Плотников, В. В. Цибезов, С. А. Черепушкин, И. Е. Филатов, В. Ф. Ларичев, И. Т. Федякина, С. Н. Норкина, Л. В. Костина, О. Н. Зайкова, К. М. Хаметова, М. В. Баландина, Е. М. Плотникова, Е. И. Леснова, К. И. Юрлов, Д. С. Аканина, А. А. Козлова, М. С. Баранец, М. А. Лосич, А. В. Мельниченко, А. Л. Гинцбург ; заявитель и патентообладатель ФГБУ «Национальный исследовательский центр

эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России.

34. Евразийский патент 052045, МПК A61K 39/215 (2006.01), A61K 9/00 (2006.01), A61P 31/14 (2006.01). Вакцина на основе вирусоподобных частиц (VLP) для профилактики COVID-19 для парентерального применения: № заявки 202492962 ; приоритет 13.12.2024 ; опубл. 26.12.2025 / Т. В. Гребенникова, Т. Е. Савочкина, Я. Ю. Чернорыж, О. В. Елисеева, О. Е. Латышев, В. В. Лебедева, А. А. Плотников, В. В. Цибезов, С. А. Черепушкин, И. Е. Филатов, В. Ф. Ларичев, И. Т. Федякина, А. Г. Прилипов, Е. Н. Ожмегова, С. Н. Норкина, Л. В. Костина, О. Н. Зайкова, К. М. Хаметова, М. В. Баландина, Е. М. Плотникова, Е. И. Леснова, К. И. Юрлов, Д. С. Аканина, А. А. Козлова, М. С. Баранец, М. А. Лосич, И. М. Кириллов, А. Л. Гинцбург ; заявитель и патентообладатель ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России.
35. Живые аттенуированные вакцины против COVID-19: подходы к разработке и перспективы клинического применения / Е.Р. Корчевая, А.В. Грачева, И.Н Дьяков [и др.]// Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2023. - Т. 100, №3. - С. 225-236. DOI : 10.36233/0372-9311-404
36. Информационный бюллетень о вакцинах и иммунизации : официальный сайт Всемирной организации здравоохранения – Женева – 2024 URL: https://www.who.int/health-topics/vaccines-and-immunization (дата обращения: 10.02.2026). – Текст: электронный.
37. Исследование безопасности и иммуногенности вакцины на основе VLP для профилактики ротавирусной инфекции на модели новорожденных карликовых свиней / Л.В Костина, И.Е Филатов, О.В Елисеева [и др.] // Вопросы вирусологии – 2023 – Т.68, №5. – С.415 – 428 DOI :10.36233/0507-4088-194
38. Исследование безопасности и иммуногенности вакцины для профилактики COVID-19 на основе вирусоподобных частиц в рамках I фазы клинических

испытаний / Т.В. Гребенникова, О.Н. Зайкова, А.А. Плотников [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии – 2025 – Т.102,№2 – С. 135 – 150. DOI:10.36233/0372-9311-661

39. Клинические исследования ранних фаз глазами здоровых добровольцев / С.Б Фитилёв., А.В. Возжаев , И.И. Шкребнева, Д.А. Клюев, Л.Н. Саакова // Медицинская этика — 2023. — № 1. — С. 36-43. DOI: 10.24075/medet.2023.006)
40. Кузнецов, А. П. Нейроэндокринные механизмы стресс-реакции / А. П. Кузнецов, Л. Н. Смелышева. // Вестник Курганского государственного университета. – 2006 – Т. 6, № 2. – С. 5–10.
41. Малыгин, В. Л. Многофакторная модель готовности к вакцинации студентов медицинских вузов в период третьей волны пандемии COVID-19 / В. Л. Малыгин, Я. В. Малыгин, А. С. Искандирова [и др.]. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021 – Т. 13, № 6. – С. 29–34. – DOI : 10.14412/2074-2711-2021-6-29-34
42. Масленникова Н.П. Оптимизация организационно-методических основ иммунопрофилактики в Российской Федерации : специальность 14.02.02 «эпидемиология» автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Масленникова Наталья Павловна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) – Москва, 2021. – 160 с.
43. Мониторинг приверженности вакцинации медицинских работников Российской Федерации / Р.В Полибин, А.Я Миндлина, Н.И. Брико [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика – 2025 – Т.24, №2 – С. 74–87 DOI : 10.31631/2073-3046-2025-24-2-74-87
44. Ноздрачева А.В Состояние популяционного иммунитета к кори в России: систематический обзор и метаанализ эпидемиологических исследований А.В Ноздрачева, Т.А Семененко // – 2020 – Т. 97, №5. – С.445-457 DOI:10.36233/0372-9311-2020-97-5-7.

45. О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 6 декабря 2021 г. N 1122н "Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок" : приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 декабря 2023 г. № 667н // Официальный интернет-портале правовой информации – 2024 – 30 января – С.2
46. Оперативный штаб прекращает публикацию еженедельных сводок по COVID-19: Стопкоронавирус.рф. 2025 – Москва – URL: https://объясняем.рф/stopkoronavirus/
47. Определение специфической активности ротавирусной вакцины на основе вирусоподобных частиц с использованием иммуноферментного анализа: разработка и валидация методики / Филатов И.Е., Силаенкова М.М., Цибезов В.В. [и др.] // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2024 – Т. 24, №4, – С.389 – 402. DOI: 10.30895/2221-996X-2024-24-4-389-402
48. Патент 2828323 Российская Федерация, МПК A61K 39/215 (2006.01), A61K 9/00 (2006.01), A61P 31/14 (2006.01). Вакцина на основе вирусоподобных частиц (VLP) для профилактики COVID-19 для интраназального применения : № 2024111817 : заявл. 27.04.2024 : опубл. 09.10.2024, Бюл. № 28 / Т. В. Гребенникова, В. М. Кондратьева, Я. Ю. Чернорыж, О. В. Елисеева, О. Е. Латышев, Т. Е. Савочкина, В. В. Лебедева, А. А. Плотников, В. В. Цибезов, С. А. Черепушкин, И. Е. Филатов, В. Ф. Ларичев, И. Т. Федякина, С. Н. Норкина, Л. В. Костина, О. Н. Зайкова, К. М. Хаметова, М. В. Баландина, Е. М. Плотникова, Е. И. Леснова, К. И. Юрлов, Д. С. Аканина, А. А. Козлова, М. С. Баранец, М. А. Лосич, А. В. Мельниченко, А. Л. Гинцбург ; заявитель и патентообладатель ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России. – 25 с.
49. Патент 2834060 Российская Федерация, МПК A61K 39/215 (2006.01), A61K 9/00 (2006.01), A61P 31/14 (2006.01). Вакцина на основе вирусоподобных

частиц (VLP) для профилактики COVID-19 для парентерального применения: № 2024111818: заявл. 27.04.2024: опубл. 03.02.2025, Бюл. № 4 / Т. В. Гребенникова, Т. Е. Савочкина, Я. Ю. Чернорыж, О. В. Елисеева, О. Е. Латышев, В. В. Лебедева, А. А. Плотников, В. В. Цибезов, С. А. Черепушкин, И. Е. Филатов, В. Ф. Ларичев, И. Т. Федякина, А. Г. Прилипов, Е. Н. Ожмегова, С. Н. Норкина, Л. В. Костина, О. Н. Зайкова, К. М. Хаметова, М. В. Баландина, Е. М. Плотникова, Е. И. Леснова, К. И. Юрлов, Д. С. Аканина, А. А. Козлова, М. С. Баранец, М. А. Лосич, И. М. Кириллов, А. Л. Гинцбург ; заявитель и патентообладатель ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России. – 27 с.

50. Плотников, А. А. Влияние короткого информационного видеоролика на уровень информированности и приверженности вакцинопрофилактике среди старшеклассников профильных биологических классов / А. А. Плотников, Я. Ю. Чернорыж, Т. В. Гребенникова // Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста : сборник докладов XI Всероссийской с международным участием научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов, посвящённой 75-летию университета на Рязанской земле (Рязань, 16–17 октября 2025 г.) / [под общ. ред. Р. Е. Калинина, И. А. Сучкова] – Рязань: ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. – 2025 – Т.1 – С. 151.
51. Плотников, А. А. Внутриличностные детерминанты мотивационного отношения к вакцинации: Аналитический обзор / А. А. Плотников, Е. А. Брызгалин, А. Е. Войскунский // Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие. – 2024. – Т. 12, № 4. – С. 365–377. DOI:10.23888/humJ2024124365-377.
52. Плотников, А. А. Законотворческая инициатива о внесении изменения в статью 4 Федерального закона от 17 сентября 1998 г. № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» / А. А. Плотников ; научный руководитель Т. В. Гребенникова // XX Всероссийский конкурс «Моя

законотворческая инициатива» : сборник тезисов работ участников (Москва, 2025 г.) : [В 2 томах.] / [под общей редакцией А. Ф. Шишкина, О. В. Савинковой] – Москва : Спутник+ – 2025. – С. 430

53. Плотников, А. А. Информированность о вакцинопрофилактике как предиктор приверженности вакцинации среди старшеклассников / А. А. Плотников, Я. Ю. Чернорыж, Т. В. Гребенникова // Современные проблемы клеточной инженерии, иммунологии и аллергологии : тезисы докладов международной научной конференции (Республика Беларусь, Минск, 23–24 октября 2025 г) / [под общей редакцией А. Е. Гончарова и др] – Минск: Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси . – 2025 – Т.1 – С. 44.
54. Плотников, А. А. Связь между виртуальной средой и приверженностью к вакцинации у различных групп населения / А. А. Плотников, Т. В. Гребенникова, О. Н. Зайкова // Инновационные идеи молодых исследователей :тезисы XIII Международной научно-практической конференции (Уфа, 1 декабря 2023 г.) / [под общей редакцией А. А. Абросимов и др]. – Уфа : Вестник науки – 2023 – С. 305–309.
55. Повышение приверженности населения вакцинации: оценка и системный подход к реализации / А.В. Плакида, Н.И Брико, Л.С. Намазова-Баранова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2022 – Т.21, №3 – С.4–26.DOI: 10.31631/2073-3046-2022-21-3-4-26
56. Покровский В. И. Описательное эпидемиологическое исследование (ретроспективный эпидемиологический анализ) : учебное пособие, для студентов медицинский вузов / В.И. Покровский, Н.Н. Филатов, И.П. Палтышев. — Москва:Санэпидмедиа, 2005. — 239 с. — ISBN 5-902586-14-3.
57. Построение диалога с пациентом о вакцинации/ К.Д. Ермоленко, С.М. Харит, А.А. Рулева, Л.Ю. Дроздова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика – 2021 – Т.20 – №1. – С. 114 – 124. DOI: 10.31631/2073-3046-2021-20-1-114-124.
58. Проблема своевременности вакцинации детей раннего возраста и пути ее решения / И. Г. Суетина, Я. Ю. Иллек, Н. В. Хлебникова [и др.] //

Эпидемиология и Вакцинопрофилактика – 2019 – Т.18, №5 – С. 85–91 DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-5-85-91

59. Саркисов А.С. Академик В. Д. Беляков и его вклад в развитие эпидемиологии / А.С. Саркисов // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н. А. Семашко – 2020 – №4 – С.68-72 DOI:10.25742/NRIPH.2020.04.010
60. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2025624654 Российская Федерация. Информированность школьников, студентов колледжей, студентов ВУЗов и их родителей, педагогов об организации здорового питания, режима дня, двигательной активности, использовании электронных устройств, вакцинопрофилактике: № 2025624654: заявл. 28.10.2025: опубл. 12.11.2025 / А. В. Кириллова, О. Ю. Милушкина, Т. В. Гребенникова, А. А. Плотников, Н. А. Скоблина, О. В. Иевлева, С. В. Маркелова, Е. А. Дубровина, Н. В. Розенфельд, Е. К. Лукьянчикова, А. Э. Астахова, В. П. Сергей, Д. Д. Данилко, Е. А. Савкин ; правообладатель ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России.
61. Социальная эпидемиология: актуальность, подходы, основные направления и тенденции развития А. А. Плотников, О. Н. Зайкова, Е. В. Русакова, Т. В. Гребенникова // Здоровье населения и среда обитания. – 2025. – Т. 33, № 1. – С. 61–72. DOI: 10.35627/2219-5238/2025-33-1-61-72.
62. Спилбергер Ч. Д. Шкала оценки уровня реактивной и личностной тревожности: Большая энциклопедия психологических тестов под редакцией Карелина А.А. / Ч. Д Спилбергер., Ю. Л. Ханин – Москва: Эксмо – 2000 – С. 39–45.
63. Сравнительная оценка приверженности к вакцинопрофилактике российских и иностранных студентов медицинского университета / И.В Фельдблюм., Д Мамбепа., Т.М. Репин, Е.В Гореликова. // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика — 2025 — Т.25, №4 —С. 52—59 DOI: 10.31631/2073-3046-2025-24-4-52-59

64. Таточенко В.К., Иммунопрофилактика-2020 справочник / В.К Таточенко, Н.А Озеренковский., Н.В. Юминова.– Москва : ПедиатрЪ – 2020– 383 с.
65. Тенденции динамики заболеваемости и смертности от COVID-19 в России (2020–2025 гг.) / Л.С Карпова, М.Ю Пелих, К.С. Волик [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2025 – Т.24, №. 5 – С. 4–23. DOI: 10.31631/2073-3046-2025-24-5-4-23.
66. Черкасский Б.Л. Глобальная эпидемиология / Б.Л Черкасский // —Москва : Практическая медицина — 2008 — 447 с.
67. Чернорыж Я.Ю. Взаимосвязь информированности и готовности к вакцинации учащихся 7–11 классов / Я.Ю Чернорыж., А.А. Плотников , Т.В. Гребенникова // Материалы XVIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (Москва, 30 марта – 1 апреля 2026 г.) : [под общей редакцией Усенко Д.В и др.] –Москва: Медицинское Маркетинговое агентство – 2026 – С. 189
68. Чернорыж Я.Ю. Влияние психоэмоционального статуса, социально-демографических и когнитивных характеристик в формировании иммунного ответа к вакцине против COVID-19 на основе вирусоподобных частиц / Я.Ю. Чернорыж, А.А. Плотников, Д.И. Вовк, И.Е. Филатов, Т.В. Гребенникова // Социально значимые и особо опасные инфекционные заболевания : материалы XII Всероссийской междисциплинарной. Научно-практической конференции с международным участием (Сочи, 5–8 нояб. 2025 г.) / [под общей редакцией В. Н. Городин и др] – Сочи: Министерство здравоохранения РФ, КубГМУ – Краснодар : Новация – 2025. – С. 267–269
69. Эпидемиология: учебник: в 2 т./ Н.И. Брико, Л.П. Зуева, В.И. Покровский [и др.] – Москва: Медицинское информационное агентство, 2013 – Т.1– 832 с.
70. Юдина Т.В., Федоровская В.О. Немецкий дискурс вакцинации: динамика и проблема поляризации / Т. В. Юдина, В.О. Федоровская // Вестник Санкт-Петербургского университета. Язык и литература. — Т.20№2 — С.362—379. DOI: 10.21638/spbu09.2023.210

71. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host / L. G. Rubin, M. J. Levin, P. Ljungman [et al.]. // Clinical Infectious Diseases. – 2014. – Vol. 58, № 3. – P. 309–318. DOI 10.1093/cid/cit684
72. A global survey of potential acceptance of a COVID-19 vaccine / J. V. Lazarus, S. C. Ratzan, A. Palayew [et al.]. // Nature Medicine. – 2021. – Vol. 27. – P. 225–228. DOI 10.1038/s41591-020-1124-9
73. Addressing the vaccine confidence gap / H. J Larson , L. Z Cooper, J. Eskola [et al.] // Lancet – 2011 – Vol.378 – P. 526 – 535. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60678-8
74. Age-related immune response heterogeneity to SARS-CoV-2 vaccine BNT162b2 / D. A. Collier, Ferreira, I. A. T. M. [et al.] // Nature – 2021 – Vol. 596 – P. 417 – 422 DOI:10.1038/s41586-021-03739-1
75. Antibody Persistence and Risk of COVID-19 Infection: Insights from Modeling / L. Coudeville, E. Konate , T. Simon [et al.] // Vaccines (Basel) – Vol.12, №9 – Art. 1079 DOI: 10.3390/vaccines12091079
76. Antibody response to vaccination and psychosocial stress in humans: relationships and mechanisms / V. E. Burns 1, D. Carroll, C. Ring, M. Drayson // Vaccine – Vol.2 – №21 – P. 19–20 DOI:10.1016/s0264-410x(03)00041-0
77. Banihashemi, S. R. Safety and efficacy of combined intramuscular/intranasal RAZI-COV PARS vaccine candidate against SARS-CoV-2: a preclinical study in several animal models / Seyed Reza Banihashemi , Ali Es-Haghi , Mohammad Hossein Fallah Mehrabadi [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2022. – Vol. 13. – P. 836745. DOI 10.3389/fimmu.2022.836745
78. Barrett, T. J. Chronic stress primes innate immune responses in mice and humans / Barrett T. J., Corr E. M., van Solingen C [et al.]// Cell reports. – 2021. – Vol. 36, № 10. – Art. 109595 DOI 10.1016/j.celrep.2021.109595
79. Betsch, C. Beyond confidence: Development of a measure assessing the 5C psychological antecedents of vaccination / C. Betsch, P. Schmid, D. Heinemeier,

[et al.]. // PLOS ONE. – 2018. – Vol. 13, № 12. – Art. e0208601 DOI 10.1371/journal.pone. 0208601

80. Bibliometric and visual analysis of vaccination hesitancy research from 2013 to 2022. / C Chen, Q Yang, H. Tian [et el] // Human Vaccines & Immunotherapeutics – 2023 – Vol. 19 – № 2 – Art.2226584. DOI: 10.1080/21645515.2023.2226584
81. Biddlestone M. Cultural orientation, power, belief in conspiracy theories, and intentions to reduce the spread of COVID-19 / M. Biddlestone, R. Green, KM Douglas // Br J Soc Psychol – 2020. – Vol. 59 – №. 3 – P. 663 – 673. DOI: 10.1111/bjso.12397
82. Brewer, N. T. Increasing vaccination: putting psychological science into action / N. T. Brewer, G. B. Chapman , A. J. Rothman [et al.] // Psychological Science in the Public Interest. – 2017. – Vol. 18, № 3. – P. 149–207. DOI 10.1177/1529100618760521
83. Bruine de Bruin W, Bennett D. Relationships Between Initial COVID-19 Risk Perceptions and Protective Health Behaviors / W. Bruine de Bruin, D. Bennett // A National Survey. Am J Prev Med. – 2020 – Vol. 59 , №2 – P. 157 – 167 DOI: 10.1016/j.amepre.2020.05.001
84. Chronic Stress Promotes Cancer Development / S Dai, Y Mo, Y Wang [et al] // Cancer Development. Front Oncol – 2020 – Vol. 10 – Art. 1492 DOI:10.3389/fonc.2020.01492
85. Clustering and time series analyses of hybrid immunity to SARS-COV-2 using data from the BQC19 biobank / J.F. Boulianne, D. Larocque, S. Rousseau, D. Bosson-Rieutort // Scientific reports – 2025 – Vol. 15 – Art. 34899 DOI: 10.1038/s41598-025-18706-3
86. Cohen S. A global measure of perceived stress / S. Cohen, T. Kamarck, R. Mermelstein // Journal of Health and Social Behavior. – 1983 – Vol.24№4 – P.385 – 396 PMID: 6668417.
87. Comparison of positive rates between glutamic acid decarboxylase antibodies and ElisaRSR™ 3 Screen ICA™ in recently obtained sera from patients who had been previously diagnosed with slowly progressive type 1 diabetes / N. Takehana, T.

Fukui, Y. Mori [et al.] // Journal of Diabetes Investigation. – 2023. – Vol. 14, № 6. – P. 723–735. DOI 10.1111/jdi.14016

88. COVID-19 Vaccine Acceptance and Hesitancy among Healthcare Workers in Lusaka, Zambia; Findings and Implications for the Future / S. Mudenda, V. Daka, S. K. Matafwali [et al.] // Vaccines – 2023 – Vol. 11, № 8 – Art. 1350 DOI: doi.org/10.3390/vaccines11081350
89. Cultivating a healthy neuro-immune network: A health psychology approach / J. E. Bower , K. R Kuhlman , M.D Haydon [et al.]// Soc Personal Psychol Compass – 2019 – Vol. 13 – №9 – Art. e12498 DOI: 10.1111/spc3.12498
90. Current Challenges in Vaccinology / R. B. Kennedy, I.G. Ovsyannikova, P. Palese, G. A. Poland // Front Immunol – 2020 – Vol.25№11– Art. 1181 DOI: 10.3389/fimmu.2020.01181.
91. Dhabhar F.S. Effects of stress on immune function: The good, the bad, and the beautiful / F.S Dhabhar // Immunologic Research – 2014 – Vol. 58 – P. 2-3 DOI: 10.1007/s12026-014-8517-0
92. Diez Roux A.V. Social Epidemiology: Past, Present, and Future / A. V. Diez Roux // Annual Review of Public Health – 2022 – Vol.43 – P. 79 – 98 DOI: 10.1146/annurev-publhealth-060220-042648
93. Emerging COVID-19 variants and their impact on SARS-CoV-2 diagnosis, therapeutics and vaccines / Q. Fernandes, VP. Inchakalody, M. Merhi [et al.] // Ann Med. – 2022 – Vol. 54, № 1 – P. 524–540 DOI: 10.1080/07853890.2022.2031274
94. Estimating the health impact of vaccination against ten pathogens in 98 low- and middle-income countries from 2000 to 2030 / X. Li , C. Mukandavire , Z. M. Cucunubá [et al.]. // The Lancet. – 2021. – Vol. 397, № 10272. – P. 1193–1212. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32657-X.
95. Garett, R. Online misinformation and vaccine hesitancy / R. Garett, S. D. Young // Translational behavioral medicine. – 2021. – Vol. 11, № 12. – P. 2194–2199. DOI: 10.1093/tbm/ibab128.
96. GAVI, the Vaccine Alliance. The GAVI Alliance Strategy. – [cited 2026 Jan 15]. – URL:https://www.gavi.org/our-alliance/strategy (дата обращения: 10.02.2026).

97. Global Polio Eradication Initiative. Polio Now. – [cited 2026 Jan 15]. – URL: https://polioeradication.org/polio-today/polio-now/ (дата обращения: 10.02.2026).
98. Gonzalez Herrero M. E. A qualitative mathematical model of the immune response under the effect of stress / M. E. Gonzalez Herrero, C. A. Kuehn. // Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science. – 2021. – Vol. 31, № 6. – DOI 10.1063/5.0055784
99. Hepatitis vaccination adherence and completion rates and factors associated with low compliance: A claims-based analysis of U.S. adults / J. LaMori , X. Feng , C. D Pericone [et al.] // PLoS One – 2022 – Vol.17, №2 – Art. e0264062. DOI: 10.1371/journal.pone.0264062
100. HLA and cytokine gene polymorphisms are independently associated with responses to hepatitis B vaccination / C. Wang, J. Tang, W. Song [et al.]/ Hepatology. — 2004. — Vol. 39, № 4. — P. 978–988. — DOI: 10.1002/hep.20142.
101. Icosavax Announces Positive Topline Interim Phase 2 Results for Combination VLP Vaccine Candidate IVX-A12 Against RSV and hMPV in Older Adults. – 2023. – URL: https://www.biospace.com/icosavax-announces-positive-topline-interim-phase-2-results-for-combination-vlp-vaccine-candidate-ivx-a12-against-rsv-and-hmpv-in-older-adults (дата обращения: 10.02.2026). – Текст: электронный
102. Immune-mediated cardiac development and regeneration / T. C. Byatt , E. Razaghi , S. Tüzüner , F. C Simões // Semin Cell Dev Biol. – Vol. 103613 DOI: 10.1016/j.semcdb.2025.103613
103. Impact of Immunosenescence on Vaccine Immune Responses and Countermeasures / L. Chen, C. Shao, J. Li, F. Zhu // Vaccines (Basel) – 2024 – Vol. 12 – №11 – Art. 1289 DOI: 10.3390/vaccines12111289
104. Impaired systemic proteostasis and peripheral immune cell dysfunction in kidney diseases / D. Bartolini, A. Migni, R. Russo, F. Galli // Journal of Translational Critical Care Medicine. – 2024. – Vol. 6, No. 1. – DOI: 10.1097/JTCCM-D-23-00016.

105. JN.1 variants circulating in Italy from October 2023 to April 2024: genetic diversity and immune recognition / E. Giombini , I. Schiavoni , L. Ambrosio [et al.] // BMC Infect Dis – 2025. – Vol.21№1 – Art. 291 DOI: 10.1186/s12879-025-10685-0.
106. Kenney, M. J. Autonomic Nervous System and Immune System Interactions / M. J. Kenney, C. K. Ganta // Comprehensive Physiology. – 2014. – Vol. 4, № 3. – P. 1177–1200. DOI: 10.1002/j.2040-4603.2014.tb00574.xDigital
107. Krammer, F. SARS-CoV-2 vaccines in development / F. Krammer // Nature. – 2020. – Vol. 586. – P. 516–527. DOI 10.1038/s41586-020-2798-3
108. Kreps, S. Factors Associated With US Adults' Likelihood of Accepting COVID-19 Vaccination / S. Kreps, S. Prasad , J. S Brownstein [et al.] // JAMA Network Open. –2020.–Vol.3, № 10. – Art. e2025594. DOI 10.1001/jamanetworkopen.2020.25594
109. Leach M., Vaccine anxieties: global science, child health and society / M. Leach , J. Fairhead // Fairhead Publisher – 2008 – Vol. 86, №9 – Art. 736 DOI: 10.2471/BLT.07.050369
110. Lentiviral haemopoietic stem-cell gene therapy in early-onset metachromatic leukodystrophy: an ad-hoc analysis of a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial /M. Sessa, L. Lorioli, F. Fumagalli // Lancet – 2016 – Vol.388 – P.476 – 487. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30374-9.
111. Li, Z. Social factors influencing behavioral intentions to vaccinate: personality traits and cues to action / Z. Li, X. Sun. // Frontiers in Psychology. – 2025. – Vol. 16. – Art. 1481147. DOI:10.3389/fpsyg.2025.1481147
112. MacDonald, N. E. Vaccine hesitancy: Definition, scope and determinants / N. E. MacDonald, SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy// Vaccine. – 2015. – Vol. 33, № 34. – P. 4161–4164. DOI 10.1016/j.vaccine.2015.04.036
113. Madison, A. A. Psychological and behavioral predictors of vaccine efficacy: Considerations for COVID-19 / A. A. Madison , M. R. Shrout, M. E. Renna , J. K Kiecolt-Glaser // Perspectives on Psychological Science. – 2021. – Vol. 16, № 2. – P. 191–203. DOI:10.1177/1745691621989243

114. Measuring the impact of COVID-19 vaccine misinformation on vaccination intent in the UK and USA / S. Loomba, A. de Figueiredo, S. J. Piatek, K. de Graaf, H. J. Larson // Nature Human Behaviour. – 2021. – Vol. 5, № 3. – P. 337–348. DOI 10.1038/s41562-021-01056-1
115. Mental disorders and risk of COVID-19-related mortality, hospitalisation, and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis / B. Vai , M. G. Mazza , C. D. Colli [et al.] // The Lancet Psychiatry. – 2021– Vol.8,№9 – P.797-812. DOI: 10.1016/S2215-0366(21)00232-7
116. Okoli G. N. Improved Methods for Vaccine Effectiveness Studies / G. Okoli , B. J. Cowling // The Journal of Infectious Diseases. — 2025. — Vol. 231, Iss. 6. — P. 1367–1370
117. One-Year Monitoring of the Evolution of SARS-CoV-2 Omicron Subvariants Through Wastewater Analysis (Central Italy, August 2023–July 2024) / A. Nappo, M. Petricciuolo, G. Berno // Life. – 2025. – Vol. 15, No. 6. – Art. 850. – DOI 10.3390/life15060850
118. Orenstein, W. A. Mounting a Good Offense against Measles / W. A. Orenstein, K. Seib , // The New England Journal of Medicine. – 2014. – Vol. 371, №18. – P. 1661–1663. DOI: 10.1056/NEJMp1408696
119. Painter, S. D. The weight of obesity on the human immune response to vaccination. / S. D. Painter, I. G. Ovsyannikova, G. A Poland // Vaccine— 2015 — Vol. 33, №36 – P. 4422– 4429. DOI:/10.1016/j.vaccine.2015.06.101
120. Palmer A., Misinformation, trust, and health: The case for information environment as a major independent social determinant of health / A. Palmer, S. Gorman // Social Science & Medicine. – 2025 – Vol. – 381. – Art. 118272. DOI: 10.1016/j.socscimed.2025.118272
121. Parental delay or refusal of vaccine doses, childhood vaccination coverage at 24 months of age, and the Health Belief Model / P. J. Smith, Sh. G. Humiston, E. K. Marcuse // Public Health Reports. – 2011– Vol.126– P.135-146. DOI: 10.1177/00333549111260S215

122. Pavlov, V. A. Molecular and Functional Neuroscience in Immunity. / V. A. Pavlov, S. S. Chavan 1, K. J Tracey // Annu Rev Immunol – 2018 – Vol. 36 – P. 783 – 812 DOI: 10.1146/annurev-immunol-042617-053158.
123. Pedersen, A. F. Psychological stress and antibody response to influenza vaccination: a meta-analysis / A. F. Pedersen, R. Zachariae, D. H. Bovbjerg. // Brain, behavior, and immunity. – 2009. – Vol. 23, № 4. – P. 427–433. – DOI 10.1016/ j.bbi.2009.01.004
124. Phadke, V. K. Association between vaccine refusal and vaccine-preventable diseases in the United States: a review of measles and pertussis / V. K. Phadke, R. A. Bednarczyk, D. A. Salmon, S. B. Omer. // JAMA. – 2016. – Vol. 315, № 11. – P. 1149–1158. DOI 10.1001/jama.2016.1353
125. Phillips, A. C. The vaccination model in psychoneuroimmunology research: a review / A. C. Phillips. // Psychoneuroimmunology: Methods and Protocols. – 2012. – Vol. 934. – P. 355–370. DOI 10.1007/978-1-62703-071-7_18
126. Pierri, F. Online misinformation is linked to early COVID-19 vaccination hesitancy and refusal / F. Pierri, B. L. Perry, M. R. DeVerna, [et al.]. // Scientific Reports. – 2022. – Vol. 12. – Art. 5966. DOI 10.1038/s41598-022-10070-w
127. Plotkin, S. A. Correlates of protection induced by vaccination / S. A. Plotkin. // Clinical and Vaccine Immunology. – 2010. – Vol. 17, № 7. – P. 1055–1065. DOI :10.1128/CVI.00131-10
128. Plotkin's Vaccines 8th edition/ W. A. Orenstein, P. A. Offit, K. M Edwards, S. A. Plotkin // Philadelphia : Elsevier, 2018 – 1639p.
129. Pluviano, S. Misinformation lingers in memory: Failure of three pro-vaccination strategies / S. Pluviano, C. Watt, S. Della Sala. // PLOS ONE. – 2017. – Vol. 12, № 7. – Art. e0181640. DOI 10.1371/journal.pone.
130. Pollard, A. J. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments / A. J. Pollard, E. M. Bijker. // Nature Reviews Immunology. – 2021. – Vol. 21, № 2. – P. 83–100. DOI 10.1038/s41577-020-00479-7
131. Psychological characteristics associated with COVID-19 vaccine hesitancy and resistance in Ireland and the United Kingdom / J. Murphy , F. Vallières , R. P

Bentall [et al.]. // Nature Communications. – 2021. – Vol. 12. – Art. 29. DOI: 10.1038/s41467-020-20226-9

132. Psychoneuroimmunology 4th ed. : textbook in 2 volumes / под редакцией R. Ader. — Burlington : Academic Press, 2006. – 1269 с.
133. Reconsidering inequalities in COVID-19 vaccine uptake in Germany: a spatiotemporal analysis combining individual educational level and area-level socioeconomic deprivation / M. Reis, N. Michalski, S. Bartig [et al.] // Scientific Reports. – 2024. – Vol. 14, № 1. – Art. 23904.
134. Resilience of routine childhood immunization services in two counties in Kenya in the face of the COVID-19 pandemic // H. Mirieri, C. Nasimiyu, J. Dawa [et al.] – Vol.41№52 – P. 7695-7704 DOI: 10.1016/j.vaccine.2023.09.023
135. Return On Investment From Childhood Immunization In Low- And Middle-Income Countries, 2011–20 / S. Ozawa, S Clark, A. Portnoy [et al.] // Health Affairs. – 2016. – Vol. 35, № 2. – P. 199–207. 10.1377/hlthaff.2015.1086
136. Revisiting COVID-19 vaccine hesitancy around the world using data from 23 countries in 2021 / J. V. Lazarus, K. Wyka, T. M. White [et al.]. // Nature Communications. – 2022. – Vol. 13. – Art. 3801. DOI 10.1038/s41467-022-31441-x
137. Roldão, A. Virus-like particles in vaccine development / A. Roldão, M. Candida M. Mellado, L. R Castilho [et al.]. // Expert Review of Vaccines. – 2010. – Vol. 9, № 10. – P. 1149–1176. DOI 10.1586/erv.10.115
138. Rosenberger, P. H. Psychosocial factors and surgical outcomes: an evidence-based literature review / P. H. Rosenberger, P. Jokl, J. Ickovics. // Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. – 2006. – Vol. 14, № 7. – P. 397–405. DOI 10.5435/ 00124635-200607000-00002
139. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine / F. P. Polack, S. J. Thomas, N. Kitchin [et al.]. // The New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 383,№27 – P. 2603–2615. DOI 10.1056/NEJMoa2034577
140. Segerstrom, S. C. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry / S. C. Segerstrom, G. E. Miller. //

Psychological Bulletin. – 2004. – Vol. 130, № 4. – P. 601–630. DOI 10.1037/0033-2909.130.4.601

141. Slavich G.M. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression / G. M. Slavich, M. R. Irwin // Psychological Bulletin. – 2014 – Vol. 140 – P.774-815. DOI: 10.1037/a0035302
142. Smallpox and its Eradication / F. Fenner, DA Henderson, I. Arita [et al.] // Geneva: World Health Organization – 1988 – 1421p.
143. Socioeconomic status correlates with COVID-19 vaccination coverage among primary and secondary students in the most populated city of Chile / E. Guerrero-Araya, C. Ravello, M. Rosemblatt, T.Perez-Acle // Scientific reports – 2025 – Vol.15 – Art.1509 DOI: 10.1038/s41598-024-84260-z
144. Spielberger, C. D. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory / C. D. Spielberger, R. L. Gorsuch, R. E. Lushene. Palo Alto. – CA: Consulting Psychologists Press, 1983.
145. The acute stress-induced immunoenhancement hypothesis / K. M. Edwards, V. E. Burns, D. Carroll // Exerc Sport Sci Rev. –2007– Vol. 35, №3 – P. 150 – 155 DOI: 10.1097/JES.0b013e3180a031bd
146. Thomson, A. The 5As: A practical taxonomy for the determinants of vaccine uptake / A. Thomson, K. Robinson, G. Vallée-Tourangeau. // Vaccine. – 2016. – Vol. 34, № 8. – P. 1018–1024. DOI :10.1016/j.vaccine. 2015.11.065
147. Troiano, G. Vaccine hesitancy in the era of COVID-19 / G. Troiano, A. Nardi. // Public Health. – 2021. – Vol. 194. – P. 245 – 251. DOI:10.1016/j.puhe.2021.02.025
148. Two Years of SARS-CoV-2 Omicron Genomic Evolution in Brazil (2022-2024): Subvariant Tracking and Assessment of Regional Sequencing Efforts / U. J. B. Souza, F. R.Spilki, A.Tanuri [et al.] // Viruses – 2025 –Vol.17№1 – Art.64 DOI: 10.3390/v17010064
149. Understanding vaccine hesitancy around vaccines and vaccination from a global perspective: a systematic review of published literature, 2007-2012 / H. J

Larson, C. Jarrett, E. Eckersberger [et al.] – 2014 – Vol.32, №19 – Art. 2150–9 DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.01.081

150. Vaccine hesitancy: an overview / E. Dubé , C. Laberge, M. Guay [et al.] // Hum Vaccin Immunother – 2013 –Vol. 9, №8 – P.1763-1773. DOI: 10.4161/hv.24657.
151. Vakhrusheva, A. V. SARS-CoV-2 subunit virus-like vaccine demonstrates high safety profile and protective efficacy: Preclinical study / A. V. Vakhrusheva, A.V. Kudriavtsev , N. A. Kryuchkov [et al.]. // Vaccines. – 2022. – Vol. 10, № 8. – Art. 1290. DOI: 10.3390/vaccines10081290
152. Vaganova, A. N. Anti-SARS-CoV-2 Seroprevalence in Northwestern Russia in 2020–2024 / A. N. Vaganova, E. V. Semenova, A. V. Ivanov // Journal of Global Biosecurity. – 2024. – Vol. 6, No. 1. – P. 1–15. – DOI: 10.31646/gbio.330.
153. Virus-like particles: preparation, immunogenicity and their roles as nanovaccines and drug nanocarriers / Nooraei S., Bahrulolum H., Hoseini Z.S. [et al.] Journal of Nanobiotechnology. — 2021. — Vol. 19, № 1. — P. 59. — DOI: 10.1186/s12951-021-00806-7.
154. Viswanathan K. Stress as an endogenous adjuvant: augmentation of the immunization phase of cell-mediated immunity / K. Viswanathan, C. Daugherty, F.S. // International Immunology. – 2005 – Vol.17№8–P.1059-1069. DOI: 10.1093/intimm/dxh286
155. Wang Q. Increased risk of COVID-19 infection and mortality in people with mental disorders: analysis from electronic health records in the United States / Q.Wang , R. Xu , N. D Volkow // World Psychiatry – 2021 – Vol.20№1 – P.124-130 DOI: 10.1002/wps.20806
156. WHO 14th meeting of the European Regional Verification Commission for Measles and Rubella Elimination (RVC) – официальный сайт ВОЗ – Geneva – URL : https://www.who.int/europe/news-room/events/item/2025/09/15/default-calendar/14th-meeting-of-the-european-regional-verification-commission-for-measles-and-rubella-elimination-(rvc) (дата обращения: 08.04.2026). – Текст : электронный.

157. WHO A Brief History of Vaccination – официальный сайт ВОЗ – Geneva – URL : https://www.who.int/news-room/spotlight/history-of-vaccination/a-brief-history-of-vaccination (дата обращения: 08.04.2026). – Текст : электронный.
158. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard – официальный сайт ВОЗ – Geneva – URL : https://covid19.who.int/ (дата обращения: 07.04.2026). – Текст : электронный.
159. WHO Managing the COVID-19 infodemic: Promoting healthy behaviours and mitigating the harm from misinformation and disinformation – официальный сайт ВОЗ – Geneva – URL : https://www.who.int/news/item/23-09-2020-managing-the-covid-19-infodemic-promoting-healthy-behaviours-and-mitigating-the-harm-from-misinformation-and-disinformation (дата обращения: 08.04.2026). – Текст : электронный.
160. WHO Review of the Pandemic Influenza Preparedness Framework – официальный сайт ВОЗ – Geneva – URL : https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA70/A70_17-en.pdf (дата обращения: 08.04.2026). – Текст : электронный.
161. Willingness to get the COVID-19 vaccine with and without emergency use authorization / J.P D Guidry, L. I Laestadius , E. K Vraga // Am J Infect Control – 2021 – Vol.49,№2 – P. 137–142 DOI: 10.1016/j.ajic.2020.11.018
162. Wolfe, R. M. Anti-vaccinationists past and present / R. M. Wolfe, L. K. Sharp. // BMJ. – 2002. – Vol. 325, № 7361. – P. 430–432. DOI:10.1136/bmj.325.7361.430
163. Yang E.V. Stress-induced immunomodulation and the implications for health / E. V. Yang, R. Glaser // International Immunopharmacology. – 2002 – Vol.2 – P.315-324 DOI: 10.1016/s1567-5769(01)00182-5
164. Zimmermann P. Factors That Influence the Immune Response to Vaccination / P.Zimmermann, N.Curtis // Clinical Microbiology Reviews – 2019 –Vol.32№2 – Art.e00084-18 DOI: 10.1128/CMR.00084-18

Приложение А. База данных

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2025625075

«Информированность школьников, студентов колледжей, студентов ВУЗов и их родителей, педагогов об организации здорового питания, режима дня, двигательной активности, использовании электронных устройств, вакцинопрофилактике»

Правообладатели: *Кириллова Анна Викторовна (RU), Милушкина Ольга Юрьевна (RU), Гребенникова Татьяна Владимировна (RU), Плотников Алексей Андреевич (RU), Скоблина Наталья Александровна (RU), Иевлева Ольга Владимировна (RU), Маркелова Светлана Валерьевна (RU), Дуброшина Екатерина Александровна (RU), Розенфельд Наталья Вадимовна (RU), Лукьянчикова Екатерина Константиновна (RU), Астахова Анна Эдуардовна (RU), Сергей Виктория Павловна (RU), Данилко Дарья Дмитриевна (RU), Савкин Евгений Александрович (RU)*

Авторы: *см. на обороте*

Заявка № **2025624654**

Дата поступления **28 октября 2025 г.**

Дата государственной регистрации в Реестре баз данных *12* ***ноября*** *2025 г.*

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов

Авторы: ***Кириллова Анна Викторовна (RU), Милушкина Ольга Юрьевна (RU), Гребенникова Татьяна Владимировна (RU), Плотников Алексей Андреевич (RU), Скоблина Наталья Александровна (RU), Иевлева Ольга Владимировна (RU), Маркелова Светлана Валерьевна (RU), Дуброшина Екатерина Александровна (RU), Розенфельд Наталья Вадимовна (RU), Лукьянчикова Екатерина Константиновна (RU), Астахова Анна Эдуардовна (RU), Сергей Виктория Павловна (RU), Данилко Дарья Дмитриевна (RU), Савкин Евгений Александрович (RU)***

Приложение Б. Патенты

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2828323

Вакцина на основе вирусоподобных частиц (VLP) для профилактики COVID-19 для интраназального применения

Патентообладатель: ***Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)***

Авторы: ***см. на обороте***

Заявка № **2024111817**
Приоритет изобретения **27 апреля 2024 г.**
Дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений Российской Федерации **09 октября 2024 г.**
Срок действия исключительного права на изобретение истекает **27 апреля 2044 г.**

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов

Авторы: ***Гребенникова Татьяна Владимировна (RU), Кондратьева Валерия Михайловна (RU), Чернорыж Яна Юрьевна (RU), Елисеева Олеся Васильевна (RU), Латышев Олег Евгеньевич (RU), Савочкина Татьяна Евгеньевна (RU), Лебедева Варвара Викторовна (RU), Плотников Алексей Андреевич (RU), Цибезов Валерий Владимирович (RU), Черепушкин Станислав Андреевич (RU), Филатов Илья Евгеньевич (RU), Ларичев Виктор Филиппович (RU), Федякина Ирина Тимофеевна (RU), Норкина Светлана Николаевна (RU), Костина Людмила Владимировна (RU), Зайкова Ольга Николаевна (RU), Хаметова Кизхалум Маликовна (RU), Баландина Марина Владимировна (RU), Плотникова Елена Михайловна (RU), Леснова Екатерина Ивановна (RU), Юрлов Кирилл Иванович (RU), Аканина Дарья Сергеевна (RU), Козлова Алина Александровна (RU), Баранец Марина Сергеевна (RU), Лосич Милана Анатольевна (RU), Мельниченко Анна Валерьевна (RU), Гинцбург Александр Леонидович (RU)***

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2834060

Вакцина на основе вирусоподобных частиц (VLP) для профилактики COVID-19 для парентерального применения

Патентообладатель: ***Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)***

Авторы: ***см. на обороте***

Заявка № **2024111818**
Приоритет изобретения **27 апреля 2024 г.**
Дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений Российской Федерации **03 февраля 2025 г.**
Срок действия исключительного права на изобретение истекает **27 апреля 2044 г.**

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов

Авторы: ***Гребенникова Татьяна Владимировна (RU), Савочкина Татьяна Евгеньевна (RU), Чернорыж Яна Юрьевна (RU), Елисеева Олеся Васильевна (RU), Латышев Олег Евгеньевич (RU), Лебедева Варвара Викторовна (RU), Плотников Алексей Андреевич (RU), Цибезов Валерий Владимирович (RU), Черепушкин Станислав Андреевич (RU), Филатов Илья Евгеньевич (RU), Ларичев Виктор Филиппович (RU), Федякина Ирина Тимофеевна (RU), Прилипов Алексей Геннадьевич (RU), Ожмегова Екатерина Никитична (RU), Норкина Светлана Николаевна (RU), Костина Людмила Владимировна (RU), Зайкова Ольга Николаевна (RU), Хаметова Кизхалум Маликовна (RU), Баландина Марина Владимировна (RU), Плотникова Елена Михайловна (RU), Леснова Екатерина Ивановна (RU), Юрлов Кирилл Иванович (RU), Аканина Дарья Сергеевна (RU), Козлова Алина Александровна (RU), Баранец Марина Сергеевна (RU), Лосич Милана Анатольевна (RU), Кириллов Илья Михайлович (RU), Гинцбург Александр Леонидович (RU)***

ЕВРАЗИЙСКАЯ ПАТЕНТНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ЕВРАЗИЙСКОЕ ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО

ЕВРАЗИЙСКИЙ ПАТЕНТ

ЕВРАЗИЙСКИЙ ПАТЕНТ
НА ИЗОБРЕТЕНИЕ
№ 052044

Название изобретения:

ВАКЦИНА НА ОСНОВЕ ВИРУСОПОДОБНЫХ ЧАСТИЦ (VLP) ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ COVID-19 ДЛЯ ИНТРАНАЗАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Патентовладельцы:

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ "НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ ИМЕНИ ПОЧЕТНОГО АКАДЕМИКА Н.Ф. ГАМАЛЕИ" МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (RU)

Изобретатели:

Гребенникова Татьяна Владимировна, Кондратьева Валерия Михайловна, Чернорыж Яна Юрьевна, Елисеева Олеся Васильевна, Латышев Олег Евгеньевич, Савочкина Татьяна Евгеньевна, Лебедева Варвара Викторовна, Плотников Алексей Андреевич, Цибезов Валерий Владимирович, Черепушкин Станислав Андреевич, Филатов Илья Евгеньевич, Ларичев Виктор Филиппович, Федякина Ирина Тимофеевна, Норкина Светлана Николаевна, Костина Людмила Владимировна, Зайкова Ольга Николаевна, Хаметова Кизхалум Маликовна, Баландина Марина Владимировна, Плотникова Елена Михайловна, Леснова Екатерина Ивановна, Юрлов Кирилл Иванович, Аканина Дарья Сергеевна, Козлова Алина Александровна, Баранец Марина Сергеевна, Лосич Милана Анатольевна, Мельниченко Анна Валерьевна, Гинцбург Александр Леонидович (RU)

Заявка №:	**202492961**
Дата подачи заявки:	**13 декабря 2024 г.**
Дата выдачи патента:	**26 декабря 2025 г.**

Настоящим удостоверяется, что евразийский патент выдан на изобретение с формулой, опубликованной в Бюллетене Евразийского патентного ведомства «Изобретения (евразийские заявки и патенты)» № 12 / 2025 год.

При уплате установленных годовых пошлин патент действует на территории государств-участников Евразийской патентной конвенции – Азербайджанской Республики, Кыргызской Республики, Республики Армения, Республики Беларусь, Республики Казахстан, Республики Таджикистан, Российской Федерации, Туркменистана.

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ

Сертификат:1650024017000
Владелец: Ивлиев Григорий Петрович
Действителен с 15.04.2022 по 14.04.2027

ИВЛИЕВ Григорий Петрович
Президент Евразийского патентного ведомства

ЕВРАЗИЙСКАЯ ПАТЕНТНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ЕВРАЗИЙСКОЕ ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО

ЕВРАЗИЙСКИЙ ПАТЕНТ

ЕВРАЗИЙСКИЙ ПАТЕНТ
НА ИЗОБРЕТЕНИЕ
№ 052045

Название изобретения:

ВАКЦИНА НА ОСНОВЕ ВИРУСОПОДОБНЫХ ЧАСТИЦ (VLP) ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ COVID-19 ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Патентовладельцы:

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ "НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ ИМЕНИ ПОЧЕТНОГО АКАДЕМИКА Н.Ф. ГАМАЛЕИ" МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (RU)

Изобретатели:

Гребенникова Татьяна Владимировна, Савочкина Татьяна Евгеньевна, Чернорыж Яна Юрьевна, Елисеева Олеся Васильевна, Латышев Олег Евгеньевич, Лебедева Варвара Викторовна, Плотников Алексей Андреевич, Цибезов Валерий Владимирович, Черепушкин Станислав Андреевич, Филатов Илья Евгеньевич, Ларичев Виктор Филиппович, Федякина Ирина Тимофеевна, Прилипов Алексей Геннадьевич, Ожмегова Екатерина Никитична, Норкина Светлана Николаевна, Костина Людмила Владимировна, Зайкова Ольга Николаевна, Хаметова Кизхалум Маликовна, Баландина Марина Владимировна, Плотникова Елена Михайловна, Леснова Екатерина Ивановна, Юрлов Кирилл Иванович, Аканина Дарья Сергеевна, Козлова Алина Александровна, Баранец Марина Сергеевна, Лосич Милана Анатольевна, Кириллов Илья Михайлович, Гинцбург Александр Леонидович (RU)

Заявка №:	**202492962**
Дата подачи заявки:	**13 декабря 2024 г.**
Дата выдачи патента:	**26 декабря 2025 г.**

Настоящим удостоверяется, что евразийский патент выдан на изобретение с формулой, опубликованной в Бюллетене Евразийского патентного ведомства «Изобретения (евразийские заявки и патенты)» № 12 / 2025 год.

При уплате установленных годовых пошлин патент действует на территории государств-участников Евразийской патентной конвенции – Азербайджанской Республики, Кыргызской Республики, Республики Армения, Республики Беларусь, Республики Казахстан, Республики Таджикистан, Российской Федерации, Туркменистана.

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ

Сертификат: 1650024017000
Владелец: **Ивлиев Григорий Петрович**
Действителен с 15.04.2022 по 14.04.2027

ИВЛИЕВ Григорий Петрович
Президент Евразийского патентного ведомства

Приложение В. Дипломы МЗИ

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

НАЦИОНАЛЬНАЯ СИСТЕМА РАЗВИТИЯ НАУЧНОЙ, ТВОРЧЕСКОЙ И ИННОВАЦИОННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МОЛОДЁЖИ РОССИИ «ИНТЕГРАЦИЯ»

ДИПЛОМ

ЗА ПОБЕДУ

в XX Всероссийском конкурсе молодежи образовательных и научных организаций на лучшую работу

«МОЯ ЗАКОНОТВОРЧЕСКАЯ ИНИЦИАТИВА»®

Очный тур, г.Москва, Конгресс-центр ГК «Космос», 13 – 15 мая 2025 г.
(Приказы Минпросвещения России от 30.08.2024 г. № 620 и Минобрнауки России от 13.09.2024 г. № 602)

по направлению
"ОБРАЗОВАНИЕ, НАУКА, ЗДРАВООХРАНЕНИЕ И КУЛЬТУРА"

НАГРАЖДАЕТСЯ

Плотников Алексей Андреевич

(н.р. Гребенникова Татьяна Владимировна)

ФГБУ НИЦЭМ им Гамалеи, г. Москва

Постановление № 330 от 14 мая 2025 г.

Сопредседатель Оргкомитета
Председатель НС «Интеграция» ***А.С. Обручников***

Серия МЗИ XX **2025** **№ 011753**

НАЦИОНАЛЬНАЯ СИСТЕМА РАЗВИТИЯ НАУЧНОЙ, ТВОРЧЕСКОЙ
И ИННОВАЦИОННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МОЛОДЁЖИ РОССИИ «ИНТЕГРАЦИЯ»

ДИПЛОМ

НАГРАЖДАЕТСЯ

Лауреат XX Всероссийского заочного конкурса молодёжи образовательных и научных организаций на лучшую работу

«МОЯ ЗАКОНОТВОРЧЕСКАЯ ИНИЦИАТИВА»®

Приказы Минпросвещения России от 30.08.2024 г. № 620 и
Минобрнауки России от 13.09.2024 г. № 602

по направлению
"ОБРАЗОВАНИЕ, НАУКА, ЗДРАВООХРАНЕНИЕ И КУЛЬТУРА"

Плотников Алексей Андреевич

н.р. Гребенникова Татьяна Владимировна

ФГБУ НИЦЭМ им Гамалеи, г. Москва, г. Москва

Постановление № 329 от 14 апреля 2025 г.

Сопредседатель Оргкомитета,
Председатель НС «Интеграция» ***А.С. Обручников***

Серия МЗИ XX/I **2025** **№ 021522**

Приложение Г. Акты внедрения

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный исследовательский центр эпидемиологии
и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

(ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России)

123098, Москва, ул. Гамалеи, 18, Тел: 8 499-193-30-01, http://www.gamaleya.org, E-mail: info@gamaleya.org, Факс:8 499-193-61-83

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБУ «НИЦЭМ
им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России

_____ Д.Ю. Логунов

АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ
В ПРАКТИКУ УЧЕБНОЙ И НАУЧНОЙ РАБОТЫ
результатов диссертации Плотникова Алексея Андреевича

Эффект от внедрения

В учебный курс аспирантов ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, обучающихся по направлениям подготовки 3.2. «Профилактическая медицина» (3.2.2. Эпидемиология) внедрены лекции по основным научным положениям, выводам и рекомендациям научно-исследовательской работы на тему «Исследование факторов приверженности к вакцинации как важнейшей части профилактических мероприятий для повышения здоровья населения».

Ответственный за внедрение в подразделении

Заведующий аспирантурой О.Н. Рудь

«УТВЕРЖДАЮ»
Проректор по научной работе
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России
(Пироговский Университет)
д.б.н, профессор РАН Д.В. Ребриков
«_____» _____ 20__ г.
20. 01. 2026

СПРАВКА О ВНЕДРЕНИИ

Выдана Плотникову Алексею Андреевичу для предоставления в диссертационный Совет, свидетельствующая о том, что результаты его диссертационной работы «ИССЛЕДОВАНИЕ ФАКТОРОВ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ВАКЦИНАЦИИ КАК ВАЖНЕЙШЕЙ ЧАСТИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ» были использованы для разработки базы данных «Информированность школьников, студентов колледжей, студентов ВУЗов и их родителей, педагогов об организации здорового питания, режима дня, двигательной активности, использовании электронных устройств, вакцинопрофилактики» и внедрены в рабочие программы для обучающихся по специальностям «Леченое дело», «Педиатрия» и реализуется на кафедре гигиены ИПМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет).

Заведующий кафедрой гигиены ИПМ
Член-корр. РАН, профессор, д.м.н. О. Ю. Милушкина

ОРГКОМИТЕТ
Всероссийского конкурса молодежи образовательных
и научных организаций на лучшую работу
«Моя законотворческая инициатива®»

Россия, 111673, Москва, ул. Дмитриевского, 5, оф. 7, НО «ИНТЕГРАЦИЯ», тел.: (495) 374-59-57, www.nauka21.com, www.zakonoinitiativa.org, E-mail: in21@mail.ru

№ АО-01/1-МЗИ/20
от 22.01.2026 г.

СПРАВКА

Выдана **Плотникову Алексею Андреевичу** для предоставления в диссертационный Совет, свидетельствующая о том, что он являлся соискателем XX Всероссийского конкурса молодёжи образовательных и научных организаций на лучшую работу «Моя законотворческая инициатива», учреждённого в ознаменование 100-летия образования Государственной Думы в России в 2005 году, с работой «Законотворческая инициатива о внесении изменения в статью 4 Федерального закона от 17 сентября 1998 г. № 157-ФЗ «ОБ ИММУНОПРОФИЛАКТИКЕ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ» и признан победителем Конкурса с вручением Золотого знака отличия «Депутатский резерв».

Законотворческая инициатива, изложенная в его диссертационной работе «ИССЛЕДОВАНИЕ ФАКТОРОВ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ВАКЦИНАЦИИ КАК ВАЖНЕЙШЕЙ ЧАСТИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ» опубликована в книге Сборник тезисов работ участников XX Всероссийского конкурса «Моя законотворческая инициатива» (I том, 640 стр., ISBN 978-5-9216-0646-3ц). Книга и выписка из Федерального реестра молодых политических лидеров, в составе которого Плотников А.А., направлены в профильные комитеты Государственной Думы и федеральные министерства, поддерживающие Конкурс, в т.ч. Министерство здравоохранения Российской Федерации, для изучения.

Для сведения. В Конкурсе приняли участие 1195 соискателей из 388 образовательных и научных организаций 147 городов и других муниципальных образований 69 субъектов Российской Федерации. Соискателями Конкурса являлись обучающие и преподаватели из образовательных и научных организаций, подведомственных: Верховному Суду Российской Федерации, Правительству Российской Федерации; Генеральной прокуратуре Российской Федерации, Минобороны России, Минюсту России, ФСИН России, МВД России, Минобрнауки России, Минпросвещению России, Минздраву России, Минсельхозу России, Минтрансу России, МЧС России, Роспатенту России, ФТС России, МИД России, государственным органам власти субъектов Российской Федерации, органам местного самоуправления.

Председатель Оргкомитета А.О. Обручников

А.А. Румянцев, 8-495-374-59-57

Приложение Д. Критерии включения/невключения в РКИ

Критерии включения	Добровольцы должны соответствовать следующим критериям включения: **Тип участников** • Здоровые[1] добровольцы. **Возраст на момент подписания Информированного согласия** • от ≥ 18 до ≤ 60 лет. **Пол** • Мужской или женский. **Репродуктивные характеристики** • Для женщин, способных к деторождению - отрицательный тест на беременность и согласие придерживаться адекватных методов контрацепции (использование контрацептивов в течение месяца после последней вакцинации). Женщины должны применять методы контрацепции с надежностью более 90 % (шеечные колпачки со спермицидом, диафрагмы со спермицидом, презервативы, внутриматочные спирали), или же быть стерильными, или в состоянии постменопаузы. • Для мужчин, способных к зачатию - согласие придерживаться адекватных методов контрацепции в течение месяца после последней вакцинации. Мужчины и их половые партнерши должны применять методы контрацепции с надежностью более 90 %

[1] Понятие «здоровый» определяется как отсутствие отклонений, выявленных при сборе медицинского анамнеза, при проведении стандартных клинических и инструментальных обследований, а также при отсутствии клинически значимых отклонений (от референтных значений лаборатории) в лабораторных анализах крови и мочи и хронических заболеваний в стадии обострения.

	(шеечные колпачки со спермицидом, диафрагмы со спермицидом, презервативы, внутриматочные спирали), или же быть стерильными. **Процедуры исследования** • Письменное Информированное согласие добровольца на участие в клиническом исследовании. • Добровольцы, способные выполнять требования Протокола (т.е. отвечать на телефонные звонки, заполнять Дневник самонаблюдения, приходить на контрольные Визиты).
Критерии невключения	Добровольцы не могут быть включены в исследование, если присутствует любой из следующих критериев: **Инфекция SARS-CoV-2** • Положительный результат на определение антигена вируса SARS-CoV-2 методом ИХА или ПЦР на Скрининге / перед вакцинацией. • Случай установленного заболевания COVID-19, подтвержденный методом ПЦР и/или ИХА, за последние 6 месяцев. • История контактов с подтвержденными или предполагаемыми случаями инфицирования SARS-CoV-2 в течение 7 дней до Скрининга / перед вакцинацией. **Заболевания или медицинские состояния** • Серьезная поствакцинальная реакция (температура выше 40 С, гиперемия или отек более 8 см в диаметре) или осложнение (коллапс или шокоподобное состояние, развившиеся в течение 48 ч после вакцинации; судороги, сопровождаемые или не сопровождаемые лихорадочным состоянием) на любую предыдущую вакцинацию. • Отягощенный аллергологический анамнез (анафилактический шок, отек Квинке, полиморфная экссудативная экзема, сывороточная болезнь в анамнезе, гиперчувствительность или аллергические реакции на введение каких-либо вакцин в анамнезе, известные аллергические реакции на компоненты вакцины и др.). • Синдром Гийéна-Барре (острый полирадикулит) в анамнезе. • Аксиллярная температура на момент вакцинации более 37,0 °С. • Острые инфекционные заболевания (выздоровление ранее 2-х недель до Скрининга) по данным анамнеза. • ЛОР-патология, которая не позволяет включить добровольцев в исследование (заложенность носа, в том числе из-за анатомических/структурных причин, острого или хронического риносинусита, полипов носа или других причин, а также использование любого назального спрея / или назальных капель). • Положительный анализ крови на ВИЧ, сифилис, гепатиты В/С по данным анамнеза.

	• Тяжелые и/или неконтролируемые заболевания сердечно-сосудистой, бронхолегочной, нейроэндокринной систем, желудочно-кишечного тракта, печени, почек, кроветворной, иммунной систем. • Состоит на диспансерном учете по поводу туберкулеза, лейкоза, онкологических заболеваний, аутоиммунных заболеваний. • Любое подтвержденное или предполагаемое иммуносупрессивное или иммунодефицитное состояние в анамнезе. **Предшествующая или сопутствующая терапия** • Предшествующая вакцинация экспериментальной или зарегистрированной вакциной для профилактики COVID-19, которая может повлиять на интерпретацию данных исследования в течение последних 6 месяцев. • Проведенная вакцинация любой вакциной в течение 30 дней до вакцинации / первой дозы исследуемой вакциной или планируемое введение в течение 30 дней после вакцинации / последней дозы исследуемой вакциной. • Длительное применение (более 14 дней) иммунодепрессантов или других иммуномодулирующих препаратов (иммунорегуляторные пептиды, цитокины, интерфероны, эффекторные белки иммунной системы (иммуноглобулины), индукторы интерферона (циклоферон) в течение шести месяцев, предшествующих исследованию, по данным анамнеза. • Лечение глюкокортикостероидами (≥ 20 мг преднизолона, или аналога, в течение более чем 15 дней в течение последнего месяца). • Добровольцы, получавшие препараты иммуноглобулина или переливание крови в течение последних 3-х месяцев до начала исследования по данным анамнеза. **Другие критерии невключения** • Участие в каком-либо другом клиническом исследовании в течение последних 3 месяцев. • Прием более чем 10 ед. алкоголя[1] в неделю или анамнестические сведения об алкоголизме, наркомании, злоупотреблении лекарственными препаратами. • Беременность или кормление грудью. • Индекс массы тела менее 18 или более 30 кг/м^2.

[1] - Количество единиц алкоголя определяется по формуле: **количество (литры) × крепость (%) × 0,789 = количество единиц алкоголя.** Например, 0,5 литра пива крепостью 4,5 % составляет 1,8 единиц алкоголя. 0,75-литровая бутылка вина крепостью 14 %, в свою очередь, 8,3 единицы.

Критерии исключения добровольца из исследования	• Отзыв добровольцем Информированного согласия; • Доброволец был включен с нарушением критериев включения/невключения Протокола. • Несоблюдение добровольцем правил участия в исследовании. • Доброволец отказывается сотрудничать или недисциплинирован (например, неявка на запланированный визит без предупреждения врача-исследователя и/или потеря связи с добровольцем), либо выбыл из-под наблюдения. • По административным причинам (прекращение исследования Спонсором или регуляторными органами), а также при грубых нарушениях Протокола, способных повлиять на результаты исследования.
Критерии прекращения введения препарата	• Любое НЯ//СНЯ, по обоснованному мнению врача-исследователя, может поставить под угрозу безопасность добровольца. • Положительный результат на определение антигена вируса SARS-CoV-2 методом ИХА или ПЦР перед вакцинацией. • Случай установленного заболевания COVID-19, подтвержденный методом ПЦР и/или ИХА, перед вакцинацией. • История контактов с подтвержденными или предполагаемыми случаями инфицирования SARS-CoV-2 в течение 7 дней перед вакцинацией. • Серьезная поствакцинальная реакция (температура выше 40 С, гиперемия или отек более 8 см в диаметре) или осложнение (коллапс или шокоподобное состояние, развившиеся в течение 48 ч после вакцинации; судороги, сопровождаемые или не сопровождаемые лихорадочным состоянием) на предыдущую вакцинацию. • Развитие аллергической реакции на введение исследуемого препарата (на предыдущую вакцинацию). • Аксиллярная температура на момент вакцинации ≥37,0 °С. • Острые инфекционные заболевания (выздоровление ранее 2-х недель до вакцинации) по данным анамнеза. • Положительный анализ крови на ВИЧ, сифилис, гепатиты В/С по данным анамнеза. • Тяжелые и/или неконтролируемые заболевания сердечно-сосудистой, бронхолегочной, нейроэндокринной систем, желудочно-кишечного тракта, печени, почек, кроветворной, иммунной систем. • Состоит на диспансерном учете по поводу туберкулеза, лейкоза, онкологических заболеваний, аутоиммунных заболеваний. • Любое подтвержденное или предполагаемое иммуносупрессивное или иммунодефицитное состояние в анамнезе. • Прием неразрешенной терапии. • Участие в каком-либо другом клиническом исследовании. • Прием более чем 10 ед. алкоголя в неделю. • Беременность.