

# АНАЛИЗ ИММУНОГЕННОСТИ ВАКЦИННОГО ШТАММА ВИРУСА ГРИППА А(Н1N1)pdm09 В ПАНДЕМИЮ И ПОСТПАНДЕМИЧЕСКИЙ ПЕРИОД (2009–2014 гг.) С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГРАФИЧЕСКОГО МЕТОДА



В.С. Вакин<sup>1</sup>, И.В. Амосова<sup>1</sup>, Е.М. Войцеховская<sup>1</sup>, Т.А. Тимошичева<sup>1</sup>, А.А. Васильева<sup>1</sup>, М.Г. Позднякова<sup>1</sup>, Л.В. Лялина<sup>2</sup>, В.А. Марченко<sup>1</sup>, И.Ю. Никоноров<sup>1</sup>, М.П. Грудинин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** В настоящее время оценка иммуногенных свойств вирусов гриппа, входящих в состав гриппозных вакцин, проводится с использованием показателей серопротекции, сероконверсии и кратности приростов антител после вакцинации. При этом существенные различия в иммуногенности вакцин, связанные с динамикой формирования высоких титров антител, ответственных за длительную защиту привитых, остаются за рамками внимания исследователей. Вирусы гриппа, подобные А(Н1N1)pdm09, вызвавшему пандемию 2009–2010 гг., продолжают циркуляцию в человеческой популяции, поэтому оценка иммуногенной активности вакцинных вирусов, подготовленных в пандемический период, представляет интерес с точки зрения методологии подготовки пандемических вакцин для их применения в различных в различных группах населения (взрослые, дети, пожилые люди). Анализ иммуногенности гриппозных вакцин, применяемых в период пандемии свиного гриппа 2009–2010 гг. и постпандемический период до 2014 г., был выполнен графическим методом (иммунографики). Для каждой группы привитых (в зависимости от использованной вакцины) вычисляли кратность нарастания антител (КрН) и строили графики иммуногенности. По оси абсцисс (x) откладывали значения КрН антител, имеющихся в данной группе вакцинированных, по оси ординат (y) — количество сывороток (в %) с данной кратностью нарастания антител от 1 до максимально достигнутых в группе привитых. Предлагаемая методика оценки иммуногенности позволяет строить графики независимо от уровня антител в сыворотках волонтеров. Использование метода иммунографиков позволило выявить ряд особенностей формирования иммунного ответа к пандемическому вирусу А(Н1N1)pdm09, таких как отсутствие иммунного ответа у значительного количества взрослых волонтеров (25–27%) и детей младшего возраста (60–70%) на введение моновакцины. Причинами такой иммунной реакции могут быть как недостаточная доза вирусного антигена в вакцине, так и супрессия иммунного ответа, которую оказывал вирус гриппа А(Н1N1)pdm09. Изучение иммуногенных свойств сезонных гриппозных вакцин в период с 2010 по 2014 г., содержащих антиген вируса гриппа А(Н1N1)pdm09, выявило разнообразие в формировании гуморального иммунитета у вакцинированных от кратковременного с невысокой кратностью нарастания антител у детей до формирования высоких титров антител у по-

## Адрес для переписки:

Тимошичева Татьяна Александровна  
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова 15/17,  
ФГБУ НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева Минздрава России.  
Тел.: 8 (812) 499-15-84. E-mail: tatianatim@mail.ru

## Contacts:

Tatyana A. Timoshicheva  
197376, Russian Federation, St. Petersburg, Prof. Popova str., 15/17,  
Smorodintsev Research Institute of Influenza.  
Phone: +7 (812) 499-15-84. E-mail: tatianatim@mail.ru

## Для цитирования:

Вакин В.С., Амосова И.В., Войцеховская Е.М., Тимошичева Т.А., Васильева А.А., Позднякова М.Г., Лялина Л.В., Марченко В.А., Никоноров И.Ю., Грудинин М.П. Анализ иммуногенности вакцинного штамма вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 в пандемию и постпандемический период (2009–2014 гг.) с использованием графического метода // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, № 1. С. 158–164. doi: 10.15789/2220-7619-IAO-1693

## Citation:

Vakin V.S., Amosova I.V., Voitsekhovskaya E.M., Timoshicheva T.A., Vasileva A.A., Pozdnyakova M.G., Lyalina L.V., Marchenko V.A., Nikonorov I.Yu., Grudin M.P. Immunograph-based analysis of the influenza a(H1N1)pdm09 vaccine strain immunogenicity in the pandemic and post-pandemic period (2009–2014) // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2022, vol. 12, no. 1, pp. 158–164. doi: 10.15789/2220-7619-IAO-1693

жилых людей. Практическим результатом иммунографического анализа гриппозных моновакцин, в частности полученных на основе вируса гриппа А(Н1N1)рdм09, могут быть рекомендации по увеличению антигенной нагрузки в начале пандемического цикла и/или купирование супрессивных свойств вакцинных вирусов в составе детских вакцин, так как увеличение дозы вируса в вакцине для детей не всегда выполнимо.

**Ключевые слова:** вирус гриппа А, H1N1рdм, пандемия, вакцина, иммуногенность, иммунографик.

## IMMUNOGRAPH-BASED ANALYSIS OF THE INFLUENZA A(H1N1)рdм09 VACCINE STRAIN IMMUNOGENICITY IN THE PANDEMIC AND POST-PANDEMIC PERIOD (2009–2014)

Vakin V.S.<sup>a</sup>, Amosova I.V.<sup>a</sup>, Voitsekhovskaya E.M.<sup>a</sup>, Timoshicheva T.A.<sup>a</sup>, Vasileva A.A.<sup>a</sup>, Pozdnyakova M.G.<sup>a</sup>, Lyalina L.V.<sup>b</sup>, Marchenko V.A.<sup>a</sup>, Nikonorov I.Yu.<sup>a</sup>, Grudinina M.P.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>b</sup> St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

**Abstract.** Currently, the assessment of the immunogenic properties of influenza viruses as a part of influenza vaccines is carried out by using seroprotection, seroconversion as well as the rate of increases in post-vaccination antibodies. At the same time, significant differences in the immunogenicity of vaccines related to dynamic formation of high antibody titers responsible for long-term protection of the vaccinated, are neglected. Influenza viruses such as A(H1N1)рdм09 that caused 2009–2010 pandemic continue to circulate in the population, therefore, the assessment of the immunogenic activity of vaccine viruses prepared during the pandemic period is interesting in for the methodology to prepare pandemic vaccines to be used in various groups (adults, children, elderly people). Analyzing immunogenicity of influenza vaccines used during the 2009–2010 swine influenza pandemic and the post-pandemic period up to the year 2014 was carried out by applying the graphical method for assessing immunogenicity (immunographs) measured as follows: for each group of vaccinated subjects (depending on the vaccine used), an increased rate in antibody level was calculated and the graphs of immunogenicity were plotted. An increased rate of serum antibodies magnitude from vaccinated subjects and the number of sera (in %) with a given fold increase rate in antibody level from 1 to the maximum magnitude were plotted on the x- and y-axis, respectively. The proposed method for assessing immunogenicity allows to plot immunogenicity graphs regardless of the serum antibodies level found in volunteers. The assessment described above revealed a several features for developing immune response to the pandemic virus A(H1N1)рdм09 such as the lack of immune response in a substantial number of adult volunteers (25–27%) and young children (60–70%) after monovaccine administration. The reason for such immune response can be both an insufficient dose of vaccine-containing viral antigen and suppressed immune response caused by the influenza A(H1N1)рdм09. A study on the immunogenic properties for seasonal influenza vaccines containing the influenza A(H1N1)рdм09 virus antigen in the years 2010–2014 revealed a variety in emerging humoral immunity ranging from a short-term, low-frequency increase in antibodies from vaccinated children to the formation of high antibody titers in elderly. Practically, immunographic analysis of influenza vaccines particularly those derived from the influenza A(H1N1)рdм09 virus, may result in proposing recommendations to increase an antigenic load at the beginning of a pandemic cycle and/or block the suppressive properties of vaccine-contained viruses in pediatric vaccines, because escalating virus dose in the vaccine may not always be achievable in this case.

**Key words:** influenza A virus, H1N1рdм, pandemic, vaccine, immunogenicity, immunograph.

## Введение

В течение многих лет высокая иммуногенная активность вакцинных штаммов вируса гриппа наряду с антигенной специфичностью служит основным критерием их пригодности для вакцинопрофилактики гриппозной инфекции у людей [4].

В настоящее время оценка иммуногенных свойств гриппозных вирусов проводится по тестовым таблицам, включающим данные по серопротекции, сероконверсии и кратности приростов антител после вакцинации [7]. При этом существенные различия в иммуногенности вакцин, связанные с динамикой формирования высоких титров антител, ответственных за длительную защиту привитых, остаются за рамками внимания исследователей.

Ранее для решения данного вопроса нами был применен графический метод оценки иммуногенной активности вирусов [2] в дополнение к тестовым таблицам, что позволило выявить динамику формирования общего пула антител у вакцинированных людей.

Использование динамического показателя кратности нарастания антител (КрН) сделало возможным определение количественных и качественных показателей эффективности вакцинации, в том числе с учетом группы серологически положительных привитых волонтеров.

При сравнении различных типов вакцин (субъединичных и сплит-вакцин) [3] были обнаружены существенные различия между ними по форме графиков и количественным параметрам образования антител.

В настоящее время вирусы гриппа, подобные А(Н1N1)pdm09, вызвавшие пандемию 2009–2010 гг., продолжают циркуляцию в человеческой популяции, поэтому оценка иммуногенной активности вакцинных вирусов, подготовленных в пандемический период, представляет интерес с точки зрения методологии подготовки пандемических вакцин для их применения в различных группах населения (взрослые, дети, пожилые люди).

Результаты анализа иммунографиков могут быть важны для понимания процессов формирования гуморального иммунитета к пандемическому вирусу А(Н1N1)pdm09 и штаммам вирусов гриппа других серотипов с учетом динамики кратности нарастания титров (КрН) антител, их величин и сроков существования защитных титров.

Цель исследования — анализ иммуногенной активности вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 в составе вакцин в различных возрастных группах в период пандемии и постпандемический период с применением метода графической оценки иммуногенности.

## Материалы и методы

*Вирусы.* Сравнивались иммуногенные свойства вакцинного штамма вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 (штамм А/Калифорния/07/09) в составе моно- и поливалентных вакцин в период пандемии 2009–2010 гг. и постпандемический период до 2014 г.

### *Вакцины:*

- вакцина 1 — вакцина гриппозная моновалентная инактивированная субъединичная адьювантная (культуральная). В иммунизирующей дозе содержится 5 мкг гемагглютинаина пандемического вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 и 500 мкг иммуноадьюванта «Полиоксидоний»;
- вакцина 2 — вакцина гриппозная моновалентная инактивированная субъединичная адьювантная (эмбриональная). В иммунизирующей дозе содержится 5 мкг гемагглютинаина пандемического вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 и 500 мкг иммуноадьюванта «Полиоксидоний»;
- вакцина 3 — смесь высокоочищенных поверхностных и внутренних антигенов вирусов гриппа А (субтипов (Н1N1)pdm09, Н3N2) и В. В иммунизирующей дозе содержится по 15 мкг гемагглютинаина каждого вируса;
- вакцина 4 — расщепленная (сплит) инактивированная вакцина с антигенной нагрузкой 15 мкг гемагглютинаина каждого вируса;
- вакцина 5 — гриппозная инактивированная вакцина, содержащая по 5 мкг поверхностных гликопротеинов вирусов

гриппа А (субтипов (Н1N1)pdm09 и Н3N2), 11 мкг гемагглютинаина вируса гриппа В и 500 мкг адьюванта «Совидон»;

- вакцина 6 — субъединичная адьювантная вакцина, содержащая по 5 мкг гемагглютининов вирусов гриппа А (субтипов (Н1N1)pdm09 и Н3N2), 11 мкг гемагглютинаина вируса гриппа В и 500 мкг иммуноадьюванта «Полиоксидоний».

Все вакцины были зарегистрированы на территории РФ и допущены к обращению на территории РФ.

### *Методы формирования таблиц и графиков.*

Для исследования были использованы парные сыворотки крови, взятые у волонтеров до и на 28 день после вакцинации. Методика оценки иммуногенности позволяет строить графики независимо от уровня антител в сыворотках волонтеров, однако привлечение к эксперименту волонтеров с исходными титрами выше 1:5 слабо меняло форму графиков. Сравнение вакцин проводили по группам серонегативных привитых с исходными титрами антител 1:5.

Метод построения иммунографиков подробно изложен в работе Вакина В.С. и соавт. [2]. Для каждой группы привитых (в зависимости от использованной вакцины) вычисляли кратность нарастания антител (КрН) и строили графики иммуногенности. По оси абсцисс (x) откладывали значения КрН антител, имеющих в данной группе вакцинированных. На оси ординат (y) — количество сывороток (в %) с данной кратностью нарастания антител от 1 до максимально достигнутых в группе привитых.

Таблицы для построения графиков иммуногенности были составлены по данным первичных протоколов испытаний иммуногенной активности соответствующих гриппозных вакцин.

Вторым важным показателем иммунного статуса является средняя кратность прироста антител (СКрП). Графики иммуногенности, построенные на показателях СКрП, в данном исследовании оказались менее информативными, поэтому в статье приводятся только численные значения СКрП.

*Определение иммуногенной активности вакцинного штамма вируса гриппа А(Н1N1)pdm09.* Иммуногенную активность вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 в составе моно- и поливалентных вакцин оценивали в реакции торможения гемагглютинации (РТГА) с использованием гриппозных диагностикумов [1].

*Методы статистики.* В работе применяли методы статистической оценки результатов, относящиеся к расчетам средних величин и достоверности отдельных показателей [6]. Последнее достигалось применением t-критерия Стьюдента как для отдельных по-

казателей, так и для оценки достоверности различий между альтернативными признаками. В этом случае использовали формулу:

$$t = \frac{(p - q)}{\sqrt{((m1)^2 - (m2)^2)}}$$

где m1 и m2 — средние ошибки, p и q — альтернативные признаки, t — критерий Стьюдента.

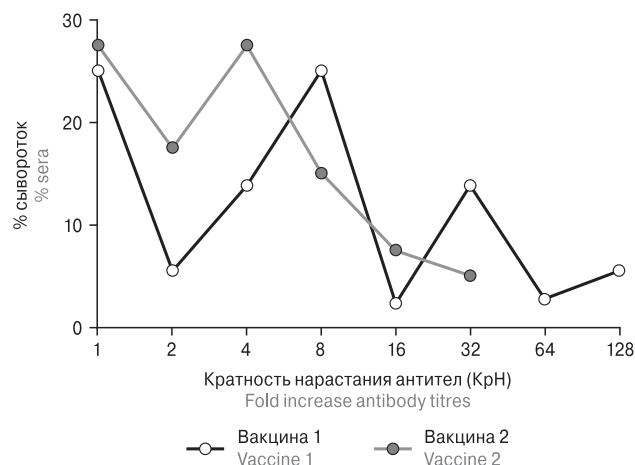
## Результаты и обсуждение

Показатели иммуногенности гриппозных вакцин 1 и 2 для взрослых представлены в табл. 1 и на рис. 1.

Анализ графиков иммуногенности показал, что иммунный ответ у привитых волонтеров при использовании вакцин 1 и 2 формировался одинаково, при этом значительная часть привитых (25 и 27% соответственно) не ответила на иммунизацию вирусом гриппа А(Н1N1)рdм09.

Форма иммунографиков необычна и представляет ломаные линии с различной амплитудой и острыми вершинами в точках максимальных значений титров антител. По величине достигнутых титров антител и протяженности графиков иммуногенность вакцины 1 в четыре раза превосходит иммуногенность вакцины 2, что может свидетельствовать о более выраженных иммуногенных свойствах вакцины 1. На это указывает и более высокое значение СКрП (почти в 3 раза) при использовании вакцины 1 в серонегативной группе привитых, однако статистически эти различия не достоверны. Защитная роль вакцины 2 реализуется при титрах антител с КрН от 2 до 32 раз, тогда как при использовании вакцины 1 — при титрах антител с КрН до 128 раз.

В связи с тем, что расширение групп исследования за рамки серонегативных привитых (титр антител 1:10–1:320) приводило к незначительному увеличению КрН антител в зоне 1:16 и слабо влияло на форму графиков иммуногенности моновакцин, результаты по данным группам привитых волонтеров не приводятся.



**Рисунок 1. Графики иммуногенности вакцин 1 и 2**  
Figure 1. Immunogenicity graphs for vaccines 1 and 2

Для графического отображения иммуногенеза у детей 3–6 лет, привитых расщепленными вакцинами 3 или 4, составлены табл. 2 и 3 и построены соответствующие графики иммуногенности (рис. 2).

Анализ иммунографиков показал, что иммуногенная активность вируса А(Н1N1)рdм09 в вакцинах 3 и 4 выражена весьма слабо. Большинство привитых детей, 67 и 74% соответственно, не ответили на вакцинацию. Подобное явление наблюдали и при использовании моновакцин у взрослых волонтеров, где 25–27% привитых оставались интактными к пандемическому вирусу.

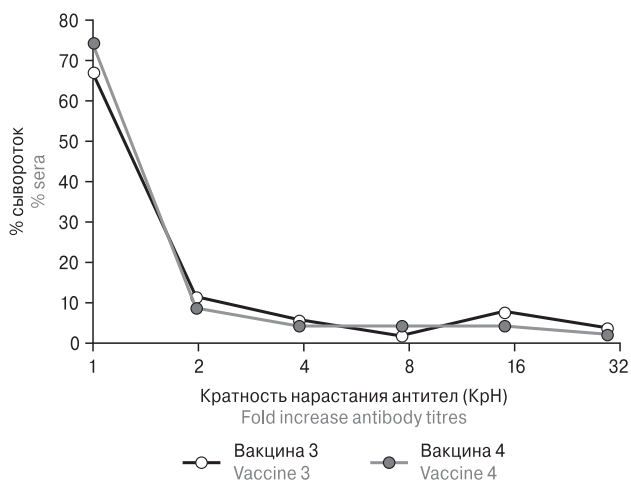
Механизм слабой реакции иммунной системы детей на вирус гриппа А(Н1N1)рdм09 не совсем ясен. Слабая реакция иммунной системы детей может быть связана с недостаточной дозой вводимого вируса. На это указывают Neuzil K. M. и соавт. [8], которые, следуя рекомендациям CDC и собственным наблюдениям, ввели дополнительную вторую дозу вируса гриппа для усиления протективного эффекта вакцины.

В наших исследованиях [3] полное исчезновение не ответивших на иммунизацию «молча-

**Таблица 1. Показатели кратности нарастания антител и средней кратности прироста антител у привитых вакцинами 1 и 2**

Table 1. Magnitude of antibody titre fold increase and mean antibody fold rise for vaccinated subjects after using vaccines 1 and 2

Вакцина Vaccine	Исходный титр антител Baseline antibody titre	Число привитых Number of volunteers	% сывороток с различной кратностью нарастания антител % of sera with different antibody titre fold increase								Кратность прироста антител Antibody titres fold increase	P	t
			1	2	4	8	16	32	64	128			
Вакцина 1 Vaccine 1	1:5	36	25,0	5,5	13,8	25,0	2,3	13,8	2,7	5,5	17,6	≤ 0,1%	1,6
Вакцина 2 Vaccine 2	1:5	40	27,5	17,5	27,5	15,0	7,5	5,0	–	–	5,7		



**Рисунок 2. Графики иммуногенности вакцин 3 и 4**  
Figure 2. Immunogenicity graphs for vaccines 3 and 4

ших» волонтеров достигалось при увеличении количества вируса в вакцине до 15 мкг на дозу, что в 3 раза превышало первоначальную иммунизирующую дозировку вируса. В то же время нельзя отрицать возможное действие нового вируса А(H1N1)pdm09 как фактора, тормозящего иммунный ответ у детей. Принимая во внимание, что антигенная нагрузка в изученных вакцинах составляет 15 мкг на дозу, низкая иммуногенность вакцин, скорее всего, является следствием иммуносупрессивной активности вируса гриппа А(H1N1)pdm09, которая приводит к снижению синтеза интерлейкинов (IL-1, IL-2) и уменьшению экспрессии рецепторов к этим медиаторам [5].

Показатели иммуногенной активности гриппозных вакцин 5 и 6 изучены для двух возрастных групп (дети 13–17 лет и взрослые стар-

**Таблица 2. Показатели кратности нарастания антител и средней кратности прироста антител у детей 3–6 лет, привитых вакциной 3**

Table 2. Magnitude of antibody titre fold increase and mean antibody fold rise for 3–6 years old children after using vaccine 3

№ группы Group No.	Исходный титр антител Baseline antibody titre	Число привитых Number of volunteers	% сывороток с различной кратностью нарастания антител % of sera with different antibody titre fold increase						Кратность прироста антител Antibody titre fold increase	log <sub>2</sub> кратности прироста антител log <sub>2</sub> of antibody titre fold increase
			1	2	4	8	16	32		
1	1:5	18	21,2	–	–	1,9	7,7	3,8	8,1	3,0
2	1:10	4	3,8	1,9	–	1,9	–	–	3,0	1,6
3	1:20	6	–	7,7	3,8	–	–	–	2,6	1,4
4	1:40	10	19,2	–	–	–	–	–	1,0	0,0
5	1:80	6	7,7	1,9	1,9	–	–	–	1,6	0,0
6	1:160	6	11,5	–	–	–	–	–	1,9	0,0
7	1:320	1	1,9	–	–	–	–	–	1,9	0,0
8	1:640	1	1,9	–	–	–	–	–	1,9	0,0
<b>Всего/Total</b>	52	67,2	11,5	5,7	1,9	7,7	3,8	–	–	

**Таблица 3. Показатели кратности нарастания антител и средней кратности прироста антител у детей 3–6 лет, привитых вакциной 4**

Table 3. Magnitude of fold antibody titre fold increase and mean antibody fold rise for 3–6 years old children after using vaccine 4

№ группы Group No.	Исходный титр антител Baseline antibody titre	Число привитых Number of volunteers	% сывороток с различной кратностью нарастания антител % of sera with different antibody titre fold increase						Кратность прироста антител Antibody titre fold increase	log <sub>2</sub> кратности прироста антител log <sub>2</sub> of antibody titre fold increase
			1	2	4	8	16	32		
1	1:5	20	34,0	2,2	2,2	–	4,4	2,2	4,3	2,1
2	1:10	9	15,9	–	–	4,4	–	–	2,5	1,3
3	1:20	8	11,4	4,4	2,2	–	–	–	1,6	0,0
4	1:40	2	4,4	–	–	–	–	–	1,0	0,0
5	1:80	2	2,2	2,2	–	–	–	–	1,5	0,0
6	1:160	2	4,4	–	–	–	–	–	1,0	0,0
7	1:320	1	2,2	–	–	–	–	–	1,0	0,0
<b>Всего/Total</b>	44	74,5	8,8	4,4	4,4	4,4	2,2	–	–	



ше 60 лет). Особенности иммуногенеза в этих группах представлены в табл. 4 и на рис. 3.

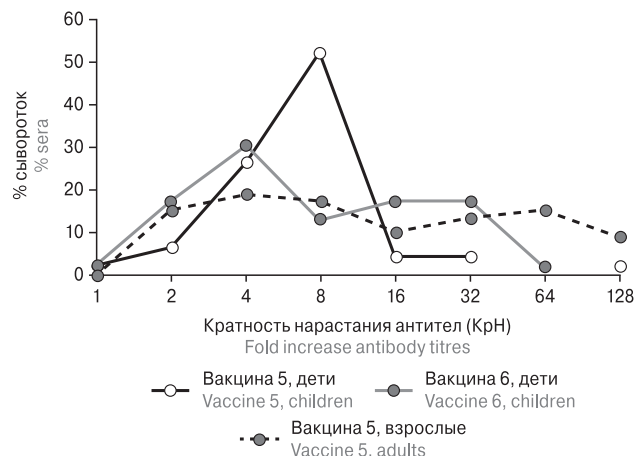
Иммуногенность вакцин 5 и 6 для детей 13–17 лет составила более 90%, что значительно превосходит почти нулевые показатели иммуногенности вакцин для детей 6 лет. Около 50% сывороток детей, иммунизированных вакциной 5, имели достаточно высокую кратность нарастания антител КрН — 4–8 раз, но в узком диапазоне от 2 до 16 раз по приростам антител. Подобная динамика формирования пула антител предполагает быстрый ответ на прививку без формирования или при формировании незначительного числа клеток памяти, необходимых для дальнейшего развития иммунного процесса, на что и указывает вид графика.

При использовании вакцины 6 у детей 13–17 лет быстрое увеличение титров антител наблюдали у 47% вакцинированных от общего числа детей, активно ответивших на вакцинацию. Показатели КрН выросли в 16–32 раза, при этом форма графика принимает вид трапеции, где границы верхнего основания составляют 15–17% сывороток с КрН от 8 до 32 раз. Таким образом, использование вакцины 6 не только приводит к формированию «быстрых антител», но и запускает более сложные иммунные процессы.

При анализе иммуногенности вакцины 5, предназначенной для людей старше 60 лет, показано постепенное двухволновое развитие процессов иммуногенеза с достаточно высоким уровнем КрН до 128 раз. При этом наблюдается почти равномерное (15–17%) распределение числа сывороток для каждого значения КрН. Повидимому, в данном случае имеет место классический иммунный процесс с включением клеток памяти на последнем этапе иммуногенеза.

## Заключение

Таким образом, анализируя графики формирования гуморального иммунитета к вирусу гриппа A(H1N1)pdm09 в составе моновакцин, можно



**Рисунок 3. Графики иммуногенности вакцин 5 и 6**  
Figure 3. Immunogenicity graphs for vaccines 5 and 6

предположить, что несовершенство иммунного ответа у части волонтеров может быть связано либо с недостаточной антигенной нагрузкой в вакцине, либо с супрессивным действием вируса на систему иммунитета. Последнее особенно выражено у детей младшего возраста. В то же время графики иммуногенности поливалентных вакцин демонстрируют динамику антителообразования, которая позволяет судить о количественных и качественных сторонах иммунного ответа применяемых вакцин и их защитной роли.

Наблюдение за процессом иммуногенеза по графикам иммуногенности позволяет делать выводы относительно защитной роли изучаемой вакцины. Можно предположить, что вакцина, вызывающая формирование антител в сыворотках волонтеров с КрН на уровне 4–8 раз, быстро утрачивает свою защитную роль в связи с естественным разрушением антител. И наоборот, вакцина, вызывающая формирование антител в сыворотках волонтеров с КрН в более широком диапазоне (4–128), обеспечивает полноценный иммуногенез с активацией клеток памяти и предполагает длительное протективное действие вакцины у привитых людей.

**Таблица 4. Показатели кратности нарастания антител и средней кратности прироста антител у детей 13–17 лет и взрослых старше 60 лет, привитых вакцинами 5 и 6**

Table 4. Magnitude of antibody titre fold increase and mean antibody fold rise for 13–17 years old children and adults over 60 after using vaccines 5 and 6

Вакцина Vaccine	Исходный титр антител Baseline antibody titre	Число привитых Number of volunteers	% сывороток с различной кратностью нарастания антител % of sera with different antibody titre fold increase								Кратность прироста антител Antibody titre fold increase
			1	2	4	8	16	32	64	128	
Вакцина 5, дети Vaccine 5, children	1:5	45	2,2	6,6	26,6	52,3	4,4	4,4	–	2,2	10,5
Вакцина 6, дети Vaccine 6, children	1:5	46	2,4	17,4	30,4	13	17,4	17,4	2,1	–	12,4
Вакцина 5, взрослые Vaccine 5, adults	1:5	90	–	15,2	19,1	17,4	10,1	13,4	15,3	9,1	13,6

## Список литературы/References

1. Амосова И.В., Тимошичева Т.А. Лабораторная дифференциальная диагностика гриппа и ОРВИ // Современная лабораторная диагностика. 2018. № 1 (24). С. 22–23. [Amosova I.V., Timoshicheva T.A. Laboratory differential diagnosis of influenza and ARVI. *Sovremennaya laboratornaya diagnostika = Modern Laboratory Diagnostics*, 2018, no. 1 (24), pp. 22–23. (In Russ.)]
2. Вакин В.С., Войцеховская Е.М., Васильева А.А., Кузнецова Е.В., Коншина О.С., Лонская Н.И. Графическое отображение иммуногенности вакцинных штаммов вирусов гриппа // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014. Т. 78, № 5. С. 99–110. [Vakin V.S., Voytsehovskaya E.M., Vasileva A.A., Kuznetsova E.V., Konshina O.S., Lonskaya N.I. Graphical display of the differences in immunogenicity of viruses – components of contemporary influenza vaccines. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*, 2014, vol. 78, no. 5, pp. 99–110. (In Russ.)]
3. Вакин В.С., Коншина О.С., Войцеховская Е.М., Кузнецова Е.В., Майорова В.Г., Васильева А.А., Никонов И.Ю. Иммуногенность современных вакцинных вирусов гриппа серотипа А(Н1N1)рdм09 по данным графического анализа // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017. Т. 96, № 5. С. 28–32. [Vakin V.S., Konshina O.S., Wojciechowska E.M., Kuznetsova E.V., Mayorova V.G., Vasilyeva A.A., Nikonov I.Yu. Immunogenicity of modern vaccine viruses of influenza A(H1N1)pdm09 according to graphical analysis. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*, 2017, vol. 96, no. 5, pp. 28–32. (In Russ.)]
4. Вакцины и вакцинация: национальное руководство. Краткое издание / Под ред. В.В. Зверева, Р.М. Хаитова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 640 с. [Vaccines and vaccination: national leadership. Concise edition. Ed. by V.V. Zverev, R.M. Khaitov. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. 640 p. (In Russ.)]
5. Теория и практика вакцинологии / Под ред. Н.В. Медуницына, А.Н. Миронова, А.А. Мовсесянца. Москва: ООО «Ремедиум», 2015. 496 с. [Theory and practice of vaccinology. Ed. by N.V. Medunitsyn, A.N. Mironov, A.A. Movsesiants. Moscow: Remedium, 2015. 416 p. (In Russ.)]
6. Шляхов Э.Н. Практическая эпидемиология. 4-е изд., дополн. Кишинев: Штиинца, 1986. 525 с. [Shlyakhov E.N. Practical epidemiology. *Kishinev: Shtiintsa*, 1986. 525 p. (In Russ.)]
7. ЕМЕА. Note for Guidance on harmonization of requirements for influenza vaccines. EMEA, 1997. 19 p.
8. Neuzil K.M., Jackson L.A., Nelson J., Klimov A., Cox N., Bridges C.B., Dunn J., DeStefano F., Shay D. Immunogenicity and reactogenicity of 1 versus 2 doses of trivalent inactivated influenza vaccine in vaccine-naïve 5-8-year-old children. *J. Infect. Dis.*, 2006, vol. 194, no. 8, pp. 1032–1039. doi: 10.1086/507309

## Авторы:

**Вакин В.С.**, к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории клеточных культур ФГБУ НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия;  
**Амосова И.В.**, к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории биотехнологии диагностических препаратов ФГБУ НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия;  
**Войцеховская Е.М.**, младший научный сотрудник лаборатории клеточных культур ФГБУ НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия;  
**Тимошичева Т.А.**, к.б.н., научный сотрудник лаборатории биотехнологии диагностических препаратов ФГБУ НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия;  
**Васильева А.А.**, научный сотрудник лаборатории биотехнологии диагностических препаратов ФГБУ НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия;  
**Позднякова М.Г.**, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории испытаний новых средств защиты от вирусных инфекций ФГБУ НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия;  
**Лялина Л.В.**, д.м.н., зав. лабораторией эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;  
**Марченко В.А.**, лаборант-исследователь лаборатории системной вирусологии ФГБУ НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия;  
**Никонов И.Ю.**, к.м.н., начальник отдела по защите государственной тайны ФГБУ НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия;  
**Грудинин М.П.**, к.б.н., зав. отделом биотехнологии ФГБУ НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия.

## Authors:

**Vakin V.S.**, PhD (Medicine), Junior Researcher, Laboratory of Cell Culture, Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russian Federation;  
**Amosova I.V.**, PhD (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Biotechnology of Diagnostic Products, Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russian Federation;  
**Voitsekhovskaya E.M.**, Junior Researcher, Laboratory of Cell Culture, Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russian Federation;  
**Timoshicheva T.A.**, PhD (Biology), Researcher, Laboratory of Diagnostic Reagent Biotechnology, Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russian Federation;  
**Vasileva A.A.**, Researcher, Laboratory of Diagnostic Reagent Biotechnology, Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russian Federation;  
**Pozdnyakova M.G.**, PhD (Medicine), Senior Researcher, Laboratory for Testing New Means of Protection against Viral Infections, Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russian Federation;  
**Lyalina L.V.**, PhD, MD (Medicine), Head of the Laboratory of Epidemiology of Infectious and Non-Infectious Diseases, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;  
**Marchenko V.A.**, Investigator (Biologist), Laboratory of Systemic Virology, Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russian Federation;  
**Nikonov I.Yu.**, PhD (Medicine), Head of the Department for Protection of State Secrets, Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg Russian Federation;  
**Grudin M.P.**, PhD (Biology), Head of the Department of Biotechnology, Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russian Federation.

Поступила в редакцию 06.03.2021  
 Отправлена на доработку 31.10.2021  
 Принята к печати 07.11.2021

Received 06.03.2021  
 Revision received 31.10.2021  
 Accepted 07.11.2021