

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННЫХ И МУЛЬТИВАЛЕНТНЫХ ВАКЦИН ДЛЯ СОЗДАНИЯ НАПРЯЖЕННОГО ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОГО ИММУНИТЕТА

Тюкавкина С. Ю.¹,

Чепусова А. А.¹,

Гасретова Т. Д.¹

¹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

PROSPECTS FOR THE USE OF COMBINED AND MULTIVALENT VACCINES TO CREATE ROBUST ANTI-INFECTIVE IMMUNITY

Tyukavkina S. Yu. ^a,

Chepusova A. V. ^a,

Gasretova T. D. ^a

^a Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Rostov State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia.

Резюме

В связи с расширением круга «управляемых» вакцинацией инфекций и уплотнением календаря прививок актуальной проблемой здравоохранения становится разработка и более частое использование комбинированных и мультивалентных вакцин для массовой вакцинации населения. Проведен анализ научной литературы, показывающей возможности, преимущества и перспективы использования таких вакцин в рамках Национального календаря профилактических прививок Российской Федерации. Поиск публикаций выполнялся в базах данных PubMed, Scopus, Elsevier и e-library по состоянию на февраль 2025 г. Широкое использование комбинированных и мультивалентных вакцин является приоритетной тактикой успешной вакцинации для создания напряженного, длительного коллективного иммунитета к социально значимым инфекциям. Многочисленными клиническими исследованиями установлены высокие показатели безопасности и иммуногенности современных комбинированных вакцин, доказаны факты, опровергающие мифы об их отрицательном влиянии на развитие детей. Они позволяют снизить количество инъекций, посещений врача и уровень связанной с ними психологической травмы, потенциальных побочных проявлений после иммунизации и экономических затрат, увеличить уровень доверия населения и соответственно показатели процента охвата вакцинацией. Особенно актуальным для иммунизации детей становится использование пентавакцин, в том числе отечественных, имеющих в своем составе бесклеточный коклюшный компонент, дифтерийный, столбнячный анатоксины, капсульный полисахарид *Haemophilus influenzae* серотипа b, а также инаktivированную полиомиелитную вакцину или рекомбинантный поверхностный антиген вируса гепатита В. В иммунопрофилактике гриппа предпочтение отдается мультивалентным субъединичным адъювантным трех- и четырехвалентным вакцинам российского производства. Создана также отечественная мультивалентная пневмококковая вакцина. Стратегия развития

иммунопрофилактики инфекционных болезней в России до 2035 года предполагает расширение Национального календаря до 19 инфекций из перечня календаря прививок по эпидемическим показаниям. Приоритет отдается профилактике менингококковой инфекции с использованием квадριвалентных субъединичных вакцин, *ротавирусной инфекции с применением* живой пентавалентной генно-инженерной вакцины и ветряной оспы (проходит испытания отечественный препарат) в комбинации с вакциной корь-краснуха-паротит. Начаты клинические исследования комбинированной вакцины для профилактики гриппа и коронавирусной инфекции, обеспечивающей защиту от вируса SARS-CoV-2 и четырех сезонных штаммов вирусов гриппа.

Ключевые слова: комбинированные вакцины, мультивалентные вакцины, Национальный календарь прививок, управляемые инфекции, поствакцинальный иммунитет, ревакцинация.

Abstract

Due to the expanding range of "vaccine-controlled" infections and the consolidation of the vaccination calendar, the development and more frequent use of combined and multivalent vaccines for mass population vaccination has been becoming an urgent public health problem. The analysis of scientific literature showing the possibilities, advantages and prospects of using such vaccines within the framework of the National Calendar of Preventive vaccinations in the Russian Federation is carried out. The search for publications was carried out in the databases PubMed, Scopus, Elsevier and e-library as of February 2025. The widespread use of combined and multivalent vaccines is a priority tactic for successful vaccination to create robust, long-term collective immunity to socially significant infections. Numerous clinical studies have established high safety and immunogenicity rates of modern combined vaccines, and facts have been proven to refute myths about their negative impact on children's development. They can reduce the number of injections, doctor visits and the level of psychological trauma associated with them, potential side effects post-immunization and economic costs, increase the level of public confidence and, accordingly, the percentage of vaccination coverage. The use of pentavaccines, including domestic preparations containing a cell-free pertussis component, diphtheria, tetanus toxoids, capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* serotype b, as well as an inactivated polio vaccine or recombinant surface antigen of hepatitis B virus, has been becoming especially relevant for the immunization of children. In influenza immunoprophylaxis, preference is given to Russian-made multivalent subunit adjuvant tri- and quadrivalent vaccines. A domestic multivalent pneumococcal vaccine has also been developed. Until 2035, the strategy for developing immunoprophylaxis of infectious diseases in Russia involves expanding the National Calendar to 19 infections from the list of vaccinations for epidemic indications. Priority is given to the prevention of meningococcal and rotavirus infection using quadrivalent subunit vaccines and live pentavalent genetically engineered vaccine and chickenpox (a domestic drug is

being tested) in combination with the measles-rubella-mumps vaccine, respectively. Clinical trials with a combined vaccine for preventing influenza and coronavirus infection providing protection against the SARS-CoV-2 virus and four seasonal strains of influenza viruses have begun.

Keywords: combined vaccines, multivalent vaccines, National Vaccination Calendar, controlled infections, post-vaccination immunity, revaccination.

1 Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) уровень заболеваемости инфекционными болезнями в мире составляет примерно 25% среди всех случаев заболеваний и обуславливает 25% смертности среди всех смертей, а в развивающихся странах — почти 50% [50].

На сегодняшний день наиболее доступным способом снижения заболеваемости и смертности от многих инфекций и средством, позволяющим улучшить качество жизни человека (интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального состояния, основанная на субъективном восприятии) и ее продолжительность, остается массовая вакцинация населения. Наиболее наглядным примером успехов, достигнутых с помощью массовой вакцинации, явилась ликвидация в 1977 г. такой тяжелой болезни, как натуральная оспа. Очевидная экономическая выгода, позволяющая значительно сократить финансовые затраты (по сравнению со стоимостью лечения), дает возможность рассматривать вакцинацию как одну из приоритетных задач здравоохранения [7].

Для вакцинации используются медицинские препараты – вакцины -, предназначенные для создания искусственного активного противoinфекционного иммунитета как к возбудителям заболеваний, так и продуктам их жизнедеятельности (белковым экзотоксинам бактерий). Вакцинация населения проводится в соответствии с Календарем профилактических прививок. Такой документ разрабатывается в каждой стране индивидуально, исходя из:

- ✓ показателей общей заболеваемости в стране,
- ✓ наличия людей из групп риска,
- ✓ территориальной предрасположенности страны к распространению патогенных агентов (климат, плотность населения, наличие переносчиков),

2) химические

✓ вакцины на основе компонентов разрушенных микроорганизмов (субъединичные, расщепленные, или сплит-вакцины, виросомальные);

✓ вакцины, получаемые путем инаktivации белковых экзотоксинов бактерий – анатоксины;

3) генно-инженерные вакцины (рекомбинантные векторные и живые).

По количеству компонентов, создающих иммунитет против определенного количества возбудителей, вакцины классифицируются на:

✓ моновалентные (простые) — против одного возбудителя;

✓ мультивалентные (поливалентные) – против нескольких штаммов/серотипов или генотипов одного вида возбудителя;

✓ комбинированные – содержащие компоненты для создания иммунитета более чем к одной инфекции (с сочетанием от 2-х до 6-ти компонентов) [42].

Преимущества комбинированных вакцин

В настоящее время появились особенности эпидпроцесса, которые, безусловно, необходимо учитывать при разработке тактики вакцинации населения. Прежде всего, это вакцинозависимость населения и появление новых высоко патогенных возбудителей (в том числе вирус Эбола, SARS-CoV-2), рост заболеваемости «старыми», или «возвращающимися», инфекциями, успешно сдерживаемыми средствами вакцинопрофилактики многие десятилетия. Яркими примерами являются эпидемии дифтерии и полиомиелита со смертельными исходами на рубеже 20 - 21 столетий, текущая в настоящее время эпидемия кори, увеличение инфицированности и заболеваемости туберкулезом и др. Также большое значение придается увеличению случаев зооантропонозных инфекций, в том числе гриппа, вирусного гепатита E, бешенства.

В связи с этим возросло количество используемых вакцин, круг управляемых инфекций значительно расширился, что соответственно привело к уплотнению календаря вакцинации. Увеличение числа вводимых вакцин, особенно в первый год жизни, создает технические трудности, прежде всего, у недоношенных детей, которых в мире, по оценке экспертов ВОЗ, каждый год рождается около 15 млн. человек. При постоянном совершенствовании технологий выхаживания недоношенных детей, их количество может только увеличиваться. Дети, рожденные прежде срока, имеют высокий риск неблагоприятного течения инфекционных заболеваний, включая вакциноуправляемые, и входят в группу риска по инфекционной заболеваемости [31,40].

Таким образом возникла потребность в создании и более частом использовании комбинированных препаратов, обладающих множеством преимуществ перед моновалентными вакцинами:

✓ учитывая актуальную тенденцию к снижению использования инвазивных методов в педиатрии, уменьшение количества инъекций (с 22 до 9 на весь курс по НКПП), посещений врача и связанной с ними психологической травмы для ребенка вследствие боязни вакцинации значительно снижает уровень травматичности курса иммунопрофилактики; процесс вакцинации ведется с максимальным эмоциональным и физическим комфортом для ребенка и его родителей;

✓ уменьшение количества потенциальных побочных эффектов, особенно у пациентов с хронической патологией, в месте инъекции из-за сокращения их количества;

✓ освобождают место в графике для введения новых или дополнительных вакцин, например, как пневмо- и менингококковых;

✓ минимизированный риск ошибок при введении доз;

✓ снижение риска присоединения интеркуррентной инфекции в процессе вакцинации вследствие уменьшения количества посещений

114 медицинских учреждений [10].

115 В связи с этим появляются еще и другие важные положительные
116 аспекты: снижение настороженности родителей и числа случаев отказа от
117 вакцинации, интенсивности «антипрививочного движения», повышение
118 приверженности Национальному календарю прививок, что приводит к
119 повышению показателей охвата вакцинацией.

120 Экономические затраты на использование КВ весьма оправданы,
121 несмотря на более высокую стоимость самих препаратов:

122 ✓ достигается снижение финансовых затрат на логистику,
123 соблюдение холодовой цепи, организационные мероприятия (расходы,
124 связанные с персоналом, осуществляющим поддержку программы
125 вакцинации, на администрирование, хранение и удаление медицинских
126 отходов);

127 ✓ упрощается процесс продвижения вакцин от производителей к
128 потребителям и, как результат, своевременное обеспечение необходимого
129 запаса вакцины;

130 ✓ появляется возможность внедрения новых антигенов в
131 национальную схему иммунизации.

132 Учитывая, что многие возбудители инфекционных заболеваний (вирусы
133 гриппа, полиомиелита, возбудители пневмококковой, менингококковой,
134 ротавирусной и др. инфекций) имеют широкое разнообразие серо- и
135 генотипов, большую популярность приобрели мультивалентные вакцины
136 (МВ). Таким образом, в стратегии развития иммунопрофилактики
137 инфекционных болезней на период до 2035 года отмечается приоритетность
138 КВ и МВ, что отвечает интересам детей, родителей, медицинских работников,
139 организаторов здравоохранения и общества в целом [32].

140 При конструировании КВ и МФ имеются и некоторые проблемы,
141 связанные с более сложной технологией производства, а также

необходимостью четкого установления химической и физической совместимости компонентов вакцин. Особое внимание следует уделять изучению возможных потенциальных взаимодействий, которые могут быть синергичными или антагонистическими вследствие конкуренции и/или супрессии эпитопов отдельных антигенов, входящих в их состав. Вследствие этого тщательное изучение иммунологической интерференции компонентов комбинированных и мультивалентных вакцин является ключевым для оптимального подбора доз антигенов. Использование таких вакцин требует усовершенствования существующих схем вакцинации для повышения их иммуногенных свойств и уменьшения риска получения дополнительных излишних доз отдельных антигенов [18, 21, 52].

Состав КВ становится все более сложным. Важное значение имеет поиск путей взаимозаменяемости комбинированных, мультивалентных и моновакцин, в том числе, различных производителей. Одновременное нахождение в обращении вакцин для профилактики одной и той же инфекции, но с разными торговыми наименованиями, затрудняет выбор препарата для первичной и поддерживающей вакцинации [10]. В процессе изготовления препаратов возможно получение иммуногена из одного и того же вида возбудителя различными технологиями, а также применение различных стабилизаторов, консервантов, белков-носителей. Это может оказывать существенное влияние на эффективность и безопасность вакцин. Для формирования напряженного специфического поствакцинального иммунитета предпочтительным является завершение каждого курса вакцинации одним препаратом. Однако допускается использование вакцин разных производителей при условии, что они произведены на основе одного антигена, а их дозировки и схемы вакцинации совпадают. При этом КВ и МВ, произведенные одним производителем, считаются взаимозаменяемыми. Перспективным для таких препаратов остается разработка альтернативных путей введения на кожу и слизистые оболочки [33].

Распространенным мнением о вакцинах, содержащих более одного антигена, является возможная перегрузка иммунной системы. Однако известно, что в течение жизни человек сталкивается более чем с 10 млн. антигенов окружающей среды. В связи с этим, введение вакцин, содержащих несколько антигенов, не может привести к нарушению функционирования защитных сил организма, что подтверждается результатами использования таких вакцин в практическом здравоохранении. Профиль безопасности (в том числе и при сочетанном применении с другими парентеральными и энтеральными вакцинами) и эффективность КВ и МВ доказаны результатами многочисленных клинических исследований. Информированность населения и, особенно, родителей об ошибочности этих заблуждений позволит существенно увеличить эффективность существующих программ иммунизации [37].

Комбинированные вакцины НКПП

В соответствии с Национальным календарем профилактических прививок для вакцинации детей первого года жизни используют несколько типов комбинированных вакцин, зарегистрированных в соответствии с законодательством Российской Федерации, согласно инструкциям по их применению.

Во-первых, это инактивированные препараты для профилактики таких тяжело протекающих инфекций бактериальных инфекций, как коклюш, дифтерия и столбняк [9,43]. Они могут содержать два адсорбированных компонента (дифтерийный и столбнячный) или три компонента (дифтерийный, столбнячный и коклюшный). Вакцины с коклюшным компонентом весьма актуальны, учитывая, что в 2023 г. заболеваемость коклюшем в РФ достигла рекордных значений за последние 22 года – 35,98 на 100 тыс. населения, зарегистрировано 10 летальных случаев от коклюша среди детей. В то же время на протяжении более чем 10 лет заболеваемость

199 дифтерией находится на стабильно низком уровне (0,001-0,003 на 100 тыс.
200 населения), а в 2023 году не было зарегистрировано ни одного случая этой
201 инфекции [27].

202 Адсорбированная на гидроокиси алюминия (адъювант) коклюшно-
203 дифтерийно-столбнячная вакцина (АКДС) впервые была лицензирована в
204 1949 году в США и стала революционным достижением, благодаря которому
205 удалось компоненты против трех не связанных между собой инфекций
206 поместить в один флакон, с чего и началась эра КВ. С этого времени АКДС-
207 вакцины входят в обязательный набор вакцин, рекомендуемых ВОЗ для
208 включения в НКПП. Дифтерийный и столбнячный компоненты любых
209 разновидностей КВ представлены анатоксинами, а коклюшный компонент
210 может содержаться в корпускулярной (собственно АКДС) или бесклеточной
211 (АаКДС) форме. АаКДС были разработаны в Японии в 70-е годы 20 века, а с
212 1990 г. появились в большинстве развитых стран из-за их улучшенного
213 профиля безопасности, в частности, отсутствия неврологических последствий.
214 Коклюшный компонент в них представлен коклюшным анатоксином,
215 дополненным другими протективными антигенами *Bordetella pertussis* –
216 пертактином, филаментозным гемагглютинином, агглютиногенами в
217 различных сочетаниях в зависимости от фирмы-изготовителя [41]. В
218 настоящее время существует достаточно большой перечень вакцин из НКПП,
219 которые, помимо трех компонентов (АКДС), содержат компоненты для
220 профилактики еще одной бактериальной инфекции - Hib-инфекции (на основе
221 капсульного полисахарида или химически синтезированного
222 полирибозилрибитол фосфата *Haemophilus influenzae* серотипа в - Hib), а
223 также двух вирусных компонентов - полиомиелита (инактивированная
224 полиомиелитная вакцина (ИПВ) на основе трех серотипов вируса
225 полиомиелита 1,2,3) и ВГВ (рекомбинантный дрожжевой поверхностный
226 антиген вируса гепатита В HbsAg) в различных сочетаниях. Это КВ,
227 состоящие из четырех компонентов (три обязательных компонента против

228 коклюша, дифтерии и столбняка, а также ИПВ или ВГВ); пяти компонентов
229 (обязательные компоненты, а также ИПВ и Hib или ВГВ и Hib); шести
230 компонентов (обязательные компоненты плюс ИПВ, ВГВ и Hib) (табл. 1).
231 Такие вакцинные препараты имеют достаточно высокие показатели
232 безопасности и сопоставимую профилактическую эффективность [4,34]. Для
233 вакцинации и ревакцинации взрослого населения используются препараты со
234 сниженным содержанием анатоксинов – АД-М или АДС-М, против коклюша
235 - только с содержанием бесклеточного коклюшного компонента (Адасель,
236 Пентаксим) [12].

Во-вторых, это традиционные ди- и тривакцины (как отечественного, так и зарубежного производства) для профилактики вирусных инфекций, содержащие живые аттенуированные штаммы возбудителей кори, краснухи и паротита (табл. 2). Впервые такие КВ появились в 1971 г. в США, чему способствовало наличие моновакцин для профилактики эпидемического паротита и краснухи, а также совпадающие сроки их введения с коревой вакциной [17,31].

Несмотря на наметившийся в 2020 г спад заболеваемости этими инфекциями (корь - 0,83 на 100 тыс. населения, краснуха - 0,002, эпидемический паротит - 0,3 на 100 тыс.), обусловленный, по всей видимости, ограничительными мероприятиями по COVID-19, следует принять во внимание тот факт, что в целом пандемия COVID-19 привела к опасному снижению охвата населения иммунизацией во всем мире, кроме того, сейчас отменены ограничительные меры. В результате в 2022-2023 годах снова наблюдался рост заболеваемости корью почти в 10 раз (8,92 случая на 100 тыс. населения) и паротитом (0,94 на 100 тыс.) [27]. Необходимо учитывать потенциальную опасность данных инфекций. Так, помимо исключительно высокой контагиозности, вирус кори обладает способностью угнетать защиту организма от инфекций, к которым ранее у заболевшего корью уже сформировался постинфекционный или

поствакцинальный иммунитет, а также вызывать серьезные осложнения, в том числе подострый склерозирующий панэнцефалит. Эпидемический паротит может привести к развитию у переболевших таких тяжелых осложнений, как нейросенсорная глухота, вирусный менингит, орхит, оофорит и бесплодие. Краснуха является тератогенным заболеванием, что обуславливает особую важность вакцинопрофилактики этой инфекции.

В программе «Элиминация кори и краснухи; достижение спорадической заболеваемости эпидемическим паротитом в Российской Федерации» (2021–2025 гг.), утверждённой Роспотребнадзором 08.06.2021 и Минздравом России 17.06.2021, подчеркнута приоритетность использования КВ для выполнения поставленной цели [49].

Создание комбинаций живых аттенуированных вакцин требует особого внимания, так как живые вирусы могут размножаться с различной скоростью и один вирус может доминировать в иммунном ответе над другим. Комбинации живых вакцин требуют тщательного баланса количества каждого вакцинного штамма для достижения необходимого иммунного ответа против всех компонентов. На практике подтвержден высокий уровень безопасности и эффективности, хорошая переносимость новой отечественной тривакцины против кори, эпидемического паротита и краснухи Вактривир®, в том числе, и при иммунизации недоношенных детей [38].

Графики иммунизации КВ из НКПП

В соответствии с Национальным календарем профилактических прививок для первичной вакцинации детей первого года жизни комбинированными вакцинами, включающими ДС-компоненты или КДС, КДС+ИПВ+Ніb, используют схемы, предполагающие введение 3-х доз препаратов с интервалом 1,5 месяца:

в 3 месяца жизни - первая вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита, гемофильной инфекции типа b;

в 4,5 месяца — вторая вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита, гемофильной инфекции типа b;

в 6 месяцев — третья вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита, гемофильной инфекции типа b.

Однако при наличии в составе КВ ацеллюлярного коклюшного компонента, помимо трехдозовых схем, возможно применение двухкратного курса первичной иммунизации, например, для Пентаксим (первая в возрасте 2 месяца и вторая - в 4 месяца), Инфанрикс гекса (3-5 месяцев).

Каждый из компонентов может быть введен с составе КВ или по отдельности, а также в различных сочетаниях, причем возможно их использование как в рамках программы массовой вакцинации в соответствии с НКПП, так и по индивидуальному графику.

Более сложный график предусмотрен при использовании КВ, включающих HbsAg, поскольку схема вакцинации против вирусного гепатита В предусматривает введение первой дозы моновакцины в первые 24 часа жизни, второй — в 1 месяц, третьей — в 2 месяца (для групп риска) и в 6 месяцев для остальных детей, четвертая (только для групп риска) - в 12 месяцев. Поэтому препараты Бубо-Кок, Инфанрикс гекса обычно вводят детям, не вакцинированным против гепатита В до 3-х месячного возраста; они получают эти вакцины трехкратно по схеме 3 мес, 4.5 мес и 6 мес. При наличии одной или двух прививок АКДС-вакциной у детей, не привитых против гепатита В, недостающее до 3-х количество прививок против гепатита В осуществляют моновакциной с соответствующими интервалами. Следует отметить, что вакцина аАКДС-Геп В+Ніb показана здоровым детям в возрасте 6 месяцев, не привитых ранее против инфекций, входящих в ее состав, что существенно

264 затрудняет ее использование в клинической практике; Бубо-М (АД-М+ВГВ)
265 предназначена для детей старше 6 лет и для ревакцинаций [30,39].

266 Поскольку иммунитет, формирующийся после введения указанных КВ
267 (с компонентами коклюш, дифтерия, столбняк, полиомиелит, Нib, ВГВ), не
268 является долговременным, требуется проведение ревакцинации против
269 данных инфекций в возрасте 18 месяцев. Для поддержания напряженного
270 иммунитета к возбудителю полиомиелита предусмотрены курсы второй (в 20
271 мес.) и третьей (в 6 лет) ревакцинаций; к дифтерии и столбняку - в 6-7 и 14 лет,
272 в дальнейшем каждые 10 лет [26,28].

Учитывая, что уровень противокклюшного иммунитета при законченном курсе первичной вакцинации и первой ревакцинации все равно значительно снижается или утрачивается через 4—5 лет, возникла потребность рекомендовать введение в НКПП ревакцинаций против коклюша в 4—7 лет (2-я ревакцинация) и 9—15 лет (3-я ревакцинация), а начиная с 18 лет - каждые 10 лет на протяжении всей жизни одновременно с ревакцинациями против дифтерии и столбняка. Такая тактика особенно актуальна при использовании в КВ ацеллюлярного коклюшного компонента, который создает еще менее напряженный иммунитет, чем цельноклеточный. Необходимо учитывать, что отсутствие второй и последующих ревакцинаций против коклюша приводит к уменьшению иммунной прослойки среди детей младшего школьного возраста и подростков, создавая угрозу распространения коклюшной инфекции, в том числе и среди взрослых [11,44].

273 Живые КВ, используемые для профилактики кори, краснухи,
274 паротита, вводятся в 12 мес., с ревакцинацией в 6 лет; взрослым в любом
275 возрасте до 55 лет - 2 дозы вакцины с интервалом минимум 4 недели [28,38].

Мультивалентные вакцины НКПП, применяемые самостоятельно

Мультивалентные вакцины, используемые в НКПП РФ, представлены:

✓ трехвалентной полиомиелитной вакциной на основе трех серотипов вируса 1,2,3 - инаktivированной (ИПВ) или живой, водимой per os (ОПВ);

✓ трех - и квадтивалентными вакцинами против гриппа;

✓ поливалентными вакцинами для профилактики пневмококковой инфекции

(последовательность препаратов приведена в порядке введения препаратов в НКПП).

Вакцинация против полиомиелита

Первую вакцину против полиомиелита, содержащую инаktivированные вирусы полиомиелита трех типов, разработал в 1953 г. американский ученый Джонас Солк. В широкомасштабных испытаниях в США, при которых добровольцам вводились три дозы, вакцина показала эффективность от 40 до 90%; было зарегистрировано большое количество случаев поствакцинального полиомиелита в паралитической форме. Это, как выяснилось, было связано с несовершенной технологией изготовления и хранения препарата: в 33% приготовленных партиях вакцины был обнаружен жизнеспособный вирус. Дополнительная обработка сделала вакцину более безопасной, но менее эффективной.

276 В этот период появилась живая оральная полиовакцина доктора
277 А.Сэбина (ОПВ), показавшая высокую эффективность, но имевшая серьезные
278 недостатки, послужившие поводом для отказа от вакцинации этим препаратом
279 на территории США. Во-первых, нестабильность штаммов полиовируса,
280 входивших в ее состав, которые обладали способностью реверсировать
281 обратно в «дикий» генотип, поражающий нервную систему, а также
282 мутировать в новые штаммы полиовируса. Во-вторых, как позже выяснилось,
283 культуры клеток, полученные из почек макак-резусов и использованные для
284 производства полиомиелитных вакцин, содержали обезьяний вирус 40 (simian

285 virus 40), возможно, онкогенный. В-третьих, организм некоторых людей,
286 привитых живыми вирусами Сэбина, не прекращал их выделение в
287 окружающую среду через 2 месяца, как предполагалось, а выделял живые
288 штаммы годами.

Отечественную полиомиелитную вакцину в 1959 г. создали исследователи М.Чумаков и А.Сморозинцев на основе живых штаммов Сэбина, переданных им во время поездки в США. Уникальность отечественного препарата, применяющегося и по сей день, заключалась, прежде всего, в также стабильности, а также удобном и безболезненном способе введения в виде капель per os (ОПВ). Для доказательства безопасности вакцина была апробирована учеными на себе и своих семьях. По сравнению с ИПВ ОПВ создает более длительный и эффективный иммунитет, стимулирует выработку секреторных IgA кишечника. При этом происходит замена циркулирующего в природе дикого вируса вакцинными штаммами и естественная спонтанная иммунизация людей при контакте с вакцинными штаммами в естественных условиях. Массовая вакцинация позволила практически ликвидировать полиомиелит в СССР. В Японии, где эпидемия была сильной, матери устраивали демонстрации, чтобы правительство закупило вакцину в СССР. В 1960 г. в США, после такого успеха в Советском Союзе, тоже разрешили использовать живую вакцину. Многие страны стали закупать её в СССР. Через несколько лет эпидемия полиомиелита в мире сошла на нет. Российская Федерация с 2002 г. сохраняет свободный от полиомиелита статус [27,42,45].

В настоящее время вакцины против полиомиелита могут быть использованы как самостоятельные мультивалентные препараты (серотипы 1,2,3), что предполагает введение в качестве 1-ой и 2-ой доз ИПВ, 3-ей дозы - ОПВ (при отсутствии противопоказаний) по графику соответственно 3-4,5-6. Такая схема необходима для предупреждения возможности развития серьезного побочного проявления после иммунизации -

вакциноассоциированного полиомиелита - путем создания грунд-иммунитета при иммунизации инактивированной вакциной; ОПВ завершает курс, создавая более напряженный и долговременный иммунитет к полиовирусу, в том числе и мукозальный. Возможно использование полиомиелитного компонента (ИПВ) в составе КВ (табл. 1) по вышеуказанным графикам.

За последнее десятилетие накопились сведения о распространении вакцинородственных полиовирусов, происходящих из вакцинных штаммов Сэбина и имеющих более 1% дивергенции по сравнению с ними (ВРПВ). Их возникновение может быть обусловлено недостаточным уровнем коллективного иммунитета на определенных территориях за счет низкого охвата населения прививками, а также за счет введения ОПВ людям с иммунодефицитами, которые могут длительно (более 10 лет) выделять возбудитель. В таких благоприятных для полиовируса условиях создаются предпосылки для его изменчивости (особенно для серотипа 2) - потеря мутаций аттенуации или рекомбинации с приобретением повышенной нейровирулентности, способности к передаче в человеческой популяции. В связи с этим планируется постепенный отказ от использования ОПВ. На первом этапе перехода возможно использование бивалентной ОПВ на основе 1 и 3 серотипов, при условии отсутствия вспышек, вызванных типом 2, в течение 6 предшествующих месяцев. В то же время полный отказ от ОПВ несет высокий риск возникновения вспышек по мере снижения уровня мукозального иммунитета и реинтродукции вируса спустя примерно 4 года после перехода, а при использовании бивалентной ОПВ - риск появления полиовируса типа 2 в течение первых 2 лет после перехода [14].

289

Вакцинация против гриппа

290

291

292

Поскольку грипп остается одним из самых распространенных инфекционных заболеваний, вызывающих пандемии, протекающих тяжело, с большим процентом осложнений и летальности, и может встречаться как ко-

инфекция в ассоциации с SARS-CoV-2 и другими респираторными вирусами, создание новых эффективных вакцин для профилактики этой инфекции является актуальным направлением здравоохранения. В РФ в 2023 году зарегистрирован значительный рост заболеваемости гриппом – 166,94 на 100 тыс. населения (для детского населения 405,65), что выше показателя предыдущего года в 2,7 раза [27].

Современные противогриппозные вакцины изготавливают в соответствии с рекомендациями ВОЗ из трех или четырех наиболее значимых эпидемических штаммов. Состав вакцин ежегодно обновляется, что обусловлено высокой изменчивостью циркулирующих вирусов гриппа. Так, полное замещение фрагмента генома, кодирующего синтез поверхностных антигенов вируса (гемагглютинина (H) и нейраминидазы (N)), приводит к возникновению новых подтипов и отсутствию специфического иммунитета к ним, а следовательно, к быстрому распространению инфекции, увеличению количества тяжелых форм и летальных исходов [20,47].

Рекомендации ВОЗ основаны на данных мониторинга активности вируса гриппа более 100 лабораторий, циркулирующих среди населения и вызывающих вспышки и эпидемии в данный сезон во всем мире. Они выдаются дважды в год - отдельно для Северного и Южного полушарий. Принципиальный состав для трехвалентных вакцин представлен двумя штаммами вируса гриппа, подобными типу А (А(Н1N1), А(Н3N2)) и одной линией вируса, подобному типу В (Victoria). Необходимо отметить, что с 2022 г. приоритетными становятся квадριвалентные вакцины, в которых помимо двух указанных штаммов вируса, подобных типу А, используются уже две линии вируса В — не только Victoria, но и ставшая актуальной в этот период Yamagata. По-прежнему допускается использование трехвалентных препаратов. Вакцинные штаммы в производственных условиях культивируют преимущественно на куриных эмбрионах («яичные» вакцины), однако сейчас появились технологии их получения в культурах клеток млекопитающих

(«культуральные» вакцины, например, Флуцельвакс, Seqirus, Германия), что актуально для людей с аллергической гиперчувствительностью к куриному белку. В связи с этим, начиная с сезона 2020-2021 г.г., ВОЗ рекомендует штаммы отдельно для «яичных» и «культуральных» вакцин, а также препаратов рекомбинантных штаммов [20,36,54].

По способу получения иммуногена вакцины для профилактики гриппа наиболее часто представлены инаktivированными препаратами, содержащими высокоочищенный вирусный материал (субъединичные вакцины или субъединичные вакцины с синтетическим адъювантом), реже используются сплит-вакцины (табл. 3). Наиболее перспективными являются отечественные субъединичные адъювантные вакцины, в состав которых включены синтетические адъюванты Полиоксидоний или Совидон, которые обладают широким спектром иммуномодулирующей и противовоспалительной активностей. В целом хочется отметить, что отечественные препараты отличаются высокой эффективностью и наилучшим профилем безопасности [13,51,55]. Ярким достижением использования новых технологий явилось создание и использование живых противогриппозных вакцин из реассортантных штаммов вируса гриппа, предполагающих интраназальный способ введения, например, ФлуМист (AstraZeneca), а также субъединичной липосомной вакцины Инфлексал V (CRUCCELL SWITZERLAND AG).

В России с 2008 г. ежегодной вакцинации в осенне-зимний период подлежат дети с 6 месяцев, учащиеся 1 - 11 классов, студенты, беременные, взрослые старше 60 лет, лица с хроническими заболеваниями, а также профессиональные «группы риска» - сотрудники медицинских, образовательных учреждений, социальной сферы, военнослужащие. Предполагается охват населения 60-70% [21,29].

В настоящее время (с июля 2024 г.) на основании разрешения Минздрава России холдингом "Нацимбио" начаты клинические исследования первой в России и второй в мире комбинированной вакцины для профилактики гриппа и коронавирусной инфекции - "Ультрикс Комби", обеспечивающей защиту от вируса SARS-CoV-2 и четырех сезонных штаммов вирусов гриппа. Создание такого препарата является очень своевременным, поскольку, несмотря на отмену ВОЗ статуса пандемии для коронавируса, заболеваемость COVID-19 находится на высоком уровне, а текущие показатели смертности от этой инфекции превосходят смертность от гриппа [25,53].

Вакцинация против пневмококковых инфекций

Серьезную проблему здравоохранения представляют собой пневмококковые инфекции, которые характеризуются высокой распространенностью и многообразием клинических форм, как неинвазивных (синусит, средний отит, конъюнктивит, острый бронхит), так и инвазивных (пневмония, сепсис, менингит, эндокардит, артрит и др.). В 2023 году заболеваемость внебольничными пневмониями, основным возбудителем которых является *Streptococcus pneumoniae*, возросла и составила 498,02 случаев на 100 тыс. населения. Учитывая тяжелое течение, высокий уровень инвалидизации и летальности при пневмококковом сепсисе и менингите (удельный вес среди гнойных менингитов составляет 40-55%), а также частое развитие пневмококковых инфекций как вторичных инфекций на фоне респираторных вирусных заболеваний, их вакцинопрофилактика приобретает высокую значимость [22,46,56].

Плановая вакцинация детей и взрослых из групп риска против пневмококковой инфекции в нашей стране началась только в 2014 г. Сейчас в России разрешены к применению два типа мультивалентных пневмококковых субъединичных вакцин, приготовленных на основе капсульных полисахаридов возбудителя:

377 ✓ неконъюгированные, в которых не используется адъювант;
378 ✓ конъюгированные, соединенные с белками-носителями -
379 адъювантами микробного происхождения.

380 Так, неконъюгированная вакцина «Пневмо-23» приготовлена из
381 полисахаридов 23 наиболее распространенных серотипов *S.pneumoniae*,
382 вызывающих до 90% инвазивных форм инфекции. Она является
383 предшественником конъюгированных препаратов, уступают им по
384 иммуногенным свойствам, не приводит к формированию В-клеток памяти и
385 рекомендуются для детей старше 2-х лет и взрослых.

386 К конъюгированным относится, во-первых, пневмококковая вакцина
387 «Превенар 13» соответственно к 13 серотипам, в которой очищенные
388 полисахариды соединены с дифтерийным анатоксином; во-вторых,
389 «Синфлорикс» - к 10 серотипам, конъюгированная с дифтерийным, столбнячным
390 анатоксинами и D-протеином *H.influenzae*. Эти бактериальные белки-
391 адъюванты являются Т-зависимыми антигенами. Они значительно усиливают
392 иммуногенность полисахаридной фракции вакцины, которая сама по себе не
393 может вызвать полноценный иммунный ответ (в частности, у детей до 2-х лет)
394 за счет стимуляции Т-клеточного звена иммунитета и формирования
395 длительной иммунологической Т- и В-памяти. Такие вакцины обладают слабой
396 реактогенностью, поэтому их можно использовать для детей с 2 - 6-месячного
397 возраста, вводить многократно в больших дозах. Они снижают уровень
398 бактерионосительства и при проведении плановой вакцинации обеспечивают
399 поддержание коллективного иммунитета, стабильны, хорошо стандартизируются
400 и в перспективе могут применяться в составе комбинированных препаратов [1,6].

401 В соответствии с основными направлениями принятой в Российской
402 Федерации «Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных
403 болезней на период до 2035 года» зарегистрирована первая российская
404 пневмококковая полисахаридная конъюгированная тринадцативалентная
405 вакцина ПНЕВМОТЕКС® (РУ ЛП007205). Адъювантом в ней является белок-

носитель CRM197 - нетоксичный вариант дифтерийного токсина, отличающийся от оригинала одной заменой — глицина на глутаминовую кислоту в позиции 52. Такой препарат является стратегически важным для бесперебойного обеспечения доступности населения иммунобиологическими лекарственными препаратами отечественного производства. Эта вакцина может быть использована для профилактики инфекций, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F у взрослых и детей с двух месяцев, особенно у детей с хронической патологией. Для детей она может применяться не только в рамках первичной вакцинации и ревакцинации, но и для завершения курса прививок, начатого другой пневмококковой вакциной, в частности в рамках сочетанного применения с препаратом Превенар®13. Вакцина ПНЕВМОТЕКС® рекомендована для иммунизации взрослых и детей по схеме 2+1 в рамках основной части Национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям Российской Федерации [32,35,37,48].

В соответствии с НКПП вакцинация новорожденных против пневмококковых инфекций включает введение двух доз («Превенар 13», «Синфлорикс», «Пневмотекс») - в 2 и 4,5 месяца и ревакцинацию в 15 месяцев. Однако для большей эффективности производители в инструкциях рекомендуют в случае начала вакцинации в 2-х месячном возрасте добавлять 3-ю дозу при первичной иммунизации, спустя 1 месяц после 2-ой. Прививки взрослому населению включены сегодня в Национальный календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям для групп риска, однако схемы вакцинации взрослых остаются предметом дискуссии экспертного сообщества [4,28].

Расширение НКПП в 2025-2027 гг

Стратегия развития иммунопрофилактики инфекционных болезней в России до 2035 года, поддержанная Союзом педиатров, предполагает расширение НКПП до 19 инфекций из перечня календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям. Приоритет отдается, в первую очередь, МВ для профилактики менингококковой и ротавирусной инфекций. Также к 2007 г. планируется введение массовой вакцинации против ветряной оспы (в комбинации с вакциной корь-краснуха-паротит), что обусловлено готовящимися клиническими испытаниями первого отечественного препарата против этой инфекции, разработанного компанией «Нанолек» в сотрудничестве с южнокорейской биофармацевтической компанией GC Biopharma. На более отдаленную перспективу откладывается использование КВ против вирусных гепатитов В+А, ковид+грипп, МВ против папилломавирусной инфекции человека [32].

Особенности течения эпидемического процесса менингококковой инфекции в России и мире характеризуются периодическими подъемами и спадами заболеваемости [19]. Наиболее опасными являются генерализованные формы менингококковой инфекции (ГФМИ), для которых свойственно тяжёлое течение и высокая летальность, особенно среди детей первого года жизни и младшего возраста, а также пожилых людей. Заболеваемость ГФМИ в 2023 году в России составила 0,42 на 100 тыс. населения, что не превышает средний многолетний показатель. Большинство случаев ГФМИ вызывают менингококки шести серогрупп (А, В, С, W, X и Y). В России их чаще вызывали *Neisseria meningitidis* серогрупп С (21,1%), а также А, В и W. Все это указывает на необходимость расширения контингента групп риска для иммунизации современными вакцинными препаратами [8,16,33]. Сейчас доступно использование квадριвалентных субъединичных конъюгированных вакцин на основе капсульных полисахаридов *N. meningitidis* серогрупп А, С, W, Y. Наибольшее распространение получили 4-

хвалентные вакцины, конъюгированные со столбнячным анатоксином. Так, вакцина MenACWY-TT — MenQuadfi® (Санофи Россия АО) предназначена для профилактики инвазивной менингококковой инфекции, вызванной серогруппами A, C, W и Y у детей с 12 мес. и старше, а также взрослых; вводится однократно, данные о сроках и необходимости ревакцинации пока отсутствуют. Возможно введение препарата подросткам, ранее не привитым от менингококковой инфекции, совместно с широким перечнем других вакцин (для профилактики столбняка, дифтерии, коклюша, папилломавирусной инфекции), у детей раннего возраста - с вакцинами для профилактики кори, эпидемического паротита и краснухи, ветряной оспы и шестивалентной вакцины для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита, ВГВ и Hib, пневмококковых инфекций. Профили безопасности и иммуногенности вакцины MenACYW-TT и вводимых совместно вакцин сопоставимы [23]. Также в РФ зарегистрирована вакцина «Менактра» (ACWY) (Санофи Пастер, США), конъюгированная с дифтерийным анатоксином.

Высокая и повсеместная распространенность ветряной оспы (риск заболеваемости в течение жизни составляет 95% у непривитых людей), исключительно высокая контагиозность, а также нередкое развитие осложнений даже у исходно здоровых лиц, послужили причиной рекомендации включения вакцинации против нее в НКПП. Ветряная оспа в 2023 г. по величине экономического ущерба по-прежнему в РФ занимала одно из лидирующих мест, показатель заболеваемости составил 516,99 на 100 тыс. населения (при среднемноголетнем уровне 574,44) [27]. Используемая комбинированная вакцина Приорикс-Тетра® (GlaxoSmithKline Biologicals s.a.) против кори, эпидемического паротита, краснухи и ветряной оспы показала хорошую эффективность. В ее состав входят живые аттенуированные вирусы паротита и кори, которые культивируются отдельно в культуре клеток куриного эмбриона, вирус краснухи и ветряной оспы — на диплоидных клетках человека MRC5. Возможно однократное применение вакцины в 12

490 месяцев с ревакцинацией в 6 лет по графику прививок корь-краснуха-паротит
491 в соответствии с НКПП РФ [26,28]. Однако для формирования стойкого и
492 напряженного иммунитета на курс первичной вакцинации рекомендуется
493 вводить 2 дозы Приорикс-Тетра с интервалом 1,5 месяца, что подтверждено
494 многочисленными исследованиями. Также допускается после однократной
495 дозы данной вакцины введение в качестве второй дозы моновакцины для
496 профилактики ветряной оспы. Как и в случае с противокоревой
497 иммунизацией, доказано, что введение 2-й дозы оказывает выраженный
498 бустер-эффект: уровень защитных антител даже через 10 лет к вирусу
499 ветряной оспы достигает 99,1 %, кори, паротита, краснухи - соответственно
500 98,5%, 90,0% и 97,7%. Введение такой вакцины в схемы иммунизации
501 позволит очень быстро снизить циркуляцию вируса ветряной оспы среди
502 населения, уменьшив риск сдвига заболеваемости ветряной оспой в старшие
503 возрастные группы [3,5,31,42,57].

504 Другой, не менее важной проблемой здравоохранения является
505 ротавирусная инфекция (РТИ). В 2023 г. она по-прежнему составляет почти
506 половину случаев острых кишечных инфекций установленной этиологии, хотя
507 заболеваемость (74,95 на 100 000 тыс.) сейчас ниже среднемноголетнего
508 уровня. Ротавирусы способствуют развитию тяжелых гастроэнтеритов,
509 особенно у детей младше 5 лет жизни, приводящих нередко к летальным
510 исходам, являются причиной инфекций, связанных с оказанием медицинской
511 помощи [5]. Они обладают высокой степенью генетического и антигенного
512 разнообразия. Выделяют, по крайней мере, семь групп ротавирусов (А-Г); от
513 человека изолированы 11 G-типов и 11 Р-типов. Основные серотипы
514 ротавирусов, циркулирующие в Европе – G1P, G2P, G3P, G4P, G9P.
515 Современные ротавирусные вакцины являются живыми мультивалентными
516 генно-инженерными препаратами. В России успешно применяется живая
517 пентавалентная вакцина RotaTeq, разработанная в 2006 г. (Мерк Шарп и Доум
518 Б.В., Нидерланды), аттенуированная при реассортации *in vitro*. Реассортация

является формой генетической рекомбинации, наблюдаемой у РНК-вирусов с сегментированным геномом (обмен геномными сегментами, при котором не происходит ковалентного встраивания). От доноров аттенуации берут гены, кодирующие внутренние белки и ограничивающие репликацию, от актуальных эпидемических штаммов заимствуют гены, кодирующие поверхностные белки (гликопротеины). «РотаТек» содержит пять человеческо-бычьих генетически модифицированных реассортантных ротавирусов, созданных на основе непатогенного для человека бычьего штамма WC3 (доноров аттенуации) и оболочечных белков человеческих ротавирусов серотипов P1A и G1, G2, G3, G4 (эпидемические штаммы), каждый из которых выращен по отдельности на культуре клеток Vero. В результате четыре вакцинных реассортанта ротавируса экспрессируют один из наружных капсидных белков VP7 (серотипы G1, G2, G3 или G4) человеческого родительского штамма ротавируса и белок VP4 (серотип P7) бычьего родительского штамма ротавируса (белок VP4 отвечает за прикрепление ротавируса к поверхности клеток). На поверхности пятого реассортанта вируса экспрессирован белок VP4 (серотип P1 A) человеческого родительского штамма ротавируса и наружный капсидный белок VP7 (серотип G6) бычьего родительского штамма ротавируса. Вакцина вводится перорально в виде капель и предполагает репликацию ротавирусов в тонком кишечнике. Она хорошо переносится новорожденными, детьми младшего возраста и взрослыми, обладает высокой иммуногенностью. Курс вакцинации включает три дозы в возрасте 2, 3 и 4,5 месяца [2,24].

Аналогичные реассортантные живые оральные вакцины были зарегистрированы в Индии в 2014 г. (пентавалентная вакцина Рота-V-Эйд® (Ротавак) на основе серотипов G1, G2, G3, G4 и G9), в Китае в 2022 г. (шестивалентная, на основе серотипов G1, G2, G3, G4, G8 и G9). Рота-V-Эйд® зарегистрирована в РФ. Учитывая возможную смену этиологически значимых генотипов возбудителя ротавирусной инфекции, необходимым является

проведение эпидемиологического мониторинга циркуляции актуальных штаммов ротавируса как потенциальных кандидатов для конструирования новых мультивалентных ротавирусных вакцин [15,58,59].

2 Заключение

Комбинированные и мультивалентные вакцины - будущее профилактики инфекционных заболеваний. Их создание имеет длительную историю и большой опыт применения в практическом здравоохранении. Многочисленными клиническими исследованиями установлены безопасность и иммуногенность современных комбинированных вакцин (особенно содержащих коклюшный компонент) и факты, опровергающие мифы об их отрицательном влиянии на развитие детей.

Эти вакцинные препараты имеют несомненные преимущества перед моновакцинами, а в условиях уплотнения календаря прививок, связанного с регулярным появлением возбудителей инфекций с пандемическим потенциалом, против которых необходима массовая вакцинация, комбинированные вакцины становятся незаменимыми. Их разработка и дальнейшее исследование становится приоритетным направлением здравоохранения. В России на сегодняшний день разрабатываются и поданы на регистрацию многие современные комбинированные вакцины, внедрение которых поможет полностью удовлетворить возрастающие потребности расширения Национальной схемы иммунизации.

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Комбинированные вакцины, используемые в НКПП РФ для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша в сочетании с другими компонентами.

Table 1. Combined vaccines used in the NCPP of the Russian Federation for the prevention of diphtheria, tetanus, pertussis in combination with other components.

Тип вакцины	Примеры, производитель	Состав (компоненты)
дивакцины	АДС – анатоксин дифтерийно-столбнячный, «Микроген», Россия	1 доза (0,5 мл): 30 флокулирующих единиц (Lf) дифтерийного и 10 единиц связывания (ЕС) столбнячного анатоксинов. Алюминия гидроксид (адъювант) Тиомерсал и формальдегид (консерванты).
	АДС-М –анатоксин дифтерийно-столбнячный с уменьшенным содержанием антигенов, «Микроген», Россия	1 доза (0,5 мл): 5 Lf дифтерийного и 5 ЕС столбнячного анатоксинов. Алюминия гидроксид (адъювант) Тиомерсал и формальдегид (консерванты).
	Бубо-М (АД-М+ВГВ), «Комбиотех», Россия	1 доза (0,5 мл) – 10 мкг HBsAg, 5 Lf дифтерийного и 5 ЕС столбнячного анатоксинов. Алюминия гидроксид (адъювант). Мертиолят (консервант).

тривакцины	АКДС – цельноклеточная коклюшно-дифтерийно-столбнячная, «Микроген», Россия	1 доза (0,5 мл): 15 Lf дифтерийного и 5 ЕС столбнячного анатоксинов, 10 МЕ инаktivированных коклюшных микробов. Алюминия гидроксид (адъювант). Мертиолят и формальдегид (консерванты).
	Инфанрикс (АаКДС) «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг», Бельгия-Россия	1 доза (0,5 мл): не менее 30 МЕ дифтерийного и 40 МЕ столбнячного анатоксинов, 25 мкг коклюшного анатоксина, 25 мкг филаментозного гемагглютинина, 8 мкг пертактина. Алюминия гидроксид (адъювант). Не содержит мертиолята (консерванта).
	Адасель – для профилактики дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена), коклюша (с уменьшенным содержанием антигена, бесклеточная) и столбняка, «Санофи Пастер Лимитед», Канада	1 доза (0,5 мл): не менее 2 МЕ дифтерийного анатоксина, коклюшный анатоксин 2.5 мкг, филаментозный гемагглютинин 5 мкг, агглютиногены фимбрий (2 и 3) 5 мкг, пертактин 3 мкг, столбнячный анатоксин не менее 20 МЕ. Алюминия фосфат (адъювант),

		2-феноксиэтанол (консервант).
тетра- вакцины	Вакцина против коклюша, дифтерии, столбняка и гепатита В адсорбированная (Вакцина АКДС+ВГВ), ЗАО «Микроген», Россия	1 доза (0,5 мл): 5 мкг HBsAg, 15 Lf дифтерийного, 5 ЕС столбнячного анатоксинов, 10 МЕ инаktivированных коклюшных бактерий. Алюминия гидроксид (адъювант). Мертиолят и формальдегид (консерванты).
	Бубо-Кок (АКДС+ВГВ), «Комбиотех», Россия	1 доза (0,5 мл): 5 мкг HBsAg, 15 Lf дифтерийного, 5 ЕС столбнячного анатоксинов, 10 МЕ инаktivированных коклюшных бактерий. Алюминия гидроксид (адъювант). Мертиолят (консервант).
пента- вакцины	Пентаксим (АаКДС+ИПВ+ Hib) «Санофи Пастер», Франция	1 доза (0,5 мл): дифтерийный анатоксин не менее 30 МЕ, столбнячный анатоксин не менее 40 МЕ, коклюшный анатоксин - 25 мкг, гемагглютинин филаментозный - 25 мкг, инаktivированные вирусы полиомиелита: 1 тип 40 ЕД, 2 тип 8 ЕД, 3 тип 32 ЕД. 1 доза лиофилизата: полисахарид <i>H. influenzae</i> тип b 10

		мкг. Алюминия гидроксид (адъювант). Формальдегид (консервант).
	аАКДС-ГепВ+Hib (вакцина против дифтерии, столбняка, гепатита В, коклюша бесклеточная адсорбированная, инфекции, вызываемой <i>Haemophilus influenzae</i> тип b, конъюгированная), НПО «Микроген», Россия	1 доза (0,5 мл): дифтерийный анатоксин 20 Lf, столбнячный анатоксин 5 Lf, антигенная фракция <i>Bordetella pertussis</i> , очищенная без разделения компонентов 60 мкг, HBsAg – 5 мкг. Алюминия гидроксид 0.3 - 0.55 мг. Формальдегид не более 50 мкг.
гекса- вакцины	Инфанрикс Гекса (АаКДС+ ИПВ + ВГВ + Hib), «ГлаксоСмитКляйн-Биомед»	1 доза (0,5 мл): дифтерийный анатоксин не менее 30 МЕ, столбнячный анатоксин не менее 40 МЕ, коклюшный анатоксин - 25 мкг, филаментозный гемагглютинин - 25 мкг, пертактин - 8 мкг, HBsAg – 10 мкг, инактивированные вирусы полиомиелита: 1 тип 40ЕД, 2 тип 8 ЕД, 3 тип 32 ЕД, 1 доза лиофилизата: капсульный полисахарид <i>Hib</i> 10 мкг, конъюгированный со столбнячным анатоксином 25 мкг

		(адъювант).
--	--	-------------

Таблица 2. Живые комбинированные вакцины, используемые в НКПП РФ для профилактики кори, краснухи, паротита.
Table 2. Live combined vaccines used in the NCPP of the Russian Federation for the prevention of measles, rubella, and mumps.

дивакцины	Вакцина паротитно-коревая культуральная живая, «Микроген», Россия	Вирус кори не менее 1 000 тканевых цитопатогенных доз, вирус паротита не менее 20 000 тканевых цитопатогенных доз.(ТЦД). Следы гентамицина. Перепелиные фибробласты.
тривакцины	ММР II (корь + краснуха + паротит), «Мерк Шарп и Доум Б.В», Нидерланды	Не менее 1 000 ТЦД ₅₀ вируса штамм Эдмонстон, Не менее 12 500 ТЦД ₅₀ вирусов паротита, полученных из штамма Jeryl Lynn, не менее 1 000 ТЦД ₅₀ вирусов краснухи штамма Wistar RA 27/3. Следы неомицина. Куриные фибробласты.
	Приорикс - кори, паротита и краснухи живая культуральная, «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг», Бельгия-Россия	Живые аттенуированные штаммы вируса кори (Schwarz), эпидемического паротита (RIT 4385) и краснухи (Wistar RA 27/3). Куриные фибробласты.
	Вактривир (корь+краснуха паротит) живая культуральная,	Вирус кори не менее 1 000 ТЦД ₅₀ , вирус краснухи не менее 1 000 ТЦД ₅₀ ,

	«Микроген», Россия	вирус паротита не менее 20 000 ТЦД ₅₀ . Следы гентамицина.
	Тривэйд - вакцина против кори, паротита и краснухи, «Серум институт оф», Индия	1 доза (0,5 мл): не менее 1000 ТЦД ₅₀ вируса кори; не менее 5000 ТЦД ₅₀ вируса паротита; не менее 1000 ТЦД ₅₀ вируса краснухи. Сорбитол (стабилизатор). Желатин. Неомицина В сульфата - не более 10 мкг.

Таблица 3. Принципиальный состав современных «яичных» противогриппозных вакцин, зарегистрированных в РФ.

Table 3. The basic composition of modern "egg" influenza vaccines registered in the Russian Federation.

Тип вакцины	Количество компонент	Наименование	Фирма-изготовитель	Состав
расщепленные (сплит), без адъювантов	3-х валентные	<i>Флюарикс</i>	GlaxoSmithKline, Германия	по 15 мкг 3-х штаммов
		Ультрикс	ООО «Форт», Россия	по 15 мкг 3-х штаммов
		Флю-М	ФГУП СБНИИВС ФМБА Россия	по 15 мкг 3-х штаммов; есть формы с мертиолатом (консервант) и без
	4-х валентные	Ультрикс Квадри	ООО «Форт», Россия	по 15 мкг 4-х штаммов
		Флю-М Тетра	ФГУП СБНИИВС ФМБА Россия	по 15 мкг 4-х штаммов; есть формы с мертиолатом и без
субъединичные, без адъювантов	3-х валентные	<i>Инфлювак</i>	Mylan, Нидерланды	по 15 мкг 3-х штаммов
		<i>Агриппал</i>	Seqirus, Германия	по 15 мкг 3-х штаммов
субъединичные	3-х валентные	Гриппол плюс	НПО Петровакс Фарм, Россия	по 5 мкг 2-х штаммов вируса

адъювантны е с Полиоокси- дами				типа А и 11 мкг типа В (линия <i>Victoria</i>); Полиооксидоний.
	4-х валентные	Гриппол Квадривале нт	НПО Петровакс Фарм, Россия	по 5 мкг 4-х штаммов; Полиооксидоний; есть формы с триомерсалом (консервант) и без.
субъединич- ные адъювантны е с Совидоном	3-х валентные	Совигрипп	НПО Микроген; ООО Форт; ФГУП СПбНИИВС ФМБА, Россия	по 5 мкг 2-х штаммов вируса типа А и 11 мкг типа В (линия <i>Victoria</i>); есть формы с мертиолом и без

Примечание: 1. штаммы для производства выбираются в соответствии с рекомендациями ВОЗ для Северного полушария на определенный сезон;
2. количество мкг указано по гемагглютнину.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Тюкавкина Светлана Юрьевна - к.м.н., доцент кафедры микробиологии и вирусологии № 2 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России;

адрес: 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, кафедра микробиологии и вирусологии №2;

телефон: 8(863)250-41-90;

ORCID: [0000-0001-9291-2012](https://orcid.org/0000-0001-9291-2012);

e-mail: galinagh@bk.ru

Svetlana Yu. Tyukavkina, Cand. of Sci. (Med.), Assoc. Prof. of the Department of Microbiology and Virology 2, FSBEI of Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia;

address: 344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, 29, Nachitsevanskij, FSBEI of Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Department of Microbiology and Virology 2;

telephone: 8(863)250-41-90;

ORCID: [0000-0001-9291-2012](https://orcid.org/0000-0001-9291-2012);

e-mail: galinagh@bk.ru

Блок 2. Информация об авторах

Чепусова А.В. - к.м.н., доцент кафедры микробиологии и вирусологии № 2 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-4490-7013>;

Chepusova A.V. - Cand. of Sci. (Med.), Assoc. Prof. of the Department of Microbiology and Virology 2, FSBEI of Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4490-7013>;

Гасретова Т.Д. - к.б.н., доцент кафедры микробиологии и вирусологии № 2
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-9191-0848>;

Gasretova T.D. - Cand. of Sci. (Biol.), Assoc. Prof. of the Department of
Microbiology and Virology 2, FSBEI of Rostov State Medical University, Ministry
of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9191-0848>.

Блок 3. Метаданные статьи

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННЫХ И
МУЛЬТИВАЛЕНТНЫХ ВАКЦИН ДЛЯ СОЗДАНИЯ НАПРЯЖЕННОГО
ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОГО ИММУНИТЕТА

PROSPECTS FOR THE USE OF COMBINED AND MULTIVALENT
VACCINES TO CREATE INTENSE ANTI-INFECTIVE IMMUNITY

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

КОМБИНИРОВАННЫЕ И МУЛЬТИВАЛЕНТНЫЕ ВАКЦИНЫ
КАЛЕНДАРЯ ПРИВИВОК

COMBINED AND MULTIVALENT VACCINES OF THE VACCINATION
CALENDAR

Ключевые слова: комбинированные вакцины, мультивалентные вакцины,
Национальный календарь прививок, управляемые инфекции,
поствакцинальный иммунитет, ревакцинация.

Keywords: combined vaccines, multivalent vaccines, National Vaccination
Calendar, controlled infections, post-vaccination immunity, revaccination.

Обзоры

Количество страниц текста – 25,

количество таблиц – 3,

количество рисунков – 0.

25.03.2025.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядк овый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет- адрес (URL) цитируемой статьи и/или DOI
1	Авдеев С.Н., Алыева М.Х., Баранов А.А., и др. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей и взрослых. Методические рекомендации // Профилактическая медицина. 2023. Т. 26, № 9-2. С. 3-23.	[Avdeev SN, Alyeva MH, Baranov AA, et al. Federal Clinical Guidelines on Vaccination of pneumococcal infection in children and adults. <i>Russian Journal of Preventive Medicine</i> , 2023, vol. 26, no. 9-2, pp. 3-23. (in Russ.)]	DOI: 10.18093/0869- 0189-2019-29-1-19- 3410.17116/profmed2023 260923
2	Баранов А.А., Бехтерева М.К., Брико Н.Н. и др. Вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции у детей. Методические рекомендации. Москва: ООО Издательство «Педиатр», 2020. 48 с.	[Baranov AA, Bekhtereva MK, Briko NN, et al. Vaccination of rotavirus infection in children. Methodological recommendations. Moscow: Pediatrician Publishing House, LLC, 2020. 48 p.]	
3	Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Брико Н.И. и др. Вакцинопрофилактика ветряной оспы. Методические	[Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Briko NI, et al. Vaccinoprophylaxis of chickenpox. Guidelines for pediatricians;	

	рекомендации для педиатров; Союз педиатров России. Москва: ООО Издательство "Педиатр", 2022. 56 с.	The Union of Pediatricians of Russia. Moscow: Pediatrician Publishing House, LLC, 2022. 56 p.]	
4	Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Брико Н.И. и др. Вакцинопрофилактика гемофильной инфекции типа b: Клинические рекомендации // Педиатр. 2020. Т. 1. С. 15-21	[Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Briko NI, et al. Vaccine prevention Haemophilus influenzae type b: Clinical guidelines. <i>Pediatr</i> , 2020, vol. 1, pp. 15-21. (in Russ.)]	
5	Барышев М. А., Чернявская О. П., Салтыкова Т. С. Оценка опыта внедрения вакцинопрофилактики ветряной оспы в региональные календари прививок субъектов Российской Федерации // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019. Т. 18, №6. С. 67–74.	[Baryshev MA, Chernyavskaya OP, Saltykova TS. Experience of the Varicella Vaccine Introduction into Regional Vaccination Calendars of the Russian Federation. <i>Epidemiology and Vaccinal Prevention</i> , 2019, vol. 18, no. 6, pp. 67–74. (in Russ.)]	DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-6-67-74
6	Брико Н.И., Коршунов В.А., Лобзин Ю.В., и др. Десятилетний опыт применения 13-валентной конъюгированной	[Briko NI, Korshunov VA, Lobzin JV, et al. A Decade of Experience in the use of 13-Valent Conjugated Polysaccharide	DOI: 10.31631/2073-3046-2023-22-4-106-139

	полисахаридной пневмококковой вакцины в Российской Федерации // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023. Т. 22, №4. С. 106-139.	Pneumococcal Vaccine in Russian Federation. <i>Epidemiology and Vaccinal Prevention</i> , 2023, vol. 22, no. 4, pp. 106-139. (in Russ.)]	
7	Брико Н.И., Фельдблюм И.В. Современная концепция развития вакцинопрофилактики в России // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019. Т. 18, № 5. С. 4-13.	[Briko NI, Feldblyum IV. The Modern Concept of Development of Vaccine Prevention in Russia. <i>Epidemiology and Vaccinal Prevention</i> , 2019, vol. 18, no. 5, pp. 4–13. (in Russ.)]	DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-5-4-13.
8	Брико Н.И., Цапкова Н.Н., Батыршина Л.Р., Коршунов В.А., Фельдблюм И.В., Бикмиева А.В., Субботина К.А., Филиппов О.В. Проблемы вакцинопрофилактики взрослого населения // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018. Т. 17, №2. С. 4-15.	[Briko N.I., Tsapkova N.N., Batyrshina L.R., Korshunov V.A., Feldblyum I.V., Bikmиеva A.V., Subbotina K.A., Filippov O.V. Problems of Vaccinal Prevention in Adult Population. <i>Epidemiology and Vaccinal Prevention</i> , 2018, vol. 17, no. 2, pp. 4-15. (In Russ.)]	https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-2-4-15 .
9	Воронина Н.А., Харсеева Г. Г., Кудря Е. В., и др. <i>Corynebacterium riegellii</i> –	[Voronina N.A., Kharseeva G. G., Kudrya E. V., et al. <i>Corynebacterium riegellii</i> is a	

	потенциальный патоген урогенитального тракта // Инфекционные болезни. 2014. Т. 12, № S1. С. 65	potential pathogen of the urogenital tract. <i>Infectious diseases</i> , 2014, vol. 12, no. S1, p. 65 (in Russ.)]	
10	Гаврилова Н.А., Устюгова Е.А., Никитюк Н.Ф., и др. Особенности применения вакцинных препаратов для иммунопрофилактики бактериальных инфекций // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2019. Т. 19, №3. С. 145–153.	[Gavrilova NA, Ustyugova EA, Nikityuk NF, et al. Special considerations of the use of vaccines for immunoprophylaxis of bacterial infections. <i>BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment</i> , 2019, vol. 19, no. 3, pp. 145–153. (in Russ.)]	DOI: 10.30895/2221-996X-2019-19-3-145-153
11	Геппе Н.А., Малахов А.Б. От имени экспертов. XI Международный образовательный Консенсус по респираторной медицине в педиатрии. Согласованное мнение экспертов по вопросам организации вакцинации против	[Geppe NA, Malakhov AB. On behalf of the experts. Agreed Expert Opinion of the XI Educational International Consensus on Respiratory Medicine in Pediatrics on the organization of pertussis vaccination. <i>Consilium Medicum</i> , 2022, vol. 4, pp. 331-	DOI: 10.26442/26586630.2022.4.201954

	коклюша // Педиатрия. 2022. Т. 4. С. 331-334.	334. (<i>in Russ.</i>)]	
12	Драпкина О.М., Брико Н.И., Костинов М.П., и др. Иммунизация взрослых. Методические рекомендации. Москва: ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, 2020. 248 с.	[Drapkina OM, Briko NI, Kostinov MP, et al. Immunization of adults. Methodological recommendations. Moscow: Federal State Budgetary Institution "NMITS TPM" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2020. 248 p.]	
13	Ерофеева М. К., Стукова М. А., Шахланская Е. В. и др. Оценка профилактической эффективности гриппозных вакцин // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021. Т. 20, №5. С. 52–60.	[Erofeeva MK, Stukova MA, Shakhlanskaya EV, et al. Evaluation of the preventive effect of influenza vaccines during the epidemic season 2019-2020 in St. Petersburg. <i>Epidemiology and Vaccinal Prevention</i>, 2021, vol. 20, no. 5, pp. 52–60. (<i>in Russ.</i>)]	DOI: 10.31631/2073-3046-2021-20-5-52-60
14	Иванова О.Е. Полиомиелит в современных условиях: достижения и перспективы// Журнал инфектологии. 2018. Т. 10, №2. С.	[Ivanova OE. Poliomyelitis in modern conditions: achievements and prospects. <i>Journal Infectology</i>, 2018, vol. 10, no. 2, pp.	DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-2-17-29

	17-29.	17-29. (in Russ.)]	
15	Коровкин А.С., Игнатъев Г.М. Результаты и перспективы вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции в Российской Федерации// БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2023. Т. 23, №4. С. 499–512.	[Korovkin AS, Ignatyev GM. Results and prospects of rotavirus immunisation in the Russian Federation. <i>Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment</i> , 2023, vol. 23, no. 4, pp. 499–512. (in Russ.)]	DOI: 10.30895/2221-996X-2023-23-4-499-512.
16	Королева М.А., Грицай М.И., Чурилова Н.С., Королева И.С. Эпидемиологические особенности гнойного бактериального менингита в Российской Федерации на современном этапе // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023. Т. 22, №4. С. 67-74.	[Koroleva MA, Gritsay MI, Churilova NS, et al. Epidemiological Features of Purulent Bacterial Meningitis in the Russian Federation at the Present Stage. <i>Epidemiology and Vaccinal Prevention</i> , 2023, vol. 22, no. 4, pp. 67-74. (in Russ.)]	DOI: 10.31631/2073-3046-2023-22-4-67-74
17	Костинов М.П. Иммунопрофилактика кори с применением комбинированных вакцин // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020. Т. 19, №4. С. 55-60.	[Kostinov MP. The Combination Vaccine against Measles. <i>Epidemiology and Vaccinal Prevention</i> , 2020, vol. 19, no. 4, pp. 57–62. (in Russ.)]	DOI: 10.31631/2073-3046-2020-19-4-57-62

18	Костинов М.П., Костинова А.М. Комбинированные вакцины – будущее профилактики инфекционных заболеваний // Педиатрия. 2017. Т. 96, №4. С. 135–139.	[Kostinov MP, Kostinova AM. Combined vaccines – the future of infectious diseases prevention. <i>Pediatrics</i> , 2017, vol. 96, no. 4, pp. 135–139. (in Russ.)]	DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-4-135-139
19	Костинов М.П., Магаршак О.О., Дулин В.В., и др. Вакцинация детей с заболеваниями почек. Учебное пособие. Москва: «МДВ», 2012. 96 с.	[Kostinov M.P., Magarshak O.O., Dulin V.V., et al. Vaccination of children with kidney diseases. Textbook. Moscow: MDV, 2012. 96 p.]	
20	Костинов М.П., Тюкавкина С.Ю., Харсеева Г.Г., и др. Эффективность вакцинации против гриппа в условиях пандемии COVID-19 (материал для подготовки лекции) // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 12, №4. С. 90–99	[Kostinov MP, Tyukavkina SYu, Kharseeva GG, et al. Effectiveness of influenza vaccination in the context of the COVID-19 pandemic (material for preparing the lecture). <i>Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie</i> = <i>Infectious Diseases: News, Opinions, Training</i> , 2023, vol. 12, no. 4, pp. 90–99. (in Russ.)]	DOI: 10.33029/2305-3496-2023-12-4-90-99
21	Костинов М.П., Харсеева Г.Г., Тюкавкина	[Kostinov MP, Kharseeva GG, Tyukavkina	DOI: 10.33029/2305-

	С.Ю. Вакцинация людей с хронической патологией (материал для подготовки лекции) // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10, №2. С. 99-108.	SY. Vaccination of people with chronic pathology (material for preparing the lecture). <i>Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie</i> = <i>Infectious Diseases: News, Opinions, Training</i> , 2021, vol. 10, no. 2, pp. 99-108. (in Russ.)]	3496-2021-10-2-99-108
22	Костинов М.П., Чучалин А.Г..Приоритетная вакцинация респираторных инфекций в период пандемии SARS-COV-2 и после ее завершения. Пособие для врачей. Москва: МДВ, 2020. 32 с.	[Kostinov MP, Chuchalin AG. Priority vaccination of respiratory infections during and after the SARS-COV-2 pandemic. A manual for doctors. Moscow: MDV, 2020. 32 p.]	
23	Намазова-Баранова Л.С., Перминова О. А., Романова Т. А., и др. Иммуногенность и безопасность четырёхвалентной менингококковой вакцины, конъюгированной со столбнячным анатоксином (MenACYW-TT), при одновременном введении с пневмококковой	[NamazovaBaranova LS, Perminova OA, Romanova TA, et al. Immunogenicity and Safety of a Quadrivalent Meningococcal Tetanus ToxoidConjugate Vaccine (MenACYWTT) Administered Concomitantly with Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Toddlers in	DOI: 10.31631/2073-3046-2022-21-6-65-81

	конъюгированной вакциной здоровым детям раннего возраста в Российской Федерации: рандомизированное исследование фазы III // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2022. Т. 21, №6. С. 65-81.	the Russian Federation: a Phase III Randomized Study. <i>Epidemiology and Vaccinal Prevention</i> , 2022, vol. 21, no. 6, pp. 65–81. (in Russ.)]	
24	Намазова-Баранова Л.С., Федосеенко М.В., Калюжная Т.А., и др. Новые возможности иммунопрофилактики ротавирусной инфекции в Российской Федерации. Обзор профиля инновационной ротавирусной вакцины // Педиатрическая фармакология. 2022. Т. 19, №6. С. 492–502.	[Namazova-Baranova LS, Fedoseenko MV, Kalyuzhnaia TA, et al. Selvyan Arevaluis M. New Possibilities of Preventive Immunization for Rotavirus Infection in Russian Federation. Overview of the Innovative Rotavirus Vaccine Profile. <i>Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric pharmacology</i> , 2022, vol. 19, no. 6, pp. 492–502. (in Russ.)]	DOI: 10.15690/pf.v19i6.2489
25	Начинаются клинические исследования первой в РФ комбивакцины от гриппа и COVID.	[Clinical trials of the first flu and COVID vaccine in the Russian Federation are beginning. (in Russ.)]	Доступно на: https://rg.ru/2024/07/18/nachinaiutsia-

			<i>klinicheskie-issledovaniia-pervoj-v-rf-kombivakciny-ot-grippa-i-covid.html?ysclid=m7sqvhuocw148465994.</i> <i>Ссылка активна на 03.03.2025</i>
26	О методических рекомендациях по проведению иммунизации в соответствии с приказом Минздрава России от 06.12.2021 N 1122н. Письмо Федерального медико-биологического агентства N 40/006 : утв. главным внештатным специалистом эпидемиологом ФМБА России С.А.Багданом 24.01.2022.	[On methodological recommendations for immunization in accordance with the order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 06.12.2021 N 1122n. Letter of the Federal Medical and Biological Agency No. 40/006: approved by the chief freelance epidemiologist of the FMBA of Russia, S.A.Bagdan, on 01/24/2022.]	<i>Доступно на:</i> <i>https://vakcina.ru/files/tmpfiles/upload-documents/COVID-19/2022/pismo-fmba-40-006.pdf?ysclid=m7sm2ume52714565712</i> . Ссылка активна на 03.03.2025
27	О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия	[On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population	

	населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. 364 с.	in the Russian Federation in 2023: State Report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2024. 364 p.(in Russ.)]	
28	Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок. Приказ Минздрава России N 1122н : утв. Министром М.А.Мурашко 06.12.2021.	[On the approval of the national calendar of preventive vaccinations, the calendar of preventive vaccinations for epidemic indications and the procedure for preventive vaccinations. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No 1122n : approved Minister M.A.Murashko 06.12.2021. (in Russ.)]	<i>Доступно на:</i> http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202112200070 . Ссылка активна на 03.03.2025
29	Об утверждении плана поэтапного перехода на использование квадривалентных вакцин для профилактики гриппа (пресс-релиз от 25.01.2019 г.) // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019. Т. 18, №1. С.	[On Approval of the Plan for a Phased Transition to the Use of Quadrivalent Vaccines for the Prevention of Influenza. <i>Epidemiology and Vaccinal Prevention</i> , 2019, vol. 18, no. 1, p. 17. (in Russ.)]	

	17		
30	Озеретковский Н.А. Необходимость унификации текста инструкции по медицинскому применению вакцин // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2019. Т. 18, №1. С. 112-7.	[Ozeretskovskiy N.A. The Need to Unify the Text of the Instruction on the Medical Use of Vaccines. <i>Epidemiology and Vaccinal Prevention</i> , 2019, vol. 18, no. 1, pp. 112-117. (in Russ.)]	DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-1-112-117
31	Семериков В.В., Постаногова Н.О., Софронова Л.В., и др. Отечественная трехвалентная вакцина (корь-краснуха-эпидпаротит) – иммунизация недоношенных детей // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022. Т. 21, №4. С. 95-102.	[Semerikov VV, Postanogova NO, Sofronova LV, et al. Domestic Tetravaccine (Measles-Rubella-Mumps) – Immunization of Premature Babies. <i>Epidemiology and Vaccinal Prevention</i> , 2022, vol. 21, no. 4, pp. 95-102. (in Russ.)]	DOI: 10.31631/2073-3046-2022-21-4-95-102
32	Стратегия развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года. Распоряжение Правительства Российской Федерации N2390-р : утв. Председателем Правительства Российской	[The strategy for the development of immunoprophylaxis of infectious diseases for the period up to 2035. Decree of the Government of the Russian Federation N2390-r : approved By the Chairman of the	

	Федерации М.Мишустиным 18.09.2020. Москва, 2020. 22 с.	Government of the Russian Federation M.Mishustin on 18.09.2020. Moscow, 2020. 22 p. (in Russ.)]	
33	Суворов А.Н., Крамская Т.А., Гупалова Т.В., и др. Мукозальные вакцины против бактериальных и вирусных патогенов (обзор проблем при создании рекомбинантной пробиотической мукозальной вакцины) // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2023. Т. 22, №4. С. 4-11.	[Suvorov AN, Kramskaya TA, Gupalova TV, et al. Mucosal Vaccines against Bacterial and Viral Pathogens. <i>Epidemiology and Vaccinal Prevention</i> , 2023, vol. 22, no. 4, pp. 4-11. (in Russ.)]	DOI: 10.31631/2073- 3046-2023-22-4-4-11
34	Тарасова А.А., Костинов М.П. Актуальность применения комбинированной шестивалентной вакцины против коклюша, дифтерии, столбняка, гемофильной инфекции, полиомиелита и гепатита В // Фарматека. 2020. Т. 27, №9. С. 92-98.	[Tarasova AA, Kostinov MP. The relevance of the combined hexavalent vaccine against pertussis, diphtheria, tetanus, hemophilic infection, polio and hepatitis B. <i>Pharmateca</i> , 2020, vol. 27, no. 9, pp. 92-98. (in Russ.)]	DOI: 10.18565/pharmateca.20 20.9.92-98
35	Трухин В.П., Евтушенко А.Э, Салимова Е.Л., и др. Особенности downstream	[Trukhin VP, Evtushenko AE, Salimova EL, and others. Features of the downstream	DOI: 10.56304/S02342758220

	процесса при производстве вакцин для профилактики пневмококковой инфекции // Биотехнология. 2022. Т. 38, №2. С. 26-36.	process in the production of vaccines for the prevention of pneumococcal infection. <i>Biotechnology</i> , 2022, vol. 38, no. 2, pp. 26-36. (in Russ.)]	20090
36	Тюкавкина С.Ю., Харсеева Г.Г. Реакции гиперчувствительности: механизмы развития, клинические проявления, принципы диагностики (лекция)// Клиническая лабораторная диагностика. 2014. №5. С. 27-36	[Tyukavkina S.Yu., Kharseyeva G.G. The reactions of hypersensitivity: the mechanisms of development, clinical manifestations, principles of diagnostic (a lecture). <i>Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics</i> , 2014, no. 5, pp. 27-36. (in Russ.)]	
37	Фельдблюм И.В., Алыева М.Х., Бикмиева А.В., и др. Иммунологическая эффективность и безопасность новой пневмококковой полисахаридной конъюгированной тринадцативалентной вакцины при иммунизации взрослых и детей	[Feldblium IV, Alyeva MH, Bikmиеva AV, et al. Immunological efficacy and safety of a new pneumococcal polysaccharide conjugated thirteen-valent vaccine in the immunization of adults and children (results of clinical studies in the Russian	DOI: 10.31631/2073-3046-2022-21-5-64-77

	(результаты клинических исследований в Российской Федерации) // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2022. Т. 21, №5. С. 64-77.	Federation). <i>Epidemiology and Vaccinal Prevention</i> , 2022, vol. 21, no. 5, pp. 64–77. (in Russ.)]	
38	Фельдблюм И.В., Романенко В.В., Субботина К.А. и др. Безопасность и иммунологическая эффективность отечественной комбинированной тривакцины для профилактики кори, краснухи и эпидемического паротита Вактривир® при иммунизации детей 12 месяцев и 6 лет (результаты простого слепого мультицентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования) // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021. Т. 20, №1. С. 32–43.	[Feldblum IV, Romanenko VV, Subbotina KA, et al. Safety and immunological effectiveness of the domestic combined trivaccine for the prevention of measles, rubella and mumps Vaktrivir ® in children 12 months and 6 years of age (results of a simple blind multicenter comparative randomized clinical trial). <i>Epidemiology and Vaccinal Prevention</i> , 2021, vol. 20, no. 1, pp. 32–43. (in Russ.)]	DOI: 10.31631/2073-3046-2021-20-1-32-43
39	Фельдблюм ИВ, Субботина КА, Маркович	[Feldblum IV, Subbotina KA, Markovich	DOI: 10.21518/2079-

	НИ, и др. Об использовании комбинированных вакцин Бубо-М и Бубо-Кок в национальном календаре профилактических прививок // Медицинский Совет. 2017. №4. С. 94-98.	NI, et al. Combined vaccines Bubo-M and Bubo-Coc in the national vaccination schedule. <i>Meditinskiy sovet = Medical Council</i> , 2017, no. 4, pp. 94-98. (In Russ.)]	701X-2017-4-94-98
40	Флоринская Е.Б., Кешишян Е.С. Вакцинация недоношенных детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021. Т. 66, №6. С. 6–16.	[Florinskaya E.B., Keshishyan E.S. Immunization of preterm infants. <i>Ros Vestn Perinatol i Pediatr</i> , 2021, vol. 66, no.6, pp. 6–16. (in Russ.)]	DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–6–6–16
41	Харсеева Г.Г., Москаленко Е.П., Алутина Э.Л., и др. Влияние полиоксидония на адгезивные свойства <i>Corynebacterium diphtheriae</i> // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2009. №2. С. 11– 15	[Kharseeva G.G., Moskalenko E.P., Alutina E.L., et al. Influence of polyoxydonium on adhesive properties of <i>Corynebacterium diphtheriae</i> . <i>Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology</i> , 2009, no. 2, pp. 11– 15. (in Russ.)]	
42	Харсеева Г.Г., Тюкавкина С.Ю. Основы	[Kharseeva GG, Tyukavkina SYu.	DOI: 10.33029/2305-

	вакцинологии. Оценка поствакцинального иммунитета (материал для подготовки лекции) // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, №3. С. 106-118.	Fundamentals basics. assessment of artificial active immunity (material for preparing the lecture). <i>Infectious Diseases: News, Opinions, Training</i> , 2020, vol. 9, no. 3, pp. 106-118. (in Russ.)]	3496-2020-9-3-106-118
43	Харсеева Г.Г., Тюкавкина С.Ю., Миронов А.Ю. Дифтерия: характеристика возбудителя и лабораторная диагностика (лекция) // Клиническая лабораторная диагностика. 2020. Т. 65, №11. С. 699-706.	[Kharseeva GG, Tyukavkina SY, Mironov AYU. Diphtheria: characteristics of the pathogen and laboratory diagnostics (lecture). <i>Clinical Laboratory Diagnostics</i> , 2020, vol. 65, no. 11, pp. 699-706. (in Russ.)]	DOI: 10.18821/0869-2084-2020-65-11-699-706.
44	Черданцев А.П., Пруцкова Е.В., Костинов М.П. Новые возможности вакцинопрофилактики коклюша // Детские инфекции. 2020. Т. 19, №2. С. 58-63.	[Cherdantsev AP, Prutskova EV, Kostinov MP. New features of pertussis vaccination. <i>Children infections</i> , 2020, vol. 19, no. 2, pp. 58-63. (in Russ.)]	DOI: 10.22627/2072-8107-2020-19-2-58-63
45	Чумаков К.М., Ишмухаметов А.А. Вакцины против полиомиелита: настоящее и будущее // Эпидемиология и	[Chumakov KM, Ishmukhametov AA. Polio Vaccines: Present and Future. <i>Epidemiology and Vaccinal Prevention</i> ,	DOI: https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-3-4-

	Вакцинопрофилактика. 2018. Т. 17, №3. С. 4-18.	2018, vol. 17, no. 3, pp. 4-18. (in Russ.)]	18.
46	Чучалин А.Г. Брико Н.И., Авдеев С.Н. и др. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых // Пульмонология. 2019. Т. 29, №1. С. 19–34.	[Chuchalin AG, Briko NI, Avdeev SN, et al. Federal Clinical Guidelines on Preventive Vaccination Against Pneumococcal infections in Adults. <i>Pulmonologiya</i> , 2019, vol. 29, no. 1, pp. 19-34. (in Russ.)]	DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34
47	Bedford T, Steven R, Barr IG, et al. Global circulation patterns of seasonal influenza viruses vary with antigenic drift. <i>Nature</i> , 2015, vol. 523, no. 7559, pp. 217-20.		DOI: 10.1038/nature14460
48	Buchy P, Ascioğlu S, Buisson Y., et al. Impact of vaccine on antimicrobial resistance. <i>Int J Infect Dis</i> , 2020, vol. 90, pp. 188–96.		DOI: 10.1016/j.ijid.2019.10.005
49	Global measles and rubella strategic framework 2021-2030. Geneva: World Health Organization, 2021. 52 p.		
50	Global report on infection prevention and		

	control 2024. Geneva: World Health Organization, 2024. 172 p.		
51	Kostinov M, Akhmatova N, Khromova E, et al. Cytokine Profile in Human Peripheral Blood Mononuclear Leukocytes Exposed to Immunoadjuvant and Adjuvant-Free Vaccines Against Influenza. <i>Frontiers in Immunology</i> , 2020, vol. 11, p. 1351.		DOI: 10.3389/fimmu.2020.01351
52	Lauer KB, Borrow R, Blanchard TJ. Multivalent and Multipathogen Viral Vector Vaccines. <i>ASM Journals Clinical and Vaccine Immunology</i> , 2017, vol. 24, no. 1, pp. e00298-16.		DOI: 10.1128/CVI.00298-16
53	Ping W., Wanrong L., Liang H. et al. COVID-19 Patients with Recent Influenza A/B Infection: A Retrospective Study. <i>J Infect</i> , 2021, vol. 82, no. 1, pp. 159–198.		DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.050
54	Recommended composition of influenza virus		

	vaccines for use in the 2024-2025 northern hemisphere influenza season. Geneva: World Health Organization, 2024. 11 p.		
55	Talayev V, Zaichenko I, Svetlova M, et al. Low-dose influenza vaccine Grippol Quadrivalent with adjuvant Polyoxidonium induces a T helper-2 mediated humoral immune response and increases NK cell activity. <i>Vaccine</i> , 2020, vol. 38, no. 42, pp. 6645-6655.		DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.07.053
56	Thindwa D, Quesada M, Liu Y, et al. Use of seasonal influenza and pneumococcal polysaccharide vaccines in older adults to reduce COVID-19 mortality. <i>Vaccine</i> , 2020, vol. 38, no. 34, pp. 5398-5401.		DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.06.047
57	Varela FH, Pinto LA, Scotta MC. Global impact of varicella vaccination programs. <i>Hum Vaccin Immunother</i> , 2019, vol. 15, no. 3, pp. 645-657.		DOI: 10.1080/21645515.2018.1546525

58	Varghese T, Kang G, Steele AD. Understanding rotavirus vaccine efficacy and effectiveness in countries with high child mortality. <i>Vaccines (Basel)</i> , 2022, vol. 10, no. 3, p. 346.		DOI: <i>10.3390/vaccines10030346</i>
59	Wu Z, Li Q, Liu Y, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of hexavalent rotavirus vaccine in Chinese infants. <i>Virologica Sinica</i> , 2022, vol. 37, no. 5, pp. 724-730.		DOI: <i>10.1016/j.virs.2022.07.011</i>