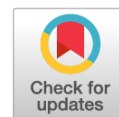


УДК 578.2

DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ630346>

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РАННЕГО ЗАЩИТНОГО ДЕЙСТВИЯ ЖИВОЙ ГРИППОЗНОЙ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ГЕТЕРОЛОГИЧНОЙ ГРИППОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Д.С. Петрачкова, А.Р. Рекстин, И.В. Майорова, Н.В. Копылова, Д.С. Гузенков,
Д.Д. Соколовский, Ю.А. Дешева

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Петрачкова Д.С., Рекстин А.Р., Майорова И.В., Копылова Н.В., Гузенков Д.С., Соколовский Д.Д., Дешева Ю.А. Экспериментальное исследование раннего защитного действия живой гриппозной вакцины против гетерологичной гриппозной инфекции // Медицинский академический журнал. 2024. Т. 24. № 3. С. 126–132. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ630346>

Рукопись получена: 17.04.2024

Рукопись одобрена: 26.06.2024

Опубликована online: 08.11.2024

Обоснование. Живая гриппозная вакцина — эффективное средство борьбы с гриппозной инфекцией. Она отличается простотой введения, экономичностью и быстрым производством, стимулирует системный и локальный иммунный ответ. В настоящей работе изучена ранняя защита против гетерологичной гриппозной инфекции в течение 1 нед. после иммунизации живой гриппозной вакциной.

Цель — экспериментальное изучение механизмов ранней защиты против гетерологичной гриппозной инфекции после иммунизации живой гриппозной вакциной.

Материалы и методы. В экспериментах *in vitro* мы изучали продукцию интерферонов I типа в культуре клеток моноцитарно-макрофагального происхождения с помощью иммуноферментного анализа. Клетки клеточной линии моноцитов-макрофагов человека высевали в концентрации 3×10^6 клеток/мл и через 48 ч добавляли вакцинный штамм живой гриппозной вакцины. Мышей иммунизировали интраназально под легким эфирным наркозом вакцинным вирусом A/17/Южная Африка/2013/01(H1N1)pdm09, полученным из коллекции вирусов отдела вирусологии ФГБНУ «ИЭМ», 6,0 Ig 50 % эмбриональной инфекционной дозы. Заражение проводили на 6-е сутки после иммунизации вирусом A/Индонезия/5/2005(H5N1) IDCDC-RG2.

Результаты. При введении в культуру клеток клеточной линии моноцитов-макрофагов человека как вакцинного вируса, так и родительского вируса A/Южная Африка/3626/2013(H1N1)pdm09 наблюдалось увеличение продукции ранних цитокинов. Иммунизация живой гриппозной вакциной полностью защищала мышей от летальной инфекции гетерологичным вирусом гриппа.

Заключение. Полученные данные могут указывать на пользу применения живой гриппозной вакцины в период сезонного подъема острых респираторных вирусных инфекций за счет стимуляции факторов врожденного иммунитета.

Ключевые слова: живая гриппозная вакцина; цитокины; вирусы гриппа А.

EXPERIMENTAL STUDY OF EARLY PROTECTIVE ACTION OF LIVE INFLUENZA VACCINE AGAINST HETEROLOGOUS INFLUENZA INFECTION

Daria S. Petrachkova, Andrey R. Rekstin, Irina V. Mayorova, Nina V. Kopylova, Danila S. Guzenkov,
Danil D. Sokolovskiy, Yulia A. Desheva

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

For citation: Petrachkova DS, Rekstin AR, Mayorova IV, Kopylova NV, Guzenkov DS, Sokolovskiy DD, Desheva YuA. Experimental study of early protective action of live influenza vaccine against heterologous influenza infection. *Medical Academic Journal*. 2024;24(3):126–132. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ630346>

Received: 17.04.2024

Accepted: 26.06.2024

Published online: 08.11.2024

BACKGROUND: The live influenza vaccine is an effective means of combating influenza infection. It is characterized by ease of administration, cost-effectiveness, and rapid production, and it stimulates both systemic and local immune responses. This study investigates early protection against heterologous influenza infection within one week after immunization with the live influenza vaccine.

AIM: The aim of the study was to experimentally investigate the mechanisms of early protection against heterologous influenza infection following immunization with a live influenza vaccine.

MATERIALS AND METHODS: In *in vitro* experiments, we studied the production of type I interferons in a culture of monocyte-macrophage-derived cells using enzyme-linked immunosorbent assay. THP-1 cells were seeded at a concentration of 3×10^6 cells/ml, and after 48 hours, the vaccine strain of the live influenza vaccine was added. Mice were immunized intranasally under light ether anesthesia with the vaccine virus A/17/South Africa/2013/01(H1N1)pdm09, obtained from the virus collection of the Virology Department of the Institute of Experimental Medicine, at a dose

Список сокращений

THP-1 — клеточная линия моноцитов-макрофагов человека; ЖГВ — живая гриппозная вакцина; ИФН — интерферон; ЭИД₅₀ — 50 % эмбриональная инфекционная доза.

of 6.0 lg EID₅₀. Infection was performed on the 6th day after immunization with the virus A/Indonesia/5/2005(H5N1) IDCDC-RG2.

RESULTS: During the introduction of both the vaccine virus and the parental virus A/South Africa/3626/2013 (H1N1)pdm09 into THP-1 cell cultures, an increase in the production of early cytokines was observed. Immunization with the live influenza vaccine completely protected the mice from lethal infection with a heterologous influenza virus.

CONCLUSIONS: The obtained data may indicate the benefits of using the live influenza vaccine during the seasonal uptick of acute respiratory viral infections due to the stimulation of innate immune factors.

Keywords: live influenza vaccine; cytokines; influenza virus A.

Обоснование

Проблема вакцинопрофилактики инфекций обозначена Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в качестве приоритетного направления развития медико-биологической науки [1]. Острые респираторные заболевания занимают важное место среди проблем общественного здравоохранения в связи с высокой заболеваемостью и смертностью [2]. Ведущие российские специалисты по гриппу и эксперты ВОЗ считают, что на фоне снижения популяционного иммунитета к гриппу во время пандемии COVID-19 повышается опасность заражения вирусами «птичьего гриппа», которые стали более вирулентными и преодолели межвидовой барьер [3, 4]. В России в 2022 г. зарегистрированы вспышки заболеваний среди домашних и диких птиц, вызванные вирусами A/H5N1. При заражении вирусами гриппа A/H5N1 смертность достигает 60 % [5]. В связи с этим востребована разработка универсальных гриппозных вакцин, защищающих как от сезонного, так и от высокопатогенного «птичьего» гриппа.

Использование живой гриппозной вакцины (ЖГВ) при интраназальном введении представляется очень важным в текущей эпидемической ситуации. Во-первых, крайне актуально проводить вакцинацию против гриппа в период подъема SARS-CoV-2, так как было показано, что коинфекция вирусом гриппа значительно ухудшает течение COVID-19 [6]. Во-вторых, использование интраназальной ЖГВ позволяет проводить вакцинацию больших групп населения. Наконец, только ЖГВ способны прерывать передачу инфекционного вируса, в отличие от инактивированных вакцин, что неоднократно было показано в крупномасштабных исследованиях [7, 8]. Одним из объяснений этого эффекта может быть индукция ранних цитокинов и интерферона I типа (ИНФ альфа) при интраназальном введении ЖГВ. Ранее было показано, что вакцинный кандидат на основе A/PR8/34(H1N1) с делетированным геном *NS* стимулирует выработку ИНФ в куриных эмбрионах выше, чем дикий вирус A/PR8, и может обеспечить защиту от заражения еще до развития специфического адаптивного иммунитета [9]. Показано, что применение интраназальной ЖГВ в период циркуляции сезонных респираторных инфекций оказывает

косвенное воздействие, защищая от респираторных вирусов, отличных от гриппа, и это связано с изменением цитокинового профиля [10]. В наших предыдущих исследованиях на мышах была оценена ранняя защита, обеспечиваемая ЖГВ против заражения гомологичным вирусом гриппа [11]. Улучшение защиты сопровождалось снижением содержания инфекционных вирусов в легких и коррелировало с повышением экспрессии ИФН-α в легких [11, 12].

Цель — экспериментальное изучение механизмов ранней защиты против гетерологичной гриппозной инфекции после иммунизации живой гриппозной вакциной.

Материалы и методы

Вирусы

Вакцинный вирус гриппа A/17/Южная Африка/2013/01(H1N1)pdm09, а также вирусы A/Южная Африка/3626/2013(H1N1)pdm09 и A/Индонезия/5/2005(H5N1) IDCDC-RG2 были получены из коллекции отдела вирусологии ФГБНУ «ИЭМ». Все вирусы культивировали в куриных эмбрионах как описано ранее [13], аликвотировали и хранили при температуре –70 °C до использования.

Изучение продукции ранних цитокинов в клеточной культуре THP-1

Мы использовали клеточную линию моноцитов-макрофагов человека (THP-1) для оценки раннего производства цитокинов *in vitro*. Клетки THP-1 культивировали в 24-луночных планшетах для клеточных культур из расчета $3,0 \times 10^6$ клеток на лунку со средой RPMI (Мемориальный институт Розуэлла, Буффало, Нью-Йорк, США), содержащей 10 % телячьей сыворотки, 100 МЕ/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина. Перед экспериментом клетки инкубировали при 37 °C и 5 % CO₂ в течение 48 ч. Клетки инокулировали 6 lg 50 % эмбриональных инфекционных доз (ЭИД₅₀) на 1 мл вирусов A/17/Южная Африка/2013/01(H1N1)pdm09 и родительского штамма «дикого типа» A/Южная Африка/3626/2013(H1N1)pdm09. В качестве положительного контроля мы использовали агонист Toll-подобного рецептора полиинозиновую:полицитидиловую кислоту (Poly I:C) (Sigma, Сент-Луис, Миссури,

США) в конечной концентрации 1 мкг/мл. Лунки, содержащие только среду RPMI, использовали в качестве отрицательного контроля. Культуральные планшеты дополнительно инкубировали в течение 24 ч в RPMI. Клеточные супернатанты собирали через 6 ч для анализа цитокинов при иммуноферментном анализе. Уровни ранних цитокинов (фактор некроза опухоли α , интерлейкин 6) и ИФН- α в супернатантах определяли с использованием коммерческих тест-систем ELISA (Вектор-Бест, Новосибирск) согласно инструкциям производителя.

Работа с мышами

Животных содержали в соответствии с ГОСТ 33216–2014 «Правила работы с лабораторными грызунами и кроликами». Все процедуры с животными проводили согласно Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств [14]. Исследование было одобрено Локальным комитетом по этике ухода и использования животных в ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, протокол № 3/23 от 20.09.2023. В исследовании использовали самок мышей линии СВА (питомник «Рапполово», Ленинградская область). Рандомизированным группам животных (по 10 мышей в каждой группе) под легким эфирным наркозом вводили интраназально 50 мкл вакцинного штамма ЖГВ А/17/Южная Африка/2013/01(H1N1)pdm09 с содержанием 6 lg ЭИД₅₀, распределяя объем равномерно между ноздрями. Животным контрольной группы инокулировали фосфатный буферный

раствор таким же образом. Заражение проводили на 6-й день после иммунизации вирусом А/Индонезия/5/2005(H5N1) IDCDC-RG2 в инфекционной дозе 6 lg ЭИД₅₀, что соответствует пяти 50 % мышинным летальным дозам. Выживаемость животных наблюдали в течение двух недель после заражения вирусом.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с использованием Prism 8 (GraphPad Software, Сан-Диего, США). Для представления данных использовали средние значения и стандартные отклонения средних (SD). Сравнение двух независимых групп проводили с использованием теста Манна – Уитни. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты

Показано, что введение вакцинного вируса и родительского штамма вируса гриппа «дикого типа» в клеточную линию ТНР-1 вызывало заметное увеличение уровней фактора некроза опухоли α , интерлейкина 6 и ИФН- α (рис. 1). Продукция ИФН- α статистически значимо отличалась от контрольных лунок, содержащих только поддерживающую среду, после введения вируса А/Н1N1 pdm09 «дикого типа» (рис. 1). Введение вакцинного вируса ЖГВ также вызывало повышение продукции ИФН- α , но различия с лунками безстимуляции не были статистически значимыми.

Мы исследовали, как ЖГВ будет защищать мышей от гетерологичной инфекции на раннем

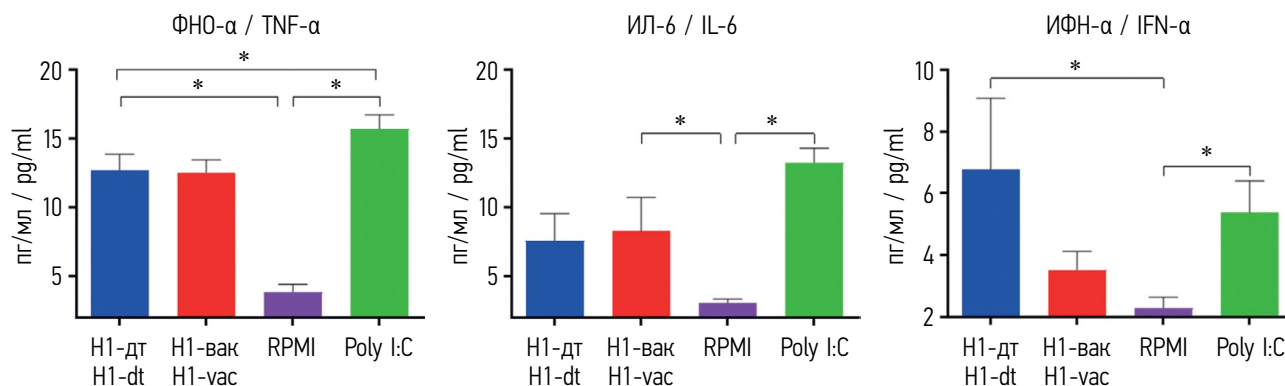


Рис. 1. Результаты изучения продукции ранних цитокинов в клетках линии моноцитов-макрофагов человека. H1-дт — А/Южная Африка/3626/2013(H1N1)pdm09; H1-вак — А/17/Южная Африка/2013/01(H1N1)pdm09; Poly I:C — полиинозиновая:полицитидиловая кислота. Лунки, содержащие только среду RPMI, использовали в качестве отрицательного контроля. Представлены данные двух независимых экспериментов, выполненных в двух повторностях каждый. * $p < 0,05$ по сравнению с лунками с отрицательным контролем. ФНО- α — фактор некроза опухоли α ; ИЛ-6 — интерлейкин 6; ИФН- α — интерферон α

Fig. 1. Results of studying the production of early cytokines in human monocytic-macrophage cell line. H1-dt — A/South Africa/3626/2013(H1N1)pdm09; H1-vac — A/17/South Africa/2013/01(H1N1)pdm09; Poly I:C — polyinosinic:polycytidylic acid. Wells containing only RPMI medium were used as negative control. Data from two independent experiments are presented, each performed in duplicate. * $p < 0.05$ compared to wells with negative control. TNF- α — tumor necrosis factor α ; IL-6 — interleukin 6; IFN- α — interferon α

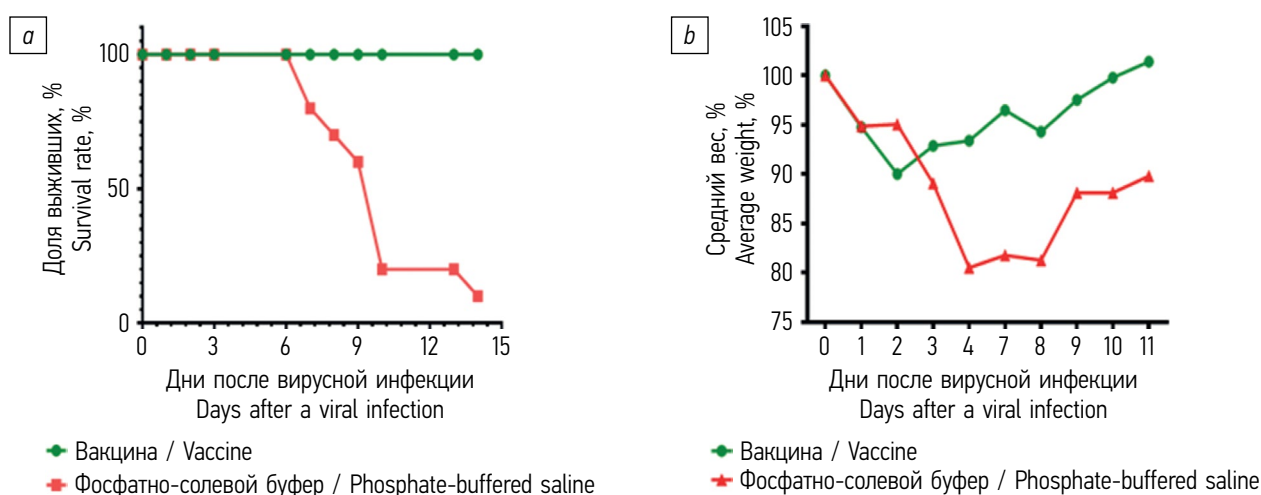


Рис. 2. Результаты экспериментального инфицирования вирусом гриппа А/Индонезия/5/2005(H5N1) IDCDC-RG2 на 6-й день после введения мышам вакцинного штамма ЖГВ А/17/Южная Африка/2013/01(H1N1)pdm09. *a* — Пропорции выживаемости ($n = 10$ в группе); *b* — динамика массы тела ($n = 10$)

Fig. 2. Results of experimental infection with the influenza virus A/Indonesia/5/2005(H5N1) IDCDC-RG2 on the 6th day after the administration of the live attenuated vaccine strain A/17/South Africa/2013/01(H1N1)pdm09 to mice. *a* — Survival proportions ($n = 10$ in the group); *b* — body weight dynamics ($n = 10$)

сроке после иммунизации. Для этого мы провели иммунизацию вирусом гриппа А/17/Южная Африка/2013/01(H1N1)pdm09, после чего заразили иммунных мышей летальной дозой вируса А/Индонезия/5/2005(H5N1) IDCDC-RG2. После иммунизации вакцинным штаммом ЖГВ на основе пандемического вируса гриппа А/H1N1pdm09 мыши были на 100 % защищены от заражения гетерологичным инфекционным вирусом (рис. 2, *a*), тогда как в группе неиммунизированных животных 90 % погибли к 13-му дню после заражения. Средняя потеря массы тела иммунизированных животных после заражения не превышала 10 %, в отличие от неиммунизированных животных, у которых средняя потеря веса достигала 20 % (рис. 2, *b*).

Обсуждение

В настоящей работе продемонстрировано, что вакцинный вирус А/17/Южная Африка/2013/01(H1N1)pdm09 вызывает выраженную продукцию ранних цитокинов и демонстрирует тенденцию к увеличению продукции ИФН- α *in vitro*. В ранних работах коллектива было показано, что сезонная ЖГВ защищает мышей от гомологичной летальной инфекции пандемическим вирусом гриппа и стрептококковой суперинфекции [11, 12, 15] уже в первые дни после введения. Это коррелировало с повышением экспрессии ранних цитокинов и ИФН- α в легких животных [11, 12].

Изучение факторов врожденного иммунитета при иммунизации ЖГВ актуально в связи с тем, что в ряде случаев, например, в пожилом возрасте адаптивный Т- и В-иммунный ответ мо-

жет частично замещаться врожденной функцией [16]. Кроме этого, гены активации цитокинов и их рецепторов на ранней стадии вакцинации могут быть маркерами последующего гуморального ответа и его продолжительности [17]. Активация ранних цитокинов и их рецепторов при вакцинации влияет на последующее формирование устойчивости к возбудителям. Ранние цитокины, такие как фактор некроза опухоли α и интерлейкин 6, вовлечены в первичную неспецифическую защиту организма на ранней стадии вирусной инфекции, участвуя в активации иммунной системы и в запуске «специфического» иммунного ответа [18]. Выделяемые зараженными клетками ИФН- α вскоре после инфицирования вирусом действуют на рецепторы соседних клеток, предотвращая дальнейшее распространение вируса, отсутствие же передачи сигналов ИФН приводит к дальнейшему распространению вируса [19]. В дополнение к своей функции в качестве критического противовирусного цитокина ИФН- α/β участвует в развитии иммунитета Th1, стимулируя экспрессию генов естественных киллеров (НК) и Т-клеток рецептора цитокинов Th1 и продукцию ИФН- γ [20].

Заключение

Таким образом, можно предполагать, что ЖГВ может модулировать пути врожденного иммунитета, тем самым способствуя уменьшению первичной вирусной инфекции. Наши данные на мышинной модели показали, что однократное интраназальное введение вакцинного штамма ЖГВ пандемического подтипа А/H1N1 pdm09 полностью защищало животных

от летальной инфекции вирусом гриппа A/H5N1 уже на 6-й день после иммунизации.

Полученные данные могут указывать на пользу применения ЖГВ в период сезонного подъема острой респираторной вирусной инфекции за счет стимуляции факторов врожденного иммунитета.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-24-00238, <https://rscf.ru/project/24-24-00238/>

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

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Наибольший вклад распределен следующим образом: Ю.А. Дешева — анализ полученных данных, написание текста, окончательное редактирование; Д.С. Петрачкова — сбор и обработка материалов, обзор литературы, редактирование; А.Р. Рекстин — анализ полученных данных; И.В. Майорова, Н.В. Копылова, Д.С. Гузенков, Д.С. Соколовский — сбор и обработка материалов.

Additional information

Funding source. The study has been supported by Institute of Experimental Medicine. The research was conducted with the financial support of the Russian Science Foundation grant No. 24-24-00238, <https://rscf.ru/project/24-24-00238/>

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Personal contribution of each author: Yu.A. Desheva — data analysis, writing the main part of the text; D.S. Petrachkova — experimental design, collecting and preparation of samples, literature review, writing the main part of the text; A.R. Rekstin — data analysis; I.V. Mayorova, N.V. Kopylova, D.S. Guzenkov, D.S. Sokolovskiy — experimental design, collecting and preparation of samples.

Список литературы

1. Brisse M., Vrba S.M., Kirk N., et al. Emerging concepts and technologies in vaccine development // *Front Immunol.* 2020. Vol. 11. P. 583077. doi: 10.3389/fimmu.2020.583077
2. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet.* 2020. Vol. 396, N 10258. P. 1204–1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9
3. Li Q., Guan X., Wu P., et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia // *N Engl J Med.* 2020. Vol. 382, N 13. P. 1199–1207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316
4. Ломидзе М.А., Гоник Г.Г. Анализ эпизоотической ситуации в России по особо опасной инфекции птичьего гриппа. В кн.: Социально-экономические аспекты развития аграрного сектора. Краснодар, 2021. С. 86–93. EDN: SNTMOO
5. Wong S.S., Yuen K.Y. Avian influenza virus infections in humans // *Chest.* 2006. Vol. 129, N 1. P. 156–168. doi: 10.1378/chest.129.1.156
6. Bai L., Zhao Y., Dong J., et al. Coinfection with influenza A virus enhances SARS-CoV-2 infectivity // *Cell Res.* 2021. Vol. 31, N 4. P. 395–403. doi: 10.1038/s41422-021-00473-1
7. Rudenko L.G., Arden N.H., Grigorieva E., et al. Immunogenicity and efficacy of Russian live attenuated and US inactivated influenza vaccines used alone and in combination in nursing home residents // *Vaccine.* 2000. Vol. 19, N 2–3. P. 308–318. doi: 10.1016/S0264-410X(00)00153-5
8. Григорьева Е.П., Руденко Л.Г., Дешева Ю.А. и др. Сравнительная оценка безвредности, иммуногенной активности и профилактической эффективности взрослого и детского вариантов живой гриппозной вакцины у школьников 7–14 лет // *Вопросы вирусологии.* 2002. Т. 47, № 4. С. 24–27.
9. Rathnasinghe R., Salvatore M., Zheng H., et al. Interferon mediated prophylactic protection against respiratory viruses conferred by a prototype live attenuated influenza virus vaccine lacking non-structural protein 1 // *Sci Rep.* 2021. Vol. 11, N 1. P. 22164. doi: 10.1038/s41598-021-01780-8
10. Lee Y.J., Lee J.Y., Jang Y.H., et al. Non-specific effect of vaccines: Immediate protection against respiratory syncytial virus infection by a live attenuated influenza vaccine // *Front Microbiol.* 2018. Vol. 9. P. 83. doi: 10.3389/fmicb.2018.00083
11. Рекстин А.Р., Дешева Ю.А., Киселева И.В., Исакова-Сивак И.Н. Ранняя защита от гриппа с помощью пандемических живых гриппозных вакцин // *Медицинский академический журнал.* 2019. Т. 19, № 3. С. 37–46. EDN: CLSYWW doi: 10.17816/MAJ19337-46
12. Desheva Y.A., Leontieva G.F., Kramskaya T.A., et al. Factors of early protective action of live influenza vaccine combined with recombinant bacterial polypeptides against homologous and heterologous influenza infection // *Heliyon.* 2019. Vol. 5, N 2. P. e01154. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e01154
13. Дешева Ю.А. Медицинская вирусология: учебно-методические рекомендации к практическим занятиям. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2019. 85 с.
14. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Москва: Гриф и К, 2012. 944 с. EDN: SDEWMP
15. Desheva Y., Leontieva G., Kramskaya T., et al. Live influenza vaccine provides early protection against homologous and heterologous influenza and may prevent post-influenza pneumococcal infections in mice // *Microorganisms.* 2022. Vol. 10, N 6. P. 1150. doi: 10.3390/microorganisms10061150

16. Rubino G., Bulati M., Aiello A., et al. Sicilian centenarian offspring are more resistant to immune ageing // *Aging Clin Exp Res*. 2019. Vol. 31. P. 125–133. doi: 10.1007/s40520-018-0936-7
17. Sridhar S., Begom S., Hoschler K., et al. Longevity and determinants of protective humoral immunity after pandemic influenza infection // *Am J Respir Crit Care Med*. 2015. Vol. 191, N 3. P. 325–332. doi: 10.1164/rccm.201410-17980C
18. Thomas M., Mani R.S., Philip M., et al. Proinflammatory chemokines are major mediators of exuberant immune response associated with Influenza A (H1N1) pdm09 virus infection // *J Med Virol*. 2017. Vol. 89, N 8. P. 1373–1381. doi: 10.1002/jmv.24781
19. Garcia-Sastre A. Induction and evasion of type I interferon responses by influenza viruses // *Virus Res*. 2011. Vol. 162, N 1–2. P. 12–18. doi: 10.1016/j.virusres.2011.10.017
20. Osterlund P., Veckman V., Sirén J., et al. Gene expression and antiviral activity of alpha/beta interferons and interleukin-29 in virus-infected human myeloid dendritic cells // *J Virol*. 2005. Vol. 79, N 15. P. 9608–9617. doi: 10.1128/JVI.79.15.9608-9617.2005
9. Rathnasinghe R., Salvatore M., Zheng H., et al. Interferon mediated prophylactic protection against respiratory viruses conferred by a prototype live attenuated influenza virus vaccine lacking non-structural protein 1. *Sci Rep*. 2021;11(1):22164. doi: 10.1038/s41598-021-01780-8
10. Lee YJ, Lee JY, Jang YH, et al. Non-specific effect of vaccines: Immediate protection against respiratory syncytial virus infection by a live attenuated influenza vaccine. *Front Microbiol*. 2018;9:83. doi: 10.3389/fmicb.2018.00083
11. Rekstin AR, Desheva JA, Kiseleva IV, Isakova-Sivak IN. Early protection against influenza by pandemic live attenuated influenza vaccines. *Medical Academic Journal*. 2019;19(3):37–46. EDN: CLSYWW doi: 10.17816/MAJ19337-46
12. Desheva YA, Leontieva GF, Kramskaya TA, et al. Factors of early protective action of live influenza vaccine combined with recombinant bacterial polypeptides against homologous and heterologous influenza infection. *Heliyon*. 2019;5(2):e01154. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e01154
13. Desheva YuA. *Medical virology: educational and methodological recommendations for practical classes*. Saint Petersburg: Spets-Lit; 2019. 85 p. (In Russ.)
14. Mironov AN, editor. *Guidelines for conducting preclinical studies of medicinal products*. Moscow: Grif i K; 2012. 944 p. (In Russ.) EDN: SDEWMP
15. Desheva Y, Leontieva G, Kramskaya T, et al. Live influenza vaccine provides early protection against homologous and heterologous influenza and may prevent post-influenza pneumococcal infections in mice. *Microorganisms*. 2022;10(6):1150. doi: 10.3390/microorganisms10061150
16. Rubino G, Bulati M, Aiello A, et al. Sicilian centenarian offspring are more resistant to immune ageing. *Aging Clin Exp Res*. 2019;31:125–133. doi: 10.1007/s40520-018-0936-7
17. Sridhar S, Begom S, Hoschler K, et al. Longevity and determinants of protective humoral immunity after pandemic influenza infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(3):325–332. doi: 10.1164/rccm.201410-17980C
18. Thomas M, Mani RS, Philip M, et al. Proinflammatory chemokines are major mediators of exuberant immune response associated with Influenza A (H1N1) pdm09 virus infection. *J Med Virol*. 2017;89(8):1373–1381. doi: 10.1002/jmv.24781
19. Garcia-Sastre A. Induction and evasion of type I interferon responses by influenza viruses. *Virus Res*. 2011;162(1–2):12–18. doi: 10.1016/j.virusres.2011.10.017
20. Osterlund P, Veckman V, Sirén J, et al. Gene expression and antiviral activity of alpha/beta interferons and interleukin-29 in virus-infected human myeloid dendritic cells. *J Virol*. 2005;79(15):9608–9617. doi: 10.1128/JVI.79.15.9608-9617.2005

References

1. Brisse M, Vrba SM, Kirk N, et al. Emerging concepts and technologies in vaccine development. *Front Immunol*. 2020;11:583077. doi: 10.3389/fimmu.2020.583077
2. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204–1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9
3. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199–1207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316
4. Lomidze MA, Gonik GG. Analysis of the epizootic situation in Russia on a particularly dangerous avian influenza infection. In: *Socio-economic aspects of agricultural sector development*. Krasnodar; 2021. P. 86–93. (In Russ.) EDN: SNTMOO
5. Wong SS, Yuen KY. Avian influenza virus infections in humans. *Chest*. 2006;129(1):156–168. doi: 10.1378/chest.129.1.156
6. Bai L, Zhao Y, Dong J, et al. Coinfection with influenza A virus enhances SARS-CoV-2 infectivity. *Cell Res*. 2021;31(4):395–403. doi: 10.1038/s41422-021-00473-1
7. Rudenko LG, Arden NH, Grigorieva E, et al. Immunogenicity and efficacy of Russian live attenuated and US inactivated influenza vaccines used alone and in combination in nursing home residents. *Vaccine*. 2000;19(2–3):308–318. doi: 10.1016/S0264-410X(00)00153-5
8. Grigor'eva EP, Rudenko LG, Desheva YuA, et al. Comparative assessment of the safety, immunogenic activity and prophylactic effectiveness of adult and pediatric versions of live influenza

Информация об авторах / Information about the authors

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия
Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

Дарья Сергеевна Петрачкова — документовед
 отдела трансляционной медицины.
 ORCID: 0009-0004-0045-4886;
 e-mail: ya.dashook@ya.ru

Daria S. Petrachkova — Document specialist
 of the Department of Translational Medicine.
 ORCID: 0009-0004-0045-4886;
 e-mail: ya.dashook@ya.ru

Андрей Роевдович Рекстин — канд. биол. наук,
ведущий научный сотрудник отдела вирусологии.
ORCID: 0000-0003-2156-1635;
e-mail: arekstin@yandex.ru

Ирина Владимировна Майорова — лаборант-
исследователь отдела вирусологии.
ORCID: 0009-0009-5130-5000;
e-mail: mayorovairina0248@gmail.com

Нина Вадимовна Копылова —
лаборант-исследователь отдела вирусологии.
ORCID: 0009-0004-1963-0333;
e-mail: KNINA5485@gmail.com

Данила Сергеевич Гузенков —
лаборант-исследователь отдела вирусологии.
ORCID: 0009-0000-1680-399X;
e-mail: danila.guzenkov@yandex.ru

Даниил Дмитриевич Соколовский —
лаборант-исследователь отдела вирусологии.
ORCID: 0009-0005-8530-8059;
e-mail: sokolovskiy.daniil@gmail.com

Юлия Андреевна Дешева — д-р мед. наук,
профессор кафедры фундаментальных проблем
медицины и медицинских технологий, ведущий
научный сотрудник отдела вирусологии.
ORCID: 0000-0001-9794-3520;
eLibrary SPIN: 4881-3786;
e-mail: desheva@mail.ru

Andrey R. Rekstin — Cand. Sci. (Biology),
Leading Researcher in the Department of Virology.
ORCID: 0000-0003-2156-1635;
e-mail: arekstin@yandex.ru

Irina V. Mayorova — Research Technician
in the Department of Virology.
ORCID: 0009-0009-5130-5000;
e-mail: mayorovairina0248@gmail.com

Nina V. Kopylova — Research Technician
in the Department of Virology.
ORCID: 0009-0004-1963-0333;
e-mail: KNINA5485@gmail.com

Danila S. Guzenkov — Research Technician
in the Department of Virology.
ORCID: 0009-0000-1680-399X;
e-mail: danila.guzenkov@yandex.ru

Daniil D. Sokolovskiy — Research Technician
in the Department of Virology.
ORCID: 0009-0005-8530-8059;
e-mail: sokolovskiy.daniil@gmail.com

Yulia A. Desheva — MD, Dr. Sci. (Medicine),
Professor of the Department of Fundamental Problems
in Medicine and Medical Technologies;
Leading Research Associate, Department of Virology.
ORCID: 0000-0001-9794-3520;
eLibrary SPIN: 4881-3786;
e-mail: desheva@mail.ru

✉ **Контактное лицо / Corresponding author**

Дарья Сергеевна Петрачкова / Daria S. Petrachkova
Адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12
Address: 12 Academician Pavlov St., Saint Petersburg, 197022, Russia
E-mail: ya.dashook@ya.ru