

ИЗУЧЕНИЕ ОСНОВНЫХ ПАРАМЕТРОВ ИММУНОГЕННОСТИ ВАКЦИНЫ «УЛЬТРИКС»

© О.В. Евдокимова¹, С.В. Афанасьев², О.А. Антонова², В.И. Коноплева¹,
И.С. Горелов², А.П. Круглова³, В.В. Бирюков⁴

ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия (1)

Научно-производственный комплекс ООО «ФОРТ», Рязань, Россия (2)

ФГБОУ ВО Рязанский государственный университет им. С.А. Есенина, Рязань, Россия (3)

ГБУ РО Консультативно-диагностический центр, Рязань, Россия (4)

Цель. Клиническое исследование вакцин «Ультрикс» производства ООО «ФОРТ» с содержанием разных серотипов вирусов гриппа: штаммов H1N1 A/California/7/2009 (H1N1) pdm 09, H3N2 A/HongKong/4801/2014, NYMCX-263B(15/184) и B/Brisbane/60/2008 NYMCBX-35 (15/300) Victorialineage (эпидемиологический сезон 2016 г.) и штаммов H1N1 A/Michigan/45/2015 NYMCX-275 (16/248), H3N2 A/HongKong/4801/2014, NYMCX-263B(15/184) и B/Brisbane/60/2008 NYMCBX-35 (15/300) Victorialineage (эпидемиологический сезон 2017 г.).

Материалы и методы. Изучение основных параметров иммуногенности включало определение уровня среднегеометрического титра антител, серопротекции и сероконверсии и относительное количество лиц с 4-кратным увеличением титра антител после вакцинации. Иммуногенность определяли микрометодом в реакции торможения гемагглютинации. Сыворотки тестировали с диагностикумами из серотипов вируса гриппа идентичных вакцинным штаммам.

Результаты. Уровень серопротекции «Ультрикс» составил 91,7-95,8% (2016) и 93,8-97,9% (2017). Максимальный уровень серопротекции достигнут через 6 месяцев при вакцинации «Ультрикс», содержащей серотип H1N1A/California. Выявлено повышение среднегеометрического уровня анти-НА в 2,55-4,36 раза ко всем вакцинным штаммам при вакцинации в 2016 и 2017 гг., 4х-кратное увеличение титров антител у более 70% добровольцев через 21 день после первой иммунизации в 2016 г.

Заключение. Полученные результаты клинических исследований вакцины «Ультрикс» с разным антигенным составом подтверждают соответствие параметров иммуногенности препарата требованиям Комитета патентованных медицинских продуктов (СРМРЕМЕА, СРМР/EWP/1045/01) и Государственной фармакопеи РФ XIII издания (ГФ РФ XIII).

Ключевые слова: вакцина «Ультрикс»; серопротекция; сероконверсия; иммуногенность; антигенный импринтинг.

A STUDY OF THE MAIN PARAMETERS OF IMMUNOGENICITY OF ULTRIX VACCINE

O.V. Evdokimova¹, S.V. Afanasiev², O.A. Antonova², V.I. Konopleva¹,
I.S. Gorelov², A.P. Kruglova³, V.V. Biryukov⁴

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia (1)

Scientific and Production Complex OOO FORT, Ryazan, Russia (2)



Ryazan State University S.A. Esenin, Ryazan, Russia (3)
Diagnostic Center, Ryazan, Russia (4)

Aim. Clinical trial of Ultrix vaccine of OOO FORT manufacture containing different serotypes of influenza virus: H1N1 A/California/7/2009 (H1N1) pdm 09, H3N2 A/HongKong/4801/2014, NYMCX-263B(15/184) and B/Brisbane/60/2008 NYMCBX-35 (15/300) Victorianlineage strains (epidemiological season of 2016) and H1N1 A/Michigan/45/2015 NYMCX-275 (16/248), H3N2 A/HongKong/4801/2014, NYMCX-263B(15/184) и B/Brisbane/60/2008 NYMCBX-35 (15/300) Victorianlineage strains (epidemiological season of 2017).

Materials and Methods. A study of the basic parameters of immunogenicity included determination of the geometric mean value of the antibody titer, of seroprotection and seroconversion and of relative number of individuals with 4-fold increase in the antibody titer after vaccination. Immunogenicity was determined by a micromethod in hemagglutination inhibition reaction. Sera were tested with diagnosticums obtained from serotypes of influenza virus identical to vaccinal strains.

Results. The level of seroprotection with Ultrix made 91.7-95.8% (2016) and 93.8-97.9% (2017). The maximal level of seroprotection was achieved in 6 months after vaccination with Ultrix containing H1N1A/California serotype. 2.55-4.36-Fold increase in the geometric mean value of anti-HA to all vaccinal strains was found in vaccination in 2016 and 2017, and 4-fold increase in antibody titer in more than 70% of volunteers on the 21st day after the first immunization in 2016.

Conclusion. The obtained results of clinical trials of Ultrix vaccine with different antigenic composition confirms the correspondence of the immunogenicity parameters of the drug to the requirements of the Committee for Proprietary Medical Products (CPMPEMEA, CPMP/EWP/1045/01) and of State Pharmacopoeia of RF of XIII edition (SP SP XIII).

Keywords: *Ultrix vaccine; seroprotection; seroconversion; immunogenicity; antigenic imprinting.*

Грипп остается одним из самых распространенных инфекционных заболеваний, при котором сохраняется высокий риск развития осложнений, угрожающих жизни пациента [1-3]. Появление новых серологических вариантов вируса гриппа, например штамма A/H1N1/A/California/7/2009 в 2009 г. привело к развитию среднетяжелых и тяжелых форм гриппа [1,4] на фоне выраженной иммуносупрессии, с последующим развитием полиорганной недостаточности [5], которая сопровождалась высокой летальностью [4]. Лучшим и доступным инструментом снижения риска инфекций и связанных с ними осложнений, в настоящее время, является использование гриппозных вакцин [6-8]. Контроль за заболеваемостью гриппом с использованием иммунобиологических препаратов имеет, как правило, несколько аспектов. С одной стороны, иммунная система конкретного индивидуума реагирует

по-разному на циркулирующие штаммы вируса и на те, с которыми она «столкнулась» впервые, если они имеют антигенное сходство [7,9,10]. С другой стороны, формирование поствакцинального иммунитета, персистенция антител к вирусным гликопротеинам Н- и N- зависит от таких показателей, как иммуногенность гриппозной вакцины [4,11,12]. Иммуногенность гриппозных вакцин и динамика снижения титра противогриппозных антител остается предметом многих исследований, что связано, с разнообразием гриппозных вакцин на фармацевтическом рынке.

Цель – оценить иммуногенность инактивированной гриппозной расщепленной вакцины «Ультрикс» (ЛСР-001419/08) с разным антигенным составом вакцинных штаммов через 21 день, 6 месяцев, 10 месяцев и длительность персистенции антигеммагглютинирующих антител (анти-НА) после вакцинации.

Материалы и методы

В клиническом исследовании участвовало 48 добровольцев (подписанное информированное согласие в соответствии с нормативными документами), в возрасте от 18 до 60 лет ($n=48$) (средний возраст – $35\pm 8,2$ лет), вакцинированных в сентябре 2016 г. и в мае 2017 г. препаратом «Ультрикс», производства ООО «ФОРТ». В производстве вакцины были использованы штаммы H1N1 A/California/7/2009 (H1N1) pdm 09, H3N2 A/HongKong/4801/2014, NYMCX-263B (15/184), B/Brisbane/60/2008 NYMCBX-35 (15/300) Victorialineage, рекомендованные ВОЗ на эпидемиологический сезон 2016 г. и штаммы H1N1 A/Michigan/45/2015 NYMCX-275 (16/248), H3N2 A/HongKong/4801/2014, NYMCX-263B (15/184), B/Brisbane/60/2008 NYMCBX-35 (15/300) Victorialineage, рекомендованные на эпидемиологический сезон 2017 г. с содержанием 15 мкг гемагглютинаина каждого штамма. Уровень антител в сыворотках

крови определяли микрометодом в реакции торможения гемагглютинации (РТГА) согласно Государственной фармакопее РФ XIII издания (ГФ РФ XIII) [13]. Для постановки реакции использовали гриппозные диагностикумы из штаммов вируса гриппа, используемых для производства вакцины на соответствующий эпидемический сезон. Удаление неспецифических ингибиторов гемагглютинации из иммунных сывороток проводили RDE-реагентом (Deben Diagnostics Ltd., United Kindom). Исследование выполняли с использованием микропланшетов (96-луночных с V-образной формой), методом парных сывороток добровольцев через 21 день после вакцинации, а затем через 6 и 10 месяцев. Титр гемагглютининов менее 1:10, оценивали, как 1:5. Для оценки эффективности вакцин «Ультрикс», использовали критерии иммуногенности (табл. 1).

Статистическая обработка полученных данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0.

Таблица 1

Критерии иммуногенности гриппозных вакцин*

Критерии иммуногенности	Значения
Фактор сероконверсии (повышение среднего геометрического титров антител на 21-й день по сравнению с исходным уровнем), выражен в кратности увеличения	>2,5
Уровень сероконверсии (процент добровольцев, у которых титр антител повысился более чем в 4 раза по сравнению с исходным)	>40%
Уровень серопротекции (процент лиц, у которых титр антител более 1:40 на 21-й день после вакцинации)	>70%

Примечание: *По данным Комитета патентованных медицинских продуктов (СРМРЕМЕА, СРМР/ЕWR/1045/01) и ГФ РФ XIII

Результаты и их обсуждение

До вакцинации в 2016 г. количество серонегативных сывороток, тестируемых с H1N1 A/California/7/2009 (H1N1)pdm09 диагностикумом составило – 12 (25,0%); с H3N2 A/HongKong/4801/2014 (H3N2) – 14 (29,2%); с B/Brisbane/60/2008 – 11 (22,9%). Отсутствие антител к трем вакцинным штаммам «Ультрикс» выявлено у 2 добровольцев (4,2%). Большой процент серопозитивных сывороток, при отсутствии данных о предшествующих вакцинациях под-

тверждает, как правило, активное воздействие вируса на иммунную систему человека в период его циркуляции и соответствие антигенного состава вакцин структуре подтипа вируса гриппа распространенного в период вакцинации [7]. Относительное количество добровольцев с сероконверсией среди серонегативных лиц (титр антител 1:20 и менее) и серопозитивных (титр антител 1:40 и более) через 21 и 180 дней после вакцинации «Ультрикс» представлено в таблице 2.

Таблица 2

**Диапазон титров антител, количество добровольцев с сероконверсией
среди серонегативных и серопозитивных лиц**

Количество добровольцев до вакцинации (%)	Антигенный вариант штаммов					
	H1N1A/California		H3N2A/HongKong		B/Brisbane	
	А	Б	А	Б	А	Б
	12 (25%)	36 (75%)	14 (29,25%)	33 (68,75%)	11 (22,9%)	37 (77,1%)
через 21 день после вакцинации						
Количество добровольцев с сероконверсией (%) (диапазон титров антител)	10 (83,3%) (1:40-1:320)	25 (69,4%) (1:40-1:1280)	12 (85,7%) (1:80-1:640)	25 (75,75%) (1:40-1:640)	8 (72,3%) (1:20-1:320)	27 (72,97%) (1:40-1:640)
Pf	> 0,05		> 0,05		> 0,05	
через 180 дней после вакцинации						
Количество добровольцев с сероконверсией (%) (диапазон титров антител)	10 (83,3%) (1:40-1:320)	16 (44,4%) (1:160-1:640)	6 (42,9%) (1:20-1:640)	11 (33,3%) (1:160-1:320)	5 (45,5%) (1:80-1:160)	7 (18,9%) (1:160-1:6400)
Pf	< 0,05		> 0,05		< 0,05	

Примечание: * А – серонегативные; Б – серопозитивные; Pf – угловое преобразование Фишера

В целом, у большинства добровольцев, вакцинированных в 2016 г., отмечена выраженная активация иммунной системы с формированием напряженного и сопоставимого по длительности иммунитета ко всем штаммам вакцины «Ультрикс». Среди вакцинированных через 21 день сероконверсия к штаммам H1N1A/California и B/Brisbane выявлена у 35 человек (72,9%), к штамму H3N2A/HongKong у 37 добровольцев (77,1%). Сравнительный анализ относительного количества сывороток с сероконверсией среди серонегативных и серопозитивных добровольцев через 21 день не выявил связи между появлением гриппозных антител в титрах 1:40 и более и начальным уровнем антител до вакцинации. Несмотря на большее количество лиц с сероконверсией среди серопозитивных добровольцев – 25 и 27 человек, соответственно к штаммам А(H1N1), А(H3N2) и В, эта разница оказалась статистически недостоверной (Pf >0,05). Исключение составил иммунный ответ через 6 месяцев у серонегативных и серопозитивных лиц к антигенным вариантам штаммов А(H1N1)

и В. Независимо от исходного уровня антител, количество добровольцев с сероконверсией (83,3 и 45,5%) было статистически достоверно выше в группе добровольцев с титром антител 1:20 и менее до вакцинации, чем в группе серопозитивных добровольцев (Pf < 0,05).

Средние геометрические титры (геом_{ср}) анти-НА после однократной иммунизации на 21 день составили 173,5; 135,7 и 88,5, формируя серопротекцию у 95,8; 91,7 и 93,7% добровольцев, соответственно к штаммам вируса А(H1N1), А(H3N2) и В.

Более высокая антигенность выявлена у штамма H1N1A/California, что подтверждается активацией иммунной системы после однократной иммунизации в течение 6 месяцев и увеличением уровня серопротекции до 100%. Количество серопозитивных сывороток к H3N2A/Hong Kong и B/Brisbane в течение такого же периода постепенно снижалось до 85,4 и 91,7%, соответственно, сохраняя уровень протекции высоким в соответствии с требованиями СРМРЕМЕА и СРМР/ЕWР/1045/01 (табл. 1).

Добровольцы, вакцинированные в 2017 г. повторно через 10 месяцев вакциной «Ультрикс» в составе которой штамм H1N1A/California был заменен на штамм H1N1A/Michigan реагировали увеличением титров антител к штаммам H3N2A/HongKong и B/Brisbane менее интенсивно, чем при первом контакте с антигенами вакцинных штаммов. Количество серопозитивных сывороток с антителами H3N2A/HongKong и B/Brisbane увеличилось после первой антигенной стимуляции в 3,1 и 4,1 раза, при повторной только в 2,4 и 2,5 раза, соответственно ($Pf < 0,001$ и $Pf < 0,05$). Вакцинация штаммом H1N1A/Michigan в 2017 г. вызвала образование антител в титре 1:40 и более у большего количества добровольцев (97,9%). Вместе с тем, больший процент лиц с серопозитивными сыворотками не характеризует штамм H1N1A/California как низкоиммуногенный, так как количество серонегативных сывороток к штамму H1N1A/Michigan до вакцинации было в 1,4 раза меньше, чем к штамму H1N1A/California.

Повторная вакцинация «Ультрикс» через 10 месяцев (2017) стимулировала выработку антител к антигенам вируса идентичным в составе вакцин 2016 и 2017 гг. в меньших титрах, чем к штамму H1N1A/Michigan. К штамму H3N2A/Hong Kong после первой вакцинации максимальные титры 1:640 определены у 2 добровольцев (4,2%), 4-8-кратное увеличение титров антител наблюдали у 62,5% добровольцев. Повторная вакцинация тем же штаммом стимулировала выработку антител в титрах, не превышающих 1:320 у 5 (10,4%) лиц, отсутствие сероконверсии, характеризующее низкую активность иммунной системы у 29 добровольцев (60,4%) и 4-8-кратное увеличение титров антител у значительно меньшего количества добровольцев (35,4%). Увеличение титров анти-НАк штамму B/Brisbane при повторной иммунизации в 4-8 раза выявлено в 12 сыворотках, что в 2,7 раза меньше, чем при первичной иммунизации (25% в 2017 г. и 66,7% в 2016 г.).

Максимальное увеличение титров антител до 1:1280 к H1N1A/California вы-

явлено в одной сыворотке (2,1%). Более чем в 50% сывороток титры антител увеличивались в 4-8 раза, что составило 39,6% – 18,7%. Антитела к H1N1A/Michigan в максимальном титре 1:320 выявлены также в одной сыворотке (2,1%), сероконверсия отмечена у 41,7% добровольцев. Анализ относительного количества сывороток с кратным увеличением титров анти-НА к H1N1A/California и H1N1A/Michigan, несмотря на различие в уровнях серопроцентки (70,8 и 41,7%, соответственно) не выявил статистически значимых различий в уровне сероконверсии ($Pf > 0,05$), что подтверждает близкий антигенный состав вакцинных штаммов A/H1N1 разного происхождения. Сравнительные данные по количеству сывороток серонегативных и с сероконверсией представлены в таблице 3.

Выявлено небольшое количество добровольцев (от 5 до 9) с иммунологической толерантностью к штаммам B/Brisbane и H3N2A/HongKong соответственно. У более чем 50% вакцинированных выявлено увеличение титров антител в 4-8 раз (58,4% людей с H1N1A/California – антителами; 62,5% – с H3N2A/HongKong антителами и 66,6% – с B/Brisbane-антителами), что является значимым для формирования индивидуального и коллективного иммунитета против вирусов гриппа. Повторное тестирование сывороток через 6 месяцев показало увеличение количества добровольцев, у которых динамика титров антител отсутствовала и уменьшение количества сывороток, которые сохранили 4-8 кратное увеличение титров антител. Например, количество вакцинированных с отсутствием антител к штамму B/Brisbane через 6 месяцев увеличилось в 4 раза, а количество добровольцев с 4-8-кратным увеличением антител к этому же штамму уменьшилось с 66,6 до 16,7%. Неодинаковую реакцию иммунной системы на общие и новые антигены в составе разных вакцин связывают с иммунным феноменом антигенного импринтинга, суть которого выражается в формировании более сильного иммунного ответа при повторном контакте

Таблица 3

Структура серонегативных и серопозитивных сывороток в 2016 г. (через 21 и 180 дней) и в 2017 г. (через 21 день) после вакцинации

Время после вакцинации/ антигенный вариант штаммов	Кратность увеличения титров антител абс./%					
	0	2	4	8	16	32
(21 день) /H1N1A/California*	7/14,6	7/14,6	19/39,6	9/18,8	4/8,3	2/4,2
/H3N2A/HongKong*	9/18,8	4/8,3	23/47,9	7/14,6	4/8,3	1/2,1
/B/Brisbane*	5/10,4	8/16,7	22/45,8	10/20,8	3/6,3	–
(6 месяцев) /H1N1A/California*	10/20,8	13/27,1	13/27,1	8/16,7	3/6,3	1/2,1
H3N2A/HongKong*	15/31,3	15/31,3	13/27,1	2/4,2	2/4,2	1/2,0
B/Brisbane*	20/41,7	17/35,4	7/14,6	1/2,1	2/4,2	1/2,1
(21 день) /H1N1A/Michigan**	12/25,0	16/33,3	18/37,5	1/2,1	–	1/2,1
/H3N2A/HongKong**	14/29,2	15/31,3	13/27,1	4/8,3	16/4,2	–
/B/Brisbane**	17/35,4	16/33,3	8/16,7	4/8,3	3/6,3	–

Примечание: * – сезон 2016 г. ** – 2017 г.

на тот антиген, который иммунная система запомнила первым [9,10]. В настоящем клиническом исследовании достаточно сложно определить, какой штамм является причиной антигенного импринтинга, что связано не только с широкой циркуляцией определенных серотипов вирусов гриппа [3] в природе в течение десятилетий, но и с использованием различных штаммов вируса гриппа А серотипа H1N1 в составе вакцин, ис-

пользуемых в последние годы для сезонной иммунизации [12,11].

При сравнении результатов средних геометрических кратности увеличения титров антител не обнаружено статистически значимых различий в антигенности вакцинных штаммов. Однако выявлено статистически значимое повышение геом_{ср} анти-НА в 2,55 и 4,36 раза (Pf<0,05) по сравнению с исходным титром антител до вакцинации (табл. 4).

Таблица 4

Значения геом_{ср} кратности увеличения титров анти-НА через 21 день после вакцинации в разные годы

Критерий иммуногенности	2016 г.			2017 г.		
	H1N1A/California	H3N2A/HongKong	B/Brisbane	H1N1A/Michigan	H3N2A/HongKong	B/Brisbane
Геом _{ср} кратности увеличения титров анти-НА*	4,36	3,89	3,89	2,63	2,51	2,55
Критерий Фридмана	<0,01	<0,01	<0,01	<0,05	<0,05	<0,05

Примечание: * – кратность увеличения средних геометрических значений титров антител в сыворотках добровольцев к разным антигенным вариантам вируса гриппа после иммунизации вакциной «Ультрикс»

Уровень различий между титрами анти-НА, выявленными в различные периоды времени после вакцинации определяли по критерию Фридмана, с помощью которого сопоставляли 4 условия измерения (титр антител до вакцинации, через 21, 180 дней и 10 месяцев) для 48 (n) исследованных сывороток. Эмпирическое значение $\chi^2=70,05938$ отражает существенные расхождения сумм рангов. При уровне значимости $\chi^2_{0,05}$ и $\chi^2_{0,01}$, равные 7,81 и 11,34, соответственно, подтверждаются неслучайные различия между титрами антител, продуцируемыми в разные периоды

времени после вакцинации, которые становятся максимальными через 6 месяцев.

Заключение

Таким образом, клинические исследования гриппозной вакцины «Ультрикс» с оценкой формирования иммунного ответа показали соответствие иммунобиологического препарата основным критериям иммуногенности. Вакцина «Ультрикс» обеспечивает уровень серопротекции у более чем 90% вакцинированных лиц через 21 день и увеличение уровня среднего геометрического титра гриппозных антител, по сравнению с исходным более чем в 2,5 раза.

Литература

1. Биличенко Т.Н., Попова Л.С., Бикбулатова А.Г., и др. Особенности течения гриппа, вызванного новым вирусом А/Н1N1/СA/2009, у больных в амбулаторной практике // Пульмонология. 2012. №4. С. 56-61. doi:10.18093/0869-0189-2012-0-4-56-61
2. Щеголькова О.И., Мартынов В.А. Обоснование применения анализа уровня неоптерина и тромбомодулина в качестве критериев тяжести осложненного гриппа. В сб.: Материалы ежегодной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, посвященной 70-летию основания Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; 29 ноября 2013. Рязань: РИО РязГМУ; 2013. С. 216-217.
3. Stadlbauer D., Amanat F., Strohmeier S., et al. Cross-reactive mouse monoclonal antibodies raised against the hemagglutinin of A/Shanghai/1/2013 (H7N9) protect against novel H7 virus isolates in the mouse model // Emerging Microbes & Infections. 2018. Vol. 7, №1. P. 110. doi:10.1038/s41426-018-0115-0
4. Деева Э.Г., Зубкова Т.Г., Дунаева Н.В., и др. Системные процессы при гриппозной инфекции, как пусковые механизмы развития соматической патологии у пациентов групп риска // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015. Т. 20, №4. С. 47-53.
5. Романова Е.Н., Серебрякова О.М., Говорин А.В., и др. Полиорганная дисфункция у больных гриппом H1N1/09, осложненным пневмонией // Забайкальский медицинский вестник. 2017. №1. С. 107-116.
6. Дмитриева М.Н., Морозова Д.П. Исследование зависимости заболевания гриппом от вакцинации методами непараметрической статистики. В сб.: Материалы ежегодной научной конферен-
- ции Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, посвященной 65-летию работы университета на Рязанской земле; 22 декабря 2015. Рязань; 2015. С. 281-282.
7. Narang V., Lu Y., Tan C., et al. Influenza vaccine-induced antibody responses are not impaired by frailty in the community-dwelling elderly with natural influenza exposure // Frontiers in Immunology. 2018. №9. P. 2465. doi:10.3389/fimmu.2018.02465
8. Коновалов И.В. Безопасность и эффективность сочетанного введения комбинированных вакцин детям с нарушенным состоянием здоровья. Дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2016. Доступно по <http://www.Users/comp/AppData/Local/Microsoft/Windows/Temporary%20Internet%20Files/Content.IE5/GJO5HUT9/diss-konovalov.pdf>. Ссылка активна на 27 октября 2017.
9. Супотницкий М.В. «Забытая» иммунология эпидемических, инфекционных и поствакцинальных процессов // Новости медицины и фармации. 2014. №9-10. С. 19-23.
10. Smith D.J., Forrest S., Ackley D.H., et al. Variable efficacy of repeated annual influenza vaccination // Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1999. Vol. 96, №24. С. 14001-14006. doi:10.1073/pnas.96.24.14001
11. Petrie J.G., Martin E.T., Truscon R., et al. Evaluation of correlates of protection against influenza A(H3N2) and A(H1N1)pdm09 infection: Applications to the hospitalized patient population // Vaccine. 2019. Vol. 37, №10. С. 1284-1292. doi:10.1016/j.vaccine.2019.01.055
12. Ерофеева М.К., Мельников С.Я., Семченко А.В., и др. Клиническое исследование безопасности и иммуногенности новой гриппозной вакцины «Грифтор» у детей // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2010. №2. С. 55-59.

13. Тимченко В.Н., Афанасьева О.И., Дондурей Е.А., и др. Пандемический грипп А (H1N1) PDM 09 в эпидсезон 2015/2016 гг.: анализ летальных исходов у детей // Детские инфекции. 2017. Т. 16, №1. С. 36-42.

References

1. Bilichenko TN, Popova LS, Bikbulatova AG, et al. Particularities of 2009 influenza A (H1N1) Infection in outpatients. *Pul'monologiya*. 2012;(4):56-61. (In Russ). doi:10.18093/0869-0189-2012-0-4-56-61
2. Shchegol'kova OI, Martynov VA. *Obosnovaniye primeneniya analiza urovnya neopterina i trombotodullina v kachestve kriteriyev tyazhesti oslozhnennogo grippa*. In: *Materialy ezhegodnoy nauchnoy konferentsii Ryazanskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta imeni akademika I.P. Pavlova, posvyashchennoy 70-letiyu osnovaniya Ryazanskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta imeni akademika I.P. Pavlova*; 2013 November 29. Ryazan: RIO RyazGU; 2013. P. 216-7. (In Russ).
3. Stadlbauer D, Amanat F, Strohmeier S, et al. Cross-reactive mouse monoclonal antibodies raised against the hemagglutinin of A/Shanghai/1/2013 (H7N9) protect against novel H7 virus isolates in the mouse model. *Emerging Microbes & Infections*. 2018;7(1):110. doi:10.1038/s41426-018-0115-0
4. Deeva EG, Zubkova TG, Dunaeva NV, et al. Systemic processes in influenza infection, as a triggers of the development of somatic pathology in patients at risk. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2015; 20(4):47-53. (In Russ).
5. Romanova EN, Serebrjakova OM, Govorin AV, et al. Multiple organ dysfunction in patients with influenza H1N1/09, complicated by pneumonia. *The Transbaikalian Medical Bulletin*. 2017;(1):107-16. (In Russ).
6. Dmitriyeva MN, Morozova DP. *Issledovaniye zavisimosti zabolevaniya grippom ot vaktsinatsii metodami neparametricheskoy statistiki*. In: *Materialy ezhegodnoy nauchnoy konferentsii Ryazanskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta imeni akademika I.P. Pavlova, posvyashchennoy 70-letiyu osnovaniya Ryazanskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta imeni akademika I.P. Pavlova, posvyashchennoy 70-letiyu osnovaniya Ryazanskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta imeni akademika I.P. Pavlova*; 2013 November 29. Ryazan: RIO RyazGU; 2013. P. 216-7. (In Russ).
7. Narang V, Lu Y, Tan C, et al. Influenza vaccine-induced antibody responses are not impaired by frailty in the community-dwelling elderly with natural influenza exposure. *Frontiers in Immunology*. 2018;(9):2465. doi:10.3389/fimmu.2018.02465
8. Konovalov IV. *Bezopasnost' i effektivnost' sochetannogo vvedeniya kombinirovannykh vaktsin detyam s narushennym sostoyaniyem zdorov'ya* [dissertation]. Moscow; 2016. Available at: <http://www.Users/comp/AppData/Local/Microsoft/Windows/Temporary%20Internet%20Files/Content.IE5/GJO5HUT9/diss-konovalov.pdf>. Accessed: 2019 October 23. (In Russ).
9. Supotnitskiy MV. «Zabytaya» immunologiya epidemicheskikh, infektsionnykh i postvaktsinal'nykh protsessov. *News of Medicine and Pharmacy*. 2014; (9-10):19-23. (In Russ).
10. Smith DJ, Forrest S, Ackley DH, et al. Variable efficacy of repeated annual influenza vaccination. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1999;96(24):14001-6. doi:10.1073/pnas.96.24.14001
11. Petrie JG, Martin ET, Truscon R, et al. Evaluation of correlates of protection against influenza A(H3N2) and A(H1N1)pdm09 infection: Applications to the hospitalized patient population. *Vaccine*. 2019;37(10):1284-92. doi:10.1016/j.vaccine.2019.01.055
12. Erofeeva MK, Melnikov SYa, Semchenko AV, et al. Clinical trial of safety and immunogenicity of new influenza vaccine Grifor in children. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2010;(2):55-9. (In Russ).
13. Timchenko VN, Afanas'eva OI, Dondurey EA, et al. Pandemic Influenza A (H1N1) PDM 09 in the Season 2015/2016: Analysis of Fatal Outcomes in Children. *Detskie Infektsii*. 2017;16(1):36-42. (In Russ).

Дополнительная информация [Additional Info]

Источник финансирования. Бюджет ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России. [Financing of study. Budget of Ryazan State Medical University.]

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить в связи с публикацией данной статьи. [Conflict of interests. The authors declare no actual and potential conflict of interests which should be stated in connection with publication of the article.]

Участие авторов. Евдокимова О.В. – сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание и редактирование текста, Афанасьев С.В. – концепция и дизайн исследования, Антонова О.А. – дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, статистическая обработка, Коноплева В.И. – дизайн исследования, статистическая обработка, Горелов И.С. – статистическая обработка материала, написание текста, Круглова А.П. – концепция и дизайн исследования, Бирюков В.В. – сбор и обработка материала. [Participation of authors. O.V. Evdokimova – collection and processing of material, statistical processing, writing and editing of text, S.V. Afanasiev – concept and design of research, O.A. Antonova – design of research, collection and processing of material, writing of text, statistical processing, V.I. Konopleva – design of research, statistical processing, I.S. Gorelov – statistical processing, writing of text, A.P. Kruglova – concept and design of research, V.V. Biryukov – collection and processing of material.]

Информация об авторах [Authors Info]

***Евдокимова Ольга Валерьевна** – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой микробиологии, ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Россия. [Olga V. Evdokimova – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Microbiology, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.]
SPIN: 4822-7475, ORCID ID: 0000-0002-5035-7302, Researcher ID: G-7393-2019. E-mail: olartemyeva@yandex.ru

Афанасьев Станислав Вадимович – к.фарм.н., заместитель директора производственного комплекса по качеству, Научно-производственный комплекс ООО «ФОРТ», Рязань, Россия. [Stanislav V. Afanasiev – PhD in Pharmaceutical Sciences, Assistant Director of the Production Complex for Quality, Scientific and Production Complex ООО FORT, Ryazan, Russia.]
SPIN: 7197-7329, ORCID ID: 0000-0002-4222-2870, Researcher ID: G-9232-2019.

Антонова Ольга Анатольевна – руководитель группы вирусологических испытаний в вирусологической лаборатории отдела контроля качества, Научно-производственный комплекс ООО «ФОРТ», Рязань, Россия. [Olga A. Antonova – Head of Group of Virological Tests in Virological Laboratory of the Production Complex for Quality, Scientific and Production Complex ООО FORT, Ryazan, Russia.]
SPIN: 1266-3887, ORCID ID: 0000-0002-2417-3892, Researcher ID: 8100-2019.

Коноплева Валентина Ивановна – к.м.н., доцент кафедры микробиологии, ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Россия. [Valentina I. Konopleva – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Microbiology, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.]
SPIN: 1352-9812, ORCID ID: 0000-0002-6038-9113, Researcher ID: G-7804-2019.

Горелов Илья Сергеевич – руководитель технологической группы производственно-технического отдела, Научно-производственный комплекс ООО «ФОРТ», Рязань, Россия. [Ilya S. Gorelov – Head of Technological Group of Production and Technical Department, Scientific and Production Complex ООО FORT, Ryazan, Russia.]
SPIN: 6128-8365, ORCID ID: 0000-0001-7024-1254, Researcher ID: G-7279-2019.

Круглова Алла Петровна – к.б.н., доцент кафедры биологии и методики ее преподавания, ФГБОУ ВО Рязанский государственный университет им. С.А. Есенина, Рязань, Россия. [Alla P. Kruglova – PhD in Biological Sciences, Associate Professor of Biology and Methods of Teaching, Ryazan State University S.A. Esenin, Ryazan, Russia.]
SPIN: 7789-1841, ORCID ID: 0000-0003-1918-8835, Researcher ID: G-9188-2019.

Бирюков Владимир Валентинович – к.м.н., главный врач, ГБУ РО Консультативно-диагностический центр, Рязань, Россия. [Vladimir V. Biryukov – MD, PhD, Head of Consultative and Diagnostic Center, Ryazan, Russia.]
SPIN: 8828-1240, ORCID ID: 0000-0003-2704-5893, Researcher ID: B-9161-2019.

Цитировать: Евдокимова О.В., Афанасьев С.В., Антонова О.А., Коноплева В.И., Горелов И.С., Круглова А.П., Бирюков В.В. Изучение основных параметров иммуногенности вакцины «Ультрикс» // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2020. Т. 28, №1. С. 21-29. doi:10.23888/PAVLOVJ202028121-29

To cite this article: Evdokimova OV, Afanasiev SV, Antonova OA, Konopleva VI, Gorelov IS, Kruglova AP, Biryukov VV. A study of the main parameters of immunogenicity of Ultrix vaccine. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2020;28(1):21-9. doi:10.23888/PAVLOVJ-202028121-29

Поступила/Received: 27.04.2019
Принята в печать/Accepted: 31.03.2020