

Оценка реактогенности и иммуногенности вакцины гриппозной четырехвалентной инактивированной субъединичной

Д. А. Лиюзов^{1,3} (dlioznov@yandex.ru), С. М. Харит², М. К. Ерофеева³, Т. Г. Зубкова³, О. В. Горчакова¹, С. Л. Николаенко¹

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-57-62

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Минздрава России, Санкт-Петербург

²Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург

³НИИ гриппа, Минздрава России, Санкт-Петербург

Резюме

В настоящем многоцентровом, двойном, слепом, рандомизированном исследовании в параллельных группах, включавшем 612 человек проведена оценка безопасности, реактогенности и иммуногенности отечественной гриппозной четырехвалентной инактивированной субъединичной вакцины Гриппол® Квадривалент в сравнении с сезонными тривалентными гриппозными вакцинами. Результаты показали, что четырехвалентная вакцина Гриппол® Квадривалент мало реактогенна, обладает благоприятным профилем безопасности, сопоставимым с тривалентными вакцинами, не уступает по иммуногенности в отношении трех совпадающих штаммов гриппа и превосходит тривалентные референс-препараты в отношении штамма гриппа В, отсутствующего в тривалентной вакцине.

Ключевые слова: четырехвалентная инактивированная субъединичная гриппозная вакцина, клинические исследования, иммуногенность, безопасность

Для цитирования: Лиюзов Д. А., Харит С. М., Ерофеева М. К. и др. Оценка реактогенности и иммуногенности вакцины гриппозной четырехвалентной инактивированной субъединичной. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (3): 57–62. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-57-62

Assessment of Reactogenicity and Immunogenicity of the Quadrivalent Live Attenuated Influenza Vaccine

D. A. Lioznov^{1,3}, S. M. Kharit², M. K. Erofeeva³, T. G. Zubkova³, O. V. Gorchakova¹, S. L. Nikolaenko¹

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-57-62

¹ I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

² Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia

³ Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russia

Abstract

In this multicenter double blind randomized clinical study with parallel groups conducted with 612 healthy volunteers, domestic influenza quadrivalent inactivated subunit vaccine Grippol® Quadrivalent safety, tolerability and immunogenicity was evaluated in comparison with seasonal trivalent vaccines. It was demonstrated that quadrivalent influenza vaccine Grippol® Quadrivalent possesses good tolerability, low reactogenicity, and has favorable safety profile similar to that for trivalent comparators. Besides, it was proven that quadrivalent influenza vaccine Grippol® Quadrivalent has same immunogenicity for three conventional strains and significantly exceeds trivalent comparators for missed influenza B strain.

Key words: clinical trial quadrivalent inactivated subunit influenza vaccine, immunogenicity, safety

For citation: D. A. Lioznov, S. M. Kharit, M. K. Erofeeva et al. Assessment of Reactogenicity and Immunogenicity of the Quadrivalent Live Attenuated Influenza Vaccine. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2018; 17 (3): 57–62. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-57-62 (in Russian)

Введение

Сезонные эпидемии гриппа по-прежнему представляют собой существенную угрозу общественному здоровью, ежегодно приводя к значительному росту заболеваемости и смертности населения в разных странах мира. Причиной заболевания у людей являются вирусы гриппа типов А(Н1N1), А(Н3N2) и В [1, 2].

Одновременную циркуляцию вирусов А и В в человеческом сообществе регистрируют примерно с семидесятых годов прошлого века, что и стало

основанием для рекомендаций по включению в состав сезонных противогриппозных вакцин именно этих трех штаммов – двух А и одного В. Долгое время считалось, что вирус гриппа В значительно менее вирулентен и не вызывает тяжелых заболеваний и обширных эпидемий, в отличие от вирусов А. С середины 80-х годов прошлого столетия специалисты стали выделять две антигенно различные филогенетические линии штамма вируса В – викторианскую и ямагатскую. Две линии штаммов могли циркулировать в разные или в один эпидсезон [3].

При этом, в состав сезонных вакцин против гриппа по-прежнему включали только один из штаммов вируса гриппа В. Следует отметить, что выбранный штамм не всегда совпадал с сезонным, либо в эпидсезон одновременно циркулировали оба штамма вируса гриппа В. Это стало причиной снижения эффективности вакцинации в те эпидсезоны, когда вакцинный штамм вируса гриппа В не соответствовал циркулирующему и не обеспечивал полноценной защиты от дикого штамма другой линии [4–7].

Ретроспективный анализ данных о циркуляции штаммов вирусов гриппа В обеих линий показал, что заболеваемость в различных группах населения в разные эпидемические сезоны может существенно варьировать, достигая высоких показателей в случае несоответствия вакцинного штамма дикому. По информации Американского Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC), в США в эпидемические сезоны с 2001–2002 – 2010–2011 гг. (исключая пандемию 2009–2010 гг.), доля гриппа В во всех группах населения составляла 44% [8]. Аналогичны данные европейских исследователей, в частности, в Нидерландах количество подтвержденных случаев гриппа В с 1992–1993 – 2006–2007 гг. в разные сезоны достигало 82% [9]. В Финляндии результаты анализа данных о циркуляции вирусов гриппа в 1999–2012 гг. подтвердили эпидемическую значимость для общества в целом и, особенно для детей и подростков, несоответствия вакцинного и дикого штамма вируса гриппа В [10]. Невозможность точного прогноза в отношении циркуляции конкретного штамма вируса гриппа В в предстоящем эпидсезоне на той или иной территории и учет итогов мониторинга сезонных эпидемий стали основанием для создания четырехвалентных, или квадριвалентных, гриппозных вакцин, включающих помимо двух штаммов вируса А также два штамма вируса гриппа В.

Первая четырехвалентная вакцина вышла на рынок Европы в 2012 г. позже четырехвалентные гриппозные вакцины были зарегистрированы в США, Канаде, Австралии, Китае. Специалисты ожидают выраженного экономического эффекта от применения нового типа вакцины. При помощи математической модели было рассчитано, что применение квадριвалентных вакцин для профилактики гриппа в Великобритании позволит сократить число случаев сезонного гриппа на 1 393 720, количество визитов к врачу – на 439 852, число осложнений – на 167 357 случаев, количество госпитализаций по поводу осложнений – на 26 424, число смертей от гриппа – на 16 471 случаев, по сравнению с тривалентными вакцинами. В 2012 г. ВОЗ рекомендовала использовать квадριвалентные гриппозные вакцины, включающие два штамма гриппа В, так как они способны обеспечить более полную защиту [11].

В России в настоящее время квадριвалентные вакцины от гриппа отсутствуют. Создание

отечественной четырехвалентной вакцины позволит дополнительно повысить эффективность вакцинации и существенно увеличить экономический эффект данного профилактического мероприятия.

Цель настоящего исследования – оценка безопасности, реактогенности и иммуногенности вакцины гриппозной четырехвалентной инактивированной субъединичной у взрослых.

Гипотеза исследования – четырехвалентная вакцина по показателям иммуногенности не уступает тривалентным референс-вакцинам в отношении совпадающих штаммов и превосходит их в отношении четвертого штамма, не входящего в состав тривалентных вакцин.

Материалы и методы

Дизайн исследования – многоцентровое двойное, слепое рандомизированное. В параллельных группах оценивалась безопасность, реактогенность и иммуногенность гриппозной четырехвалентной инактивированной субъединичной вакцины Гриппол® Квадριвалент (ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия).

Исследование проведено в эпидемический сезон гриппа 2016–2017 гг. на базе трех клинических центров: ФГБУ «НИИ гриппа» МЗ РФ; ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России); ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» МЗ РФ

Оценку безопасности, реактогенности и иммуногенности вакцинации провели у 612 добровольцев в возрасте 18–60 лет. В исследование входило 335 (54,7%) женщин и 277 (45,3%) мужчин. Значимых различий демографических и антропометрических характеристик участников исследования различных групп не выявили (табл. 1).

Четырехвалентная инактивированная субъединичная вакцина Гриппол® Квадριвалент (ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия) включала очищенные антигены (гемагглютинин и нейраминидазу) рекомендованных ВОЗ для эпидемического сезона 2016 – 2017 гг. А/Калифорния/7/2009 (H1N1) pdm09-подобный, А/Гонконг/4801/2014 (H3N2) и В викторианской и ямагатской линии, выращенных в куриных эмбрионах – В/Брисбен/60/2008, В/Пхукет/3073/2013. Препаратами сравнения служили 2 вакцины гриппозные тривалентные инактивированные полимер-субъединичные Гриппол® плюс (ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия), содержащие те же антигены штаммов гриппа А/H1N1 и А/H3N2, но различающиеся по антигенам вируса гриппа типов В ямагатской и викторианской линий.

Добровольцев рандомизировали в 3 группы (в соотношении 1:1:1) методом блочной рандомизации:

- Группа А – 205 человек прививали вакциной гриппозной четырехвалентной инактивирован-

Таблица 1.
Исходные демографические и антропометрические характеристики добровольцев по группам вакцинации (среднее ± CO*)
Initial demographic and anthropometric characteristics of volunteers by vaccination groups (mean ± SD)*

Параметр Parameter	Уровень сероконверсии Level of seroconversion			Всего Total n = 612
	Гриппол Квадривалент Grippol® Quadrivalent (A) n = 205	Гриппол плюс (Ямагата) Grippol® plus (B) n = 205	Гриппол плюс (Виктория) Grippol® plus (B) n = 202	
Возраст, лет Age, years	28,37 ± 10,15	28,97 ± 10,48	29,29 ± 10,55	28,87 ± 10,39
Пол, n (%) мужской Gender, n (%) male	91 (44,4%)	95 (46,3%)	91 (45,0%)	277 (45,3%)
Женский Female	114 (55,6%)	110 (53,7%)	111 (55,0%)	335 (54,7%)
Рост, см Height, cm	171,9 ± 9,18	172,0 ± 9,28	172,3 ± 9,45	172,1 ± 9,29
Масса тела, кг Body weight, kg	68,3 ± 12,23	68,7 ± 12,41	68,7 ± 11,97	68,5 ± 12,19
ИМТ*, кг/м ² BMI, kg/m ²	22,97 ± 2,86	23,09 ± 2,90	23,04 ± 3,08	23,03 ± 2,94

*CO – стандартное отклонение. SD – standard deviation; ИМТ – индекс массы тела. BMI body mass index.

ной субъективной Гриппол® Квадривалент, суспензия для внутримышечного и подкожного введения.

- Группа Б – 205 человек прививали вакциной Гриппол® плюс (вакцина гриппозная тривалентная инактивированная полимер-субъединичная, содержащая антигены вируса гриппа типа В ямагатской линии, суспензия для внутримышечного и подкожного введения).
- Группа В – 202 человека прививали вакциной Гриппол® плюс (вакцина гриппозная тривалентная инактивированная полимер-субъединичная, содержащая антигены вируса гриппа типа В викторианской линии, суспензия для внутримышечного и подкожного введения).

Все вакцины вводили однократно внутримышечно в верхнюю треть наружной поверхности плеча (в дельтовидную мышцу) в объеме 0,5 мл (1 доза).

Обследование участников исследования включало физикальный осмотр, в том числе неврологический; рутинные лабораторные методы исследования, используемые на этапе отбора добровольцев и оценки соответствия критериям включения и не включения в клиническое исследование. Кроме того, определяли концентрацию IgE до и после вакцинации.

Безопасность вакцинации оценивали на основании регистрации изменений результатов лабораторных тестов и показателей жизненно важных функций организма, выраженности и продолжительности местных и общих реакций на введение вакцины, наличия нежелательных явлений,

связанных с применением исследуемых препаратов. Оценку местных и общих реакций, а также нежелательных явлений проводили с момента вакцинации и на протяжении 6 месяцев наблюдения.

Оценку иммунологической эффективности вакцинации делали на основе анализа следующих параметров:

- титр сывороточных антител к антигенам: вируса гриппа типа А(H1N1), вируса гриппа типа А (H3N2), вируса гриппа типа В – ямагатская линия и викторианская линия до вакцинации и через 21 день после вакцинации;
- уровень сероконверсий (доля лиц с четырехкратным и выше приростом титров антител после вакцинации);
- кратность нарастания антител к гемагглютинуину после вакцинации по сравнению с исходными значениями.

Титр антител определяли в реакции торможения гемагглютинации (РТГА) до вакцинации и через три недели после вакцинации (день 22 ± 1).

Исследование проведено в соответствии с утвержденным Протоколом, одобренным Этическим комитетом Минздрава России и локальными этическими комитетами клинических центров.

Статистический анализ полученных результатов проводили, используя дискриптивную статистику, точный t-критерий Фишера, χ^2 -критерий Пирсона и тест ANOVA.

Результаты и обсуждение

Из 612 вакцинированных 609 (99,5%) добровольцев завершили исследование в соответствии

с протоколом исследования (204 чел. (99,5%) – в группе А, 204 чел. (99,5%) – в группе Б и 201 чел. (99,5%) – в группе В). Ни один из испытуемых не выбыл из исследования вследствие нарушения протокола или развития нежелательного явления.

Как видно из таблицы 2, в группе добровольцев, привитых четырехвалентной вакциной, доля лиц с 4-х кратным приростом титра специфических антител после вакцинации была наибольшей по всем четырем антигенам (65,8% для H1N1, 69,3% для H3N2, 67,8% для викторианской линии вируса гриппа В и 65,3% для ямагатской линии вируса гриппа В) по сравнению с группой Б (62,6% для H1N1, 60,6% для H3N2, 18,7% для викторианской линии и 59,6% для ямагатской линии) и группой В (62,4% для H1N1, 62,9% для H3N2, 62,9% для викторианской линии и 29,2% для ямагатской линии).

Для проверки гипотезы о том, что четырехвалентная вакцина не уступает по иммуногенности трехвалентным использовали ковариационный анализ ANCOVA. Установлено, что иммуногенность тестируемой вакцины не уступает вакцинам сравнения по показателю среднего геометрического

титров антител к трем совпадающим антигенам и превышает тривалентные вакцины в отношении не включенного в них четвертого штамма гриппа В.

Кратность увеличения среднегеометрического титров антител (СГТА) по антигенам варьировала в диапазоне для группы А от 4,77 до 5,47, для группы Б от 4,04 до 5,22 и для группы В от 4,60 до 5,17 (табл. 3). Таким образом, как исследуемая вакцина, так и вакцины сравнения соответствовали критерию кратности прироста антител СРМР.

В группе А распределение лиц с серопротекцией после вакцинации (91,1% – H1N1 и 82,8% – H3N2) было сопоставимо с таковым в группах сравнения по антигенам H1N1 и H3N2, при этом значительно превышало таковое в группе Б по антигену викторианской линии (75,9 и 29,9% в группах А и Б соответственно) и в группе В по антигену ямагатской линии (85,2 и 56,9% в группах А и В соответственно).

За весь период наблюдения местные реакции отмечены у 66 (32,2%) добровольцев в группе А, у 44 (21,5%) – в группе Б и у 61 (30,2% – в группе В. Как видно из таблицы 4, во всех группах наиболее частыми местными реакциями, развившимися в течение первых пяти дней после вакцинации,

Таблица 2.
Уровень сероконверсии в группах вакцинированных
The level of seroconversion in groups of vaccinated

Группы привитых Groups of vaccinated	Вирус гриппа Influenza virus			
	A/H1N1	A/H3N2	B (Yamagata)	B (Victoria)
Гриппол® Квадривалент Grippol® Quadrivalent (A) n=205	65,8	69,3	65,8	67,8
Гриппол® плюс Grippol® plus (Yamagata) (Б) n = 205	62,6	60,6	59,6	18,7
Гриппол® плюс Grippol® plus (Victoria) (В) n = 202	62,4	62,9	29,2	62,9

Таблица 3.
Кратность нарастания титров антител у вакцинированных
Multiplicity of antibodies titers

Группы привитых Groups of vaccinated	Вирус гриппа Influenza virus			
	H1N1	H3N2	B (Yamagata)	B (Victoria)
Гриппол® Квадривалент (А) Grippol® Quadrivalent n=205	4,9	5,3	5,4	4,8
Гриппол® плюс Grippol® plus (Yamagata) (Б) n=205	4,2	5,2	4,2	1,2
Гриппол® плюс Grippol® plus (Victoria) (В) n=202	4,6	5,2	1,6	4,7

Таблица 4.

Наиболее частые местные реакции за период наблюдения (5 дней после вакцинации)
The most frequent local reactions during the observation period (5 days after vaccination)

Местная реакция Local reaction	Группы добровольцев Groups of volunteers						Total n = 612	
	Гриппол Квадривалент Grippol® Quadrivalent (A) n = 205		Гриппол плюс Grippol® plus (Yamagata) (Б) n = 205		Гриппол плюс Grippol® plus (Victoria) (В) n = 202			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Покраснение Redness	41	20,0	30	14,6	38	18,8	109	17,8
Боль в месте инъекции Pain at the injection site	38	18,5	23	11,2	29	14,4	90	14,7
Припухлость, индурация Tumescence, induration	27	13,2	14	6,8	19	9,4	60	9,8
Инфильтрат Infiltrate	17	8,3	9	4,4	7	3,5	33	5,4
Зуд Pruritus	14	6,8	10	4,9	9	4,5	33	5,4

Таблица 5.

Наиболее частые системные реакции у вакцинированных за период наблюдения (5 дней после вакцинации)
The most frequent systemic reactions in vaccinees during the observation period (5 days after vaccination)

Системная реакция Systemic reaction	Группы добровольцев Groups of volunteers						Total n = 559	
	Гриппол Квадривалент Grippol® Quadrivalent (A) n = 185		Гриппол плюс Grippol® plus (Yamagata) (Б) n = 187		Гриппол плюс Grippol® plus (Victoria) (В) n = 187			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Головная боль Headache	9	4,9	19	10,2	12	6,4	40	7,2
Недомогание Malaise	7	3,8	14	7,5	10	5,3	31	5,5
Насморк Rheum	5	2,7	11	5,9	10	5,3	26	4,7
Гиперемия зева Hyperemia of the pharynx	2	1,1	6	3,2	6	3,2	14	2,5
Температура тела выше 37,0 °С Body temperature is higher 37,0 °С	0	0	3	1,6	3	1,6	6	1,1

были покраснение, боль и припухлость в месте инъекции. Практически во всех случаях местные реакции были слабой или средней степени тяжести и проходили самостоятельно.

Анализируя частоту и характер системных реакций из рассмотрения исключили добровольцев, у которых в течение 5 дней после иммунизации развились интеркуррентные заболевания. За весь период наблюдения системные реакции наблюдались у 19 (10,3%) человек в группе А, у 41 (21,9%) – в группе Б и у 32 (17,1%) – в группе В. Представленные в таблице 5 данные свидетельствуют о том, что наиболее частыми системными

реакциями в первые 5 дней после вакцинации во всех группах привитых были головная боль, общее недомогание и насморк. Повышение температуры тела выше 37 °С в группе А не зарегистрировано. У привитых в группах Б и В температура тела не превышала 37,5 °С. Практически во всех случаях системные реакции были слабой или средней степени тяжести, проходили самостоятельно и в подавляющем большинстве не превышали 2 дней.

Серьезных нежелательных явлений, случаев смерти и прекращения участия в исследовании по причине развития нежелательных явлений не было.

Результаты физикального осмотра вакцинированных и лабораторные показатели в динамике наблюдения оставались в пределах нормы.

Выводы

1. У добровольцев в возрасте 18–60 лет исследуемая вакцина гриппозная четырехвалентная инактивированная субъединичная адьювантная Гриппол® Квадривалент обладает не меньшей иммуногенностью, чем использовавшиеся в качестве препаратов сравнения вакцины гриппозные тривалентные инактивированные полимер-субъединичные Гриппол® плюс в отношении трех штаммов и превышает препараты сравнения в отношении четвертого штамма В, отсутствующего в вакцинах сравнения.
2. Наличие антигенов четвертого штамма вируса гриппа не оказывает негативного влияния на формирование иммунного ответа к трем традиционным штаммам, входящим в состав тривалентных вакцин.
3. Вакцина гриппозная четырехвалентная инактивированная субъединичная Гриппол® Квадривалент обладает благоприятным профилем безопасности у добровольцев в возрасте 18–60 лет.
4. Вакцина Гриппол® Квадривалент и использовавшиеся в качестве препаратов сравнения вакцины гриппозные тривалентные инактивированные полимер-субъединичные Гриппол® плюс обладают сопоставимыми спектрами локальных и системных реакций на введение вакцины.

Литература/References

1. Belshe RB. The need for quadrivalent vaccine against seasonal influenza. *Vaccine*. 2010; 28 (Suppl 4): D45-53. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.08.028.
2. Russell CA., Jones TC, Barr IG, Cox NJ, Garten RJ, Gregory V et al. Influenza vaccine strain selection and recent studies on the global migration of seasonal influenza virus. *Vaccine* (2008); 26 (Suppl. 4): D31-4. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.07.078.
3. Rota PA, Wallis TR, Harmon MW, Rota JS, Kendal AP, Nerome K. *Virology*. 1990; 175: 59–69. DOI: 10.1016/0042-6822(90)90186-u.
4. Belshe RB, Coelingh K, Ambrose CS, Woo JC, Wu X... Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children against influenza B viruses by lineage and antigenic similarity. *Vaccine*. 2010; 28: 2149–56.
5. Couch RB. Background and presentation of possible vaccine options. Presented at: Food and Drug administration, Center of Biologics evaluation and research, vaccines and related biological products. Advisory Committee meeting: February 27 – 28, 2007; Washington, DC.
6. US Centers for Disease control and prevention. Seasonal influenza activity surveillance reports: 1999–2000 to 2010–2011 seasons. Доступно на/Available at: «<http://www.cdc.gov/flu/weekly/pastreports.htm>» 2017», 2011.
7. World Health Organization. WHO/Europe influenza surveillance. Доступно на/Available at: <http://www.euroflu.org/index.php>. Accessed June 20, 2011.
8. Ambrose CS, Levin MJ. The rationale for quadrivalent influenza vaccines. *Human vaccines & Immunotherapeutics* 2012; 1: 81–88.
9. Dijkstra F, Donker GA, Wilbrink B, van Gageldonk-Lafeber AB, van Der Sande MA B. Long time trends in influenza-like illness and associated determinants in the Netherlands. *Epidemiological Infections* 2009; 137: 473–9.
10. Heikkinen T, Ikonen N, Ziegler Th. Impact of influenza B lineage-level mismatch between trivalent seasonal influenza vaccines and circulating viruses, 1999–2012. *CID* 2014; 59.
11. WHO. Vaccine Position Papers. Доступно на/Available at: <http://www.who.int/wer/2012/wer>.

Об авторах

- Лиознов Дмитрий Анатольевич – д. м. н., доцент, заместитель директора по научной работе НИИ гриппа. +7(812)499-15-85; заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И. П. Павлова. +7(812)338-60-40. dlioznov@yandex.ru
- Харит Сусанна Михайловна – д. м. н., профессор, руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, Санкт-Петербург. kharit-s@mail.ru.
- Ерофеева Мариана Константиновна – д. м. н., зав. лабораторией испытаний новых средств защиты от вирусных инфекций НИИ гриппа. 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 15/17.
- Зубкова Татьяна Геннадиевна – к. м. н., заведующая консультативно-диагностическим отделением НИИ гриппа. 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 15/17.
- Горчакова Ольга Владимировна – к. м. н., научный сотрудник лаборатории хронических вирусных инфекций Научно-исследовательского центра Петербургского государственного медицинского университета им. И. П. Павлова. +7(812)338-70-58; gorchakova-spmu@yandex.ru.
- Николаенко Светлана Леонидовна – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории хронических вирусных инфекций Научно-исследовательского центра Петербургского государственного медицинского университета им. И. П. Павлова. +7(812)338-70-58; NikolaenkoS@yandex.ru.

About the Authors

- Dmitry A. Lioznov – Dr. Sci. (Med.), associate professor, deputy director for scientific work of Research Institute of Influenza. +7 (812) 499-15-85; head of the department of infectious diseases and epidemiology of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. + 7 (812) 338-60-40. dlioznov@yandex.ru.
- Susanna M. Harit – Dr. Sci. (Med.), professor, head of the department for the prevention of infectious diseases of the children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg. kharit-s@mail.ru.
- Mariana K. Erofeeva – Dr. Sci. (Med.), head a laboratory for testing new drugs of protection against viral infections of the Research Institute of Influenza. prof. Popova str., 15/17, St. Petersburg, Russia 197376.
- Tatiana G. Zubkova – Cand. Sci. (Med.), head of the consultative and diagnostic department of the Research Institute of Influenza. prof. Popova str., 15/17, St. Petersburg, Russia 197376.
- Olga V. Gorchakova – Cand. Sci. (Med.), researcher of the laboratory of chronic viral infections Scientific Research Center of the the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. +7 (812) 338-70-58; gorchakova-spmu@yandex.ru.
- Svetlana L. Nikolaenko – Cand. Sci. (Med.), senior researcher of the laboratory of chronic viral infections Scientific Research Center of the the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. +7 (812) 338-70-58; NikolaenkoS@yandex.ru.