

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-4-101-119>

# Обзор исследований вакцин семейства Гриппол и развития современных адьювантов

А. В. Карапулов<sup>1</sup>, А. С. Быков<sup>\*1</sup>, Н. В. Волкова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>НПО Петровакс Фарм, Москва

## Резюме

**Актуальность.** Вакцинация остается основой профилактики наиболее значимых инфекционных заболеваний, включая грипп. На сегодняшний день разработано и применяется большое число вакцин, в том числе с применением различных адьювантов.

**Цель работы.** Углубиться в историю поиска эффективных адьювантов и провести обзор клинических исследований вакцин семейства Гриппол; обобщить данные о значимости адьювантовых вакцин, содержащих Полиоксидоний, который более 22 лет применяется для производства вакцин Гриппол. **Вывод.** Вакцина Гриппол® показала высокий профиль безопасности и хорошую иммуногенность у привитых, в том числе у лиц с низкой отважаемостью. В 2008 г. в России была зарегистрирована вакцина Гриппол® плюс, содержащая сниженное количество антигенов и адьювант Полиоксидоний, но в отличие от вакцины Гриппол®, лишенная консерванта тиомерсала. В многочисленных исследованиях с участием разных контингентов не отмечено серьезных поствакцинальных явлений, неожиданных реакций, осложнений на прививку. Вакцина Гриппол® плюс эффективно индуцировала иммунный ответ. Доказано, что адьювантовые вакцины Гриппол® и Гриппол® плюс со сниженным содержанием антигенов являются безопасными и эффективными препаратами и при массовом применении обладают хорошей профилактической эффективностью. В 2018 г. в России была зарегистрирована новая четырехвалентная гриппозная вакцина группы «Гриппол» – Гриппол® Квадривалент. Клинические исследования 1–2 фазы показали, что вакцина соответствует критериям иммуногенности для инактивированных гриппозных вакцин. Продолжаются клинические исследования 3-й фазы по расширению показаний к применению данной вакцины. Все вакцины группы «Гриппол» имеют высокий профиль безопасности – уменьшение дозы вирусных антигенов снижает риск развития нежелательных реакций у вакцинированных. Полиоксидоний в вакцине в качестве адьюванта эффективно стимулирует иммунный ответ, не оказывая негативного влияния на организм вакцинируемого. Отмечено, что физико-химические свойства Полиоксидония (МНН: Азоксимер бромид) позволяют рассматривать его в качестве универсального адьюванта для других антигенов.

**Ключевые слова:** вакцины против гриппа с адьювантом, Гриппол, Гриппол® плюс, Гриппол® Квадривалент, Полиоксидоний

## Конфликт интересов

Карапулов А. В., Быков А. С. – конфликт интересов не заявлен.

Н. В. Волкова – сотрудник НПО Петровакс ФАРМ.

**Для цитирования:** Карапулов А. В., Быков А. С., Волкова Н. В. Обзор исследований вакцин группы Гриппол и развитие современных адьювантов. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (3): 101–119. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-4-101-119>.

## Review of Grippol Family Vaccine Studies and Modern Adjuvant Development

A. V. Karaulov<sup>1</sup>, A. S. Bykov<sup>\*1</sup>, N. V. Volkova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russia

<sup>2</sup>NPO Petrovax Pharm

## Abstract

**Relevance.** Vaccination remains the basis for the prevention of the most severe infectious diseases, including the prevention of influenza. The large number of vaccines have been developed and applied currently. The role of adjuvant vaccines is growing.

**Aims:** To look back to the history of adjuvant vaccines and review the literature on clinical trials of influenza vaccines Grippol family.

**Conclusions:** This review summarized principal data on adjuvanted vaccines containing Polyoxidonium as adjuvant which has been used for the production of Grippol family vaccines for more than 22 years. Grippol family vaccines show a high safety profile and good immunogenicity for vaccinees, including those with low responsiveness. In 2008 the vaccine Grippol® plus was approved in Russia. It contains a reduced antigen doses and adjuvant Polyoxidonium, but unlike the vaccine Grippol® is free from preservative thiomersal.

\* Для переписки: Быков Анатолий Сергеевич, д.м.н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Сеченовского Университета, 103009, Москва, ул. Моковая, 11–10. +7 916 494-35-43, bykov@mail.ru © Карапулов А. В. и др.

\*\* For correspondence: Bykov Anatoly S. Dr. Sci. (Med.), Sechenov University, Mokhovaya str., 11–10, Moscow 103009, Russian Federation. +7 916 494-35-43, bykov@mail.ru. © Карапулов А. В. et al.

*There are no serious post-vaccination events, unexpected reactions, post-vaccinal complications to the vaccine were reported for Grippol regardless of the examined contingent. The Grippol® plus vaccine effectively induces the immune response. Adjuvanted low-dosed vaccines Grippol® and Grippol® plus are proved to be safe and effective and to have a good prophylactic efficacy being applied for mass immune prophylaxis. In 2018 new tetravalent influenza vaccine of Grippol family – Grippol® Quadrivalent was approved in Russia. Clinical studies (Phase I-II-III) have shown that the vaccine meet the immunogenicity criteria for inactivated influenza vaccines. Phase 3 clinical trials to expand the indications are continuing. The polymer adjuvant in the vaccine is shown to provide a high immunogenicity of low doses of subunit antigens; all Grippol family vaccines have a high safety profile; the dose reduction of viral antigens reduces the risk of adverse reactions for immunized. The adjuvant in the vaccine effectively stimulates an immune response and has no negative impact on the human health. The physicochemical properties of Polyoxidonium (INN: Azoximer bromide) let to consider Polyoxidonium as an universal adjuvant for different antigens.*

**Keyword:** influenza vaccine with an adjuvant, Grippol, Grippol® plus, Grippol® Quadrivalent, Polyoxidonium

#### Conflict of interest

Karaulov A. V., Bykov AS – no conflict of interest to declare

Volkova N. V. is employee of NPO Petrovax Pharm.

**For citation:** Karaulov A. V., Bykov A. S., Volkova NV. Review of Grippol Family Vaccine Studies and Modern Adjuvant Development. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2019; 18 (3): 101–119. (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2019-18-4-101-119>.

### Адьюванты и адьювантные вакцины

Несомненно, вакцинация – одно из наиболее значимых и успешных достижений в истории человечества, оказавшее существенное влияние на продолжительность и качество жизни людей. Можно сказать, что история вакцинации насчитывает около тысячелетия. Имеются свидетельства того, что первые попыткивариоляции были предприняты в Китае еще в 900 столетии нашей эры [1]. Э. Дженнер в 18 веке первым экспериментально подтвердил эффективность данной процедуры и заложил основы для понимания ключевого принципа вакцинации как мероприятия, обеспечивающего эффективную защиту от инфекции без клинически тяжелых форм заболевания. Л. Пастер в 1886 г. обобщил и систематизировал принципы вакцинации. Дальнейшие развитие и совершенствование вакцинопрофилактики произошли в 20-м столетии и обусловлено оно было революционными научными открытиями в биологии, фармакологии, химии. Появилась возможность идентифицировать вирусные белки и бактериальные токсины, модифицировать их в нетоксичные формы с сохранением иммуногенности, использовать клеточные культуры для роста, размножения и аттенуации бактерий и вирусов. Первые вакцины содержали живой ослабленный (аттенуированный) вирус. Такие вакцины, сохраняя слабые патогенные свойства живого агента, фактически провоцируют заболевание в легкой форме, без выраженных клинических проявлений. Появившиеся позднее инактивированные цельновирионные вакцины включали убитый вирус или его отдельные фрагменты и не обладали патогенными свойствами, сохраняя способность обеспечивать специфический иммунный ответ [2]. В результате научных открытий появилась технологическая возможность не только идентифицировать возбудителя, но и определять ключевые специфические белки, отвечающие за внедрение инфекционного агента и развитие инфекционного процесса, что позволило создавать инактивированные вакцины. Благодаря

первым живым вакцинам ряд инфекций элиминированы или заболеваемость ими существенно сократилась. На первое место вышел вопрос снижения побочных реакций живых вакцин и таких рисков, как реверсия аттенуированного вакцинного штамма в патогенную форму или передача живого вируса от вакцинированного окружающим. В настоящее время использование живых вакцин, особенно в педиатрии, является актуальным в отношении инфекций, для которых до сих пор не существует технологических возможностей получения инактивированных препаратов. В остальных случаях предпочтение отдают инактивированным субъединичным/расщепленным вакцинам [3–5]. При этом надо отметить, что зачастую эти вакцины обладают значительно меньшей иммуногенностью. Этот фактор стал определяющим для применения адьювантов в производстве вакцин.

Адьюванты – вещества, которые добавляют к вакцинным антигенам для усиления и модулирования их иммуногенности. Первые адьюванты разрабатывались с целью повысить антителенный ответ и это единственное требование было достаточным. Однако, благодаря прогрессу иммунологии и фармацевтики, в нынешнее время адьюванты помогли решить целый ряд иных, не менее важных задач. Признано, что применение адьювантов позволяет:

- обеспечить выраженный иммунный ответ у исходно наивных вакцинируемых, снижая при этом количество доз, необходимых для индукции протективного ответа;
- увеличить продолжительность специфического иммунного ответа;
- усилить ответ клеточных звеньев специфического иммунного ответа, таких как Т-клеточный ответ, являющийся ключевым фактором защиты от многих инфекционных заболеваний; расширить спектр иммунного ответа в отношении различных антигенов, обеспечивая более широкий перекрестный иммунитет;

- усилить иммунный ответ у слабо отвечающих пациентов (пожилых, у лиц с иммуносупрессией);
- обеспечить антиген-сберегающую стратегию в производстве вакцин.

Как отмечалось ранее, использование адьювантов наиболее значимо для вакцин, содержащих чистые антигены возбудителей (такие как инактивированные бактериальные токсины, очищенные субъединицы и рекомбинантные белки вирусов): подобные «чистые» антигены особенно склонны в процессе выделения и очистки терять иммуногенные свойства.

Известно, что адьюванты используются уже более столетия. Самые ранние работы по оценке адьювантных свойств при вакцинации датируются 1889 г., когда E. Roux и A. Yersin описали стимуляцию антителообразования при иммунизации животных дифтерийным антигеном в сочетании с хлористым кальцием [6]. Интересно, что первое клиническое наблюдение адьювантного эффекта принадлежит W. B. Coley, который в 1893 г. обнаружил, что введение убитых бактерий (токсинов Колли) в ряде случаев приводит к излечению некоторых форм рака [7]. Однако в те времена не имелось достаточных научных знаний, чтобы в полной мере оценить и проанализировать полученные иссл<sup>едователем</sup> данные: только спустя столетие, в 1990-х гг. стало понятно, что адьювантный эффект, спасавший пациентов доктора Колли – результат иммуностимуляции, опосредованной бактериальной ДНК.

Ещё одна важная веха в истории адьювантов была достигнута в 1916 г., когда исследователи Le Moignic и E. Pinoу показали, что суспензия убитых *S. typhimurium* в вазелиновом масле с ланолином в качестве эмульгатора усиливает иммунный ответ [8]. Однако ещё около десятилетия потребовалось для того, чтобы пришло осознание пользы адьювантов в усилении гуморального ответа: изучение адьювантов и адьювантных свойств активизировалось в 1920-х гг., когда появилась первая серия работ, посвященных изучению адьювантных свойств различных соединений. В 1924 г. в экспериментальных работах французским исследователем G. Ramon было показано, что введение дифтерийного токсина лошадям в сочетании с различными соединениями, вызывающими воспаление (крахмал, экстракти растений, рыбий жир, хлористый кальций, сапонины, растительное масло), значительно повышает антительный ответ на токсин [9]. Годом позже английским иммунологом A. Glenny была создана вакцина на основе дифтерийного анатоксина и алюминиевых квасцов, что послужило толчком к внедрению в разработку вакцин адьювантов на основе алюминия [10,11]. С тех пор и до настоящего времени адьюванты на основе алюминия (соли/гидроокись) широко используются в производстве многих вакцин для людей. Крахмал и рыбий жир, адьювантная активность которых была показана G. Ramon [12], также изучались в качестве адьювантов в форме производных (инулина и сквалена).

В 1940 г. Ю. Фрейнд разработал адьювант на основе водно-масляной эмульсии, в котором вакцинные антигены (убитые микобактерии) были эмульгированы в форме водных капель в эмульсии минерального масла (ПАФ), неполная форма адьюванта (НАФ) не содержала бактериальных антигенов. НАФ какое-то время применяли в составе триппозной вакцины в Англии в 1960 гг., но позже адьювант был отзван в связи с сильной реактогенностью [13,14]. Тем не менее это дало толчок направлению разработки адьювантов на основе водно-эмulsionной смеси. Первые из них содержали неметаболизируемое соединение – сквалан, впоследствии замененное на сквален, чуть позже, на более очищенный аналог, который использовали при разработке вакцин для людей. В 1970 гг. были разработаны липосомы, иммуностимулирующие комплексы (ISCOM), виросомы – системы, абсорбирующие или инкапсулирующие антигены, состоящие из липидных слоев, формирующих наночастицы или микросфера. Первая виросомальная вакцина, не содержащая в качестве адьюванта соединения алюминия, – вакцина против гепатита А – была зарегистрирована в середине 90-х гг. прошлого столетия [15]. В настоящее время зарегистрированы или находятся на разных этапах исследований несколько таких вакцин [16–19]. Отдельное направление посвящено попыткам разработки адьювантов и систем доставки антигенов на основе природных и синтетических полимеров [20,21]. Итогом таких исследований стало получение полиэтиленгликоля и ряда других соединений, которые не стали адьювантами, однако нашли широкое применение в клинической практике, в пищевой и бытовой индустрии. В 80-е гг. прошлого столетия в качестве адьювантов был протестирован целый ряд различных соединений, подавляющее число которых не были внедрены в медицинскую практику.

Одним из ключевых поворотных событий в разработке адьювантов и адьювантных вакцин стало открытие Toll-like рецепторов (TLR) в 1996 г. [22] и идентификация ключевой роли этих рецепторов в инициации адаптивного иммунного ответа, запускающего формирование длительной иммунологической памяти [23]. Понимание механизмов стимуляции этих рецепторов под действием лигополисахаридов [24] легло в основу принципов получения молекулы, потенцирующей иммунный ответ без сопутствующих токсических эффектов [25]. Но лишь спустя 10 лет, в 2009 г. был создан монофосфорил липидный адьювант (MPL), разрешенный к применению в составе вакцины против вируса папилломы человека. Данный принцип направленной стимуляции специфических рецепторов семейства TRL при разработке адьювантов и адьювантных вакцин нашел множество последователей: в настоящее время ведется активная работа в этом направлении [26–29].

Тем не менее по-прежнему незаменимыми и широко применяемыми остаются адьюванты

на основе алюминия либо комбинированные адьюванты, содержащие алюминий, антигены, фосфолипиды. Вакцины, содержащие алюминий, зарегистрированы и разрешены к применению (в том числе у детей) практически во всех странах, включая Россию, поскольку ключевой показатель – соотношение «польза/риск» на протяжении второго столетия остается благоприятным. Несмотря на длительный опыт успешного применения вакцин, мнение специалистов относительно применения соединений алюминия в вакцинах неоднозначно: обсуждаются такие факторы, как высокая локальная реактогенность (прямой лизический эффект в месте введения) [30]; неспецифическая поликлональная стимуляция и гиперстимуляция [30]; медленная деградация, сопряженная с риском длительного локального воспаления и развития гранулем [32]; риск развития аутоиммунных процессов [33]. Ради справедливости следует отметить, что частота таких событий относительно общего количества доз, введенных людям за многие годы вакцинации, невелика, особенно, если сопоставить с количеством людей, которых спасли вакцины. Как бы то ни было, адьюванты на основе алюминия остаются наиболее распространенными и без них многих современных вакцин просто не существовало бы.

### **Вакцины, содержащие адьюvant Полиоксидоний**

Единственный известный в настоящее время водорастворимый синтетический полимерный адьювант класса гетероцептных полиаминов и внедренный в клиническую практику сополимер N-оксида 1,4-этиленпiperазина и (N-карбоксиэтил)-1,4-этиленпiperазиний бромид (МНН: Азоксимер бромид) Полиоксидоний® разработан и зарегистрирован в России и более 20 лет применяется для производства вакцины Гриппол [34–36].

Фармацевтическая разработка и доклинические исследования вакцинного адьюванта были проведены в течение нескольких лет в начале 1990-х гг. [4]. Препарат создан в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России коллективом авторов (Р. В. Петров, Р. М. Хайтов, А. В. Некрасов, Р. И. Аттаулаханов, Н. Г. Пучкова, А. С. Иванова). Уникальность Полиоксидония® заключается в том, что он обладает иммуномодулирующим, детоксицирующим, антиоксидантным и противовоспалительным действием [37]. Уже в 1996 г. Полиоксидоний® разрешен к применению в России (регистрационный номер 96/302/9, ФС 42-3906-00). Начиная с 2004 г. различные формы препарата разрешаются к применению в Словакии, Грузии, Беларуси, Киргизии, Украине, Казахстане, Узбекистане. Препарат явился первым в мире химически чистым высокомолекулярным иммуномодулятором комплексного действия.

На целом ряде модельных соединений было показано, что иммуногенность и протективные

свойства антигенов, присоединенных к синтетическим высокомолекулярным полимерным носителям, возрастают в десятки раз с увеличением как антителного, так и клеточно-опосредованного иммунного ответа; происходит увеличение синтеза всех классов протективных антител (IgM, IgG, IgA), но не стимулируется синтез аллергических IgE. Таким образом, некоторые синтетические полимеры являются сильными адьювантами и активаторами В- и Т-лимфоцитов [38–44]. В работах, посвященных исследованию антигенных свойств комплексов «полиэлектролит–антigen», показано, что комбинирование белковых антигенов с полимерными адьювантами приводит к образованию высокоиммуногенных соединений, индуцирующих синтез специфических антител. Интенсивность иммунного ответа в 50–100 раз превышала таковой, индуцированный введением только иммуногена [37]. Основной проблемой оставалось решение вопроса получения биодеградируемых нетоксичных адьювантов. Автором, которому в 1990 г. удалось решить проблему деструкции и выведения из организма и получить нетоксичный биодеградируемый полимер с выраженным иммуногенным свойствами (Полиоксидоний, МНН: Азоксимер бромид), стал А. В. Некрасов. Исследования проводились на базе Института иммунологии (Москва). Было доказано, что сам по себе полимерный адьювант не обладает токсичностью и антигенными свойствами: введение полимера в сверхвысоких дозах животным разных видов не индуцировало патологических иммунных реакций, в том числе — аллергических. Для ряда антигенов (вirus иммунодефицита человека, вирус гепатита А, возбудители бруцеллеза, туберкулеза, коклюша, а также аллерготропины) были разработаны методики синтеза конъюгатов, позволяющие получать таргетные молекулы с высоким выходом в контролируемом количестве с контролируемым низким содержанием примесей. В доклинических исследованиях было показано, что кандидатные вакцины обладают высоким протективным потенциалом [44–47].

Первой российской полимер-субъединичной вакциной на основе синтетического полимерного адьюванта стала гриппозная вакцина Гриппол, которая была зарегистрирована в 1996 г. Комплексирование азоксимера бромида (500 мкг) с чистыми антигенами позволило добиться снижения дозы вирусных антигенов (по 5 мкг гемагглютинина двух вирусов гриппа А и 10 мкг гемагглютинина вируса гриппа В) в вакцине с сохранением эффективности. Технология получения антигенов для производства вакцины Гриппол была внедрена в Институте вакцин и сывороток (Санкт-Петербург) и в НПО «Микроген» (Уфа). Доклинические, регистрационные и пострегистрационные клинические исследования были выполнены на базе ГНЦ Института иммунологии в Москве под руководством национального контрольного органа – ГИСК им. Л. А. Тарасевича.

**Таблица 1. Плацебо-контролируемые клинические исследования вакцины Трипптог® (Россия) [49–59]**  
 Table 1. Placebo-controlled clinical trials of influenza vaccine (Russia)

Сезон Season	Популяция, количество Population, number	Оцениваемые параметры The estimated parameters	Результат Result
1993–1994	Здоровые взрослые, Healthy adult n = 432	Реактогенность, иммуногенность двух доз (по 2.5 и 5 мкг ГА* на штамм) в сравнении с инактивированной цельновирионной коммерческой вакциной Reactogenicity, Immunogenicity of two doses (2.5 and 5 µg HA* per strain) compared to inactivated whole-virion commercial vaccine	Сопоставимая иммуногенность и количество общих реакций. Меньшее число местных реакций Comparable immunogenicity and number of common reactions. Fewer local reactions
1994–1995	Здоровые взрослые, Healthy adult n = 4430	Профилактическая и противовирусная эффективность; заболеваемость привитых и непривитых в коллективе с иммунной проспойкой в сравнении с коллективом непривитых с учетом серологического подтверждения (5 месяцев мониторинга) Preventive and anti-epidemic efficacy: the incidence of vaccinated and unvaccinated in the groups with the immune layer in comparison with the unvaccinated staff taking into account serological confirmation (5 months monitoring)	Профилактическая эффективность Заболеваемость: Грипп и ОРВИ, случаи на 1000: привитые – 27, плацебо – 36, непривитые – 92 Грипп на 1000: привитые – 8, плацебо – 10, непривитые – 26 Prophylactic efficacy Morbidity: influenza and common cold, cases per 1000: vaccinated – 27, placebo – 36, unvaccinated – 92 Influenza per 1000: vaccinated – 8, placebo – 10, unvaccinated – 26
1997–1998	Здоровые дети Healthy children 7–17 лет years old n = 140	Реактогенность, безопасность, иммуногенность Reactogenicity, safety, immunogenicity	Безопасность: Наиболее частые общие реакции: недомогание (16.7%), головная боль (13.0%). Наиболее частая местная реакция: боль в месте введения (30%) Иммуногенность: доля лиц с сероконверсией (%): A/H1N1 – 75%; A/H3N2 – 90%, B – 73% Security: most common reactions: malaise (16.7%), headache (13.0%). The most common local reaction: pain at the injection site (30%) Immunogenicity: seroconversion (%): A/H1N1 – 75%; A/H3N2 – 90%, B – 73%
1997–1998	Здоровые дети Healthy children 7–17 лет n = 1835	Клиническая безопасность (выборочный анализ крови и мочи), Профилактическая и противовирусная эффективность; заболеваемость привитых и непривитых в коллективе с иммунной проспойкой в сравнении с коллективом непривитых (внешний контроль) с учетом серологического подтверждения (5 месяцев мониторинга) Clinical safety (sampling of blood and urine), Preventive and anti-epidemic efficiency: the incidence of vaccinated and unvaccinated in the group with the immune group of people in comparison with the unvaccinated group (external control) based on serological confirmation (5 months monitoring)	Отсутствие влияния на клинические показатели крови и мочи Заболевания верхних дыхательных путей, случаи на 1000: привитые – 8,6, непривитые – 21,0. Заболеваемость гриппом на 1000: привитые – 95, непривитые – 142, внешний контроль – 187 No effect on clinical blood and urine parameters Diseases of the upper respiratory tract, cases per 1000: vaccinated – 8,6, unvaccinated – 21,0, the incidence of influenza per 1000: vaccinated – 95, unvaccinated – 142, external controls – 187





Сезон Season	Популяция, количество Population, number	Оцениваемые параметры The estimated parameters	Результат Result
1998– 1999	Здоровые дети 3–6 лет Healthy children 6 months – 3 years old n = 199	Реактогенность, безопасность Reactogenicity, safety	Единичные случаи слабой температурной реакции в обеих группах (Гриппол и плацебо) Отсутствие местных реакций Гематологические показатели и биохимия мочи – в норме Isolated cases of low temperature reaction in both groups (influenza and placebo)  Безопасность: отсутствие общих реакций. Местная реакция – боль в месте введения (9.4%). Иммуногенность, кратность нарастания типов к штаммам A/H1N1, A/H3N2 и B: 3–10, 2–21 и 2–6 соответственно. Сероконверсии: 50–83%. Серопротекции: 57–100% Safety: the lack of common reactions, local reaction - pain at the injection site (9.4%). Immunogenicity: multiplicity of titers to strains A/H1N1, A/H3N2 and B: 3–10, 2–6 and 2–21 respectively. Seroconversion: 50–83% Seroprotection: 57–100%
1998– 1999	Пожилые 60–90 лет, 82% –ХОБЛ*** БСК****	Реактогенность, иммуногенность Reactogenicity, immunogenicity	Безопасность: единичные общие и местные реакции (1–2%) Иммуногенность: дети 6 мес. – 3 года: При однократной вакцинации полной дозой: сероконверсии: 41.6%, 28.6%, 80.6% к штаммам A/H1N1, A/H3N2 и B соответственно СТГА*: :64; :40: 1:80. При двукратной вакцинации половиной дозы: сероконверсии: 75%, 57.9%; 61.5% к штаммам A/H1N1, A/H3N2 и B, соответственно. СТГА: :100: 1:100; 1:80. Выбрана схема вакцинации: двукратно половинной дозы с 3–4-недельным интервалом.
1999– 2000	Здоровые дети 6 мес. – 3 лет, Healthy children 6 months – 3 years old n = 434	Реактогенность, иммуногенность, Выбор схемы вакцинации Reactogenicity, immunogenicity The choice of vaccination schemes	Безопасность: единичные общие и местные реакции (1–2%) Иммуногенность: дети 6 мес. – 3 года: При однократной вакцинации полной дозой: сероконверсии: 41.6%, 28.6%, 80.6% к штаммам A/H1N1, A/H3N2 и B. МТ*: :1:64; 1:40; 1:80. When two-time vaccination of a half dose: seroconversions: 75%, 57.9%; 61.5% to strains A/H1N1, A/H3N2 and B, GMT: 1:100; 1:100; 1:80 The selected vaccination: twice half-dose with 3–4-week intervals

Примечание: \*GA – гемагглютинин, \*\*СТГА – среднее геометрическое титров антител; \*\*\*ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; \*\*\*\*БСК – болезни системы кровообращения  
Note: \*GA – hemagglutinin; \*\*GMAI – geometric mean antibody titers; \*\*\*COPD – chronic obstructive pulmonary disease; \*\*\*\*CSD – circulatory system diseases

**Таблица 2. Пострегистрационные исследования вакцины Гриппол®**  
**Table 2. Post-registration studies of influenza vaccine**

Популяция, количество Population, number	Оцениваемые параметры Estimated parameters	Результат Resultst
Дети 3,5 – 16 лет с аллергическими заболеваниями (*БА, **АД, поллиноз) Children 3.5 – 16 years old with *BA, **AD n = 65 [60]	Безопасность, иммуногенность и влияние вакцин Гриппол и Инфлювак на: - частоту основного заболевания; - частоту случаев ОРИ The safety, immunogenicity and impact of vaccine Grippol and Influvac on - frequency of the main disease; the incidence of common cold	Безопасность: Отсутствие общих реакций Местные реакции: покраснение и зуд в месте введения (4.4%) Отсутствие негативного влияния на течение базового заболевания Иммуногенность: уровень серопroteкций составил 81,5–8,4%; кратность прироста; 10–17 среди исходно серонегативных; 7,2–8,5 среди исходно серопозитивных; доля лиц с сероконверсией: 84–100% среди исходно серонегативных; 51–77% среди исходно серопозитивных. Профилактическая эффективность: снижение частоты обострений БА в 1,4 раза; ОРВИ – в 2,1 раза в течение 11 месяцев; ни один вакцинированный не заболел гриппом. В контрольной группе гриппом заболело 2 человека Safety: the lack of common reactions. Local reactions: redness and itching at the injection site (4.4%). No negative impact on the course of the main disease Immunogenicity: the level of seroprotection was 81.5–98.4%, the antibody titer growth coefficient: 10–17 among the initial seronegative, 7.2–8.5 among seropositive source. The proportion of individuals with seroconversion: 84–100% of the initial seronegative; 51–77% among seropositive source. Prophylactic efficacy: a reduction in the frequency of asthma exacerbations 1.4 times; common cold in 2.1 times within 11 months; vaccinated persons did not have the flu. In the control group 2 people got sick with influenza
Взрослые пациенты с различными формами туберкулеза, 17–71 год Adult patients with different forms of tuberculosis, 17–71 years old n = 166 [61]	Безопасность Иммуногенность вакцин Гриппол и Флюарикс Safety Immunogenicity of vaccine Grippol and Fluarycs	Безопасность: общие реакции: температура (преимущественно субфебрильная) – 24%; насморк и головная боль – 1,2%. Местные реакции (боль и гиперемия в месте инъекции) – 6,6%, длительность реакций: 24–48 часов. Параметры общего анализа крови и мочи, б/х анализа крови без изменений, отсутствие влияния на цитокины ИЛ-2, ИЛ-4, ИФН-γ Иммуногенность: серопroteкции: 95,1, 81,9, 94,4 к штаммам A/H1N1, A/H3N2 и B соответственно. Сероконверсии: 76,4, 37,5, 55,6 к штаммам A/H1N1, A/H3N2 и B соответственно. Кратность прироста: среди исходно серонегативных 6,2–21,4; среди исходно серопозитивных 2,0–3,9. Выводы: обе вакцины сопоставимо безопасны и высоко иммуногенные Safety: General reactions: fever (mostly low grade) – 24%; runny nose and headache – 1.2%. Local reactions (pain and hyperemia at the injection site) – Local reactions (pain and hyperemia at the injection site) – 6.6%, reaction time: 24–48 hours. Parameters of the general analysis of blood and urine, used blood analysis without changes; the lack of effect on cytokines IL-2, IL-4, IFN-γ Immunogenicity: seroprotection: 95.1, 81.9, 94.4 to strain A/H1N1, A/H3N2 and B respectively; seroconversion: 76.4, 37.5, 55.6 to strain of A/H1N1, A/H3N2 and B respectively. The antibody titer growth coefficient among the initial seronegative 6.2–21.4; among seropositive persons 2.0–3.9. Conclusions: both vaccines are comparatively safe and highly immunogenic – 6.6%. Reaction time: 24–48 hours. Parameters of the general analysis of blood and urine, used blood analysis without changes; the lack of effect on cytokines IL-2, IL-4, IFN-γ Immunogenicity: seroprotection: 95.1, 81.9, 94.4 to strain A/H1N1, A/H3N2 and B respectively. Seroconversion: 76.4, 37.5, 55.6 to strain of A/H1N1, A/H3N2 and B respectively. The antibody titer growth coefficient among the initial seronegative 6.2–21.4; among seropositive persons 2.0–3.9. Conclusions: both vaccines are comparatively safe and highly immunogenic
Дети 2–17 лет с сахарным диабетом 1-го типа Children 2–17 years old with type 1 diabetes n = 130 [62]	Безопасность и профилактическая эффективность вакцинации Пневмо-23 и сочетанной вакцинации Пневмо-23 и Грипполом Safety and prophylactic efficacy of vaccination Pneumo 23 and combined vaccination Pneumo 23 and Grippol	Безопасность: низкая реактогенность, отсутствие негативного влияния на течение основного заболевания и на биохимические показатели крови Профилактическая эффективность. В течение года после вакцинации: снижение случаев ОРВИ в 1,6–2,2 раза, снижение потребности в антибиотикотерапии в 3,6–3,9 раза Safety: low reactogenicity, no negative impact on the course of the main disease, no effect on blood biochemical parameters. Prophylactic efficacy During for year after vaccination: reduction of common cold cases by 1.6–2.2 times; reducing the need for antibiotic therapy in 3.6–3.9 times

Популяция, количество Population, number	Оцениваемые параметры Estimated parameters	Результат Resultst
Дети с ревматоидными заболеваниями (**СКВ, ревматоидный артрит и др.); средний возраст 10 лет Children with rheumatoid diseases (**SLE, rheumatoid arthritis, etc.); average age 10 years old n = 60 [63]	Влияние вакцинации на иммунный гомеостаз по уровню аутоантител к нДНК, дДНК, коллагену, кардиолипину спустя 1,5 месяца и 1 год после вакцинации Effect of vaccination on immune homeostasis - level autoantibodies to DNA, DNA, collagen, cardiolipin 1.5 months and 1 year after vaccination	Не выявлено патологических сдвигов показателей аутоиммунного гомеостаза у детей с ревматическими заболеваниями спустя 1 месяц и 1 год после иммунизации вакциной Гриппол, что свидетельствует об иммунологической безопасности данного вакцинного препарата There were no pathological shifts in autoimmune homeostasis in children with rheumatic diseases after 1 month and 1 year after immunization with influenza vaccine, which indicates the immunological safety of the vaccine
Взрослые добровольцы: вакцинированные Пневмо-23, n = 54, средний возраст доноров 19,5 ± 0,2 года n = 54 Вакцинированные Грипполом: n = 31, средний возраст доноров 48 ± 12 лет Adult volunteers: Vaccinated Pneumo-23, n = 54 19.5 ± 0.2 years old Vaccinated Grippol: n = 31 , average age 48 ±12 [64]	Оценка возможности патологических сдвигов аутоиммунного гомеостаза у вакцинированных (отдельно для каждой вакцины). Оцениваемые параметры: содержание ревматоидного фактора (РФ), аутоантител IgG к тиреоглобулину (анти-TГ), аутоантител (IgM и IgG) к двухцепочечной ДНК и кардиолипину Assessment of the possibility of pathological shifts of autoimmune homeostasis in vaccinated (separately for each vaccine). Estimated parameters: the content of rheumatoid factor (RF), autoantibodies IgG to thyroglobulin (anti-TG), autoantibodies (IgM and IgG) to double-stranded DNA and cardiolipin	Анализ образцов крови, взятых на 20, 65, 110, 153, 192, 246, 276, 319-й дни после вакцинации показала, что исследуемые вакцины Пневмо-23 и Гриппол не вызывали у вакцинированных развития клинически значимых сдвигов аутоиммунного гомеостаза Analysis of blood samples were taken on 20, 65, 110, 153, 192, 246, 276, 319-the first days after vaccination and it was showed that investigational vaccine Pneumo-23 and Grippol not caused the development of clinically significant changes of autoimmune homeostasis

Примечание: \*БА – бронхиальная астма, \*\*АД – атопический дерматит; \*\*\*СКВ – системная красная волчанка.

Note: \*BA – bronchial asthma, \*\*AD – atopic dermatitis; \*\*\*SLE – systemic lupus erythematosus

Государственные испытания безопасности, реактогенности и иммуногенной активности вакцины Гриппол® проводились в строго контролируемом опыте на ограниченном контингенте здоровых добровольцев в эпидсезоны 1993–1994 гг.; в 1994–1995 гг. исследование эпидемиологической эффективности – на расширенном контингенте добровольцев (4430 человек) [48,50,51]. В 1997–2000 гг. в рамках Межведомственной научно-технической программы «Вакцины нового поколения и медицинские диагностические системы будущего» были последовательно выполнены пострегистрационные исследования безопасности, иммуногенности и профилактической эффективности вакцины Гриппол® с участием детей разных возрастных групп (12–17 лет, 6–11 лет, 3–5 лет, от 6 месяцев до 3 лет), пожилых людей и лиц старческого возраста, а также взрослых и детей, относящихся к группам риска согласно классификации ВОЗ [52], с целью расширения показаний к применению [53–58].

Всего полимер-субъединичная российская вакцина Гриппол® прошла 7 двойных слепых,

рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, включавших в общей сложности 7569 человек (из них – 2608 детей в возрасте с 6 месяцев до 17 лет) (табл. 1). С 1997 г. промышленное производство вакцины осуществлялось по лицензионному соглашению на предприятии НПО «Иммунопрепарат» г. Уфы (с 2002 г – филиал ФГУП «Микроген»). В 1999 г. Гриппол® был включен в перечень вакцин для обязательной вакцинопрофилактики; в 2006 г. – в Национальный календарь профилактических прививок. С 1999 г. по 2015 г. (последний год выпуска вакцины) проведено несколько десятков независимых, не спонсированных пострегистрационных исследований (НИР) с участием разных групп населения.

В таблице 2 описаны результаты независимых исследований, представляющих наибольший интерес [60–62,64].

За все годы применения вакцина показала высокий профиль безопасности и хорошую иммуногенность во всех исследуемых группах населения, в том числе – с низкой отвечаемостью. В 2006 г. по инициативе противников прививок

**Таблица 3. Клинические исследования вакцины Гриппол® плюс**  
**Table 3. Clinical studies of the vaccine Grippol® plus**

Дизайн, популяция, количество Design, population, quantity	Оцениваемые параметры Estimated parameters	Результаты Results
Рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое Здоровые добровольцы 18–55 лет n = 61 Randomized, double-blind, placebo-controlled. Healthy volunteers 18–55 years old n = 61 [69]	Безопасность Safety	Безопасность Слабые нормальные общие вакцинальные реакции отмечены у 6,9% вакцинированных (недомогание, субфебрильная температура). Ни у одного привитого не отмечено сильных общих вакцинальных реакций или постvakцинальных осложнений. Местные реакции (болезненность в месте введения в течение 30–60 минут) отмечены у 14.8% привитых Safety Weak normal common vaccine reactions were observed in 6.9% of vaccinated patients (malaise, subfebrile temperature). The vaccinated patients were not marked by a strong common vaccination reactions or vaccine-related complications. Local reactions (soreness at the site of administration for 30–60 minutes) were noted in 14.8% of vaccinated
Рандомизированное двойное слепое контролируемое, Здоровые добровольцы 18–27 лет n = 300 Randomized double-blind controlled. Healthy volunteers 18–27 years old n = 300 [69]	Иммуногенность вакцин, содержащих по 5 и по 10 мкг гемагглютинина каждого штамма Группы: Гриппол® Гриппол плюс (по 5 мкг на штамм) Гриппол плюс (по 10 мкг на штамм) Immunogenicity of vaccines containing 5 and 10 mcg of hemagglutinin of each strain Groups: Grippol Grippol plus (5 µg per strain) Grippol plus (10 µg per strain)	Доля лиц с защитным титром для штаммов A/H1N1; A/H3N2 и B: Гриппол: 98%, 85%, 70% соответственно; Гриппол плюс по 5 мкг: 95%, 84%, 76% соответственно; Гриппол плюс по 10 мкг: 94%, 90%, 88%. Доля лиц с 4-х-кратным приростом: Гриппол: 97,5%, 78%, 63% Гриппол плюс по 5 мкг: 89,1%, 73,5%, 79,6%; Гриппол плюс по 10 мкг: 95,5%, 88%; 90,1% для штаммов A/H1N1; A/H3N2 и B соответственно. Кратность прироста варьировала в диапазоне от 6,7 до 31,6. Выбрана доза по 5 мкг на каждый штамм Proportion of patients with protective titer for strains A/H1N1; A/H3N2 and B: Grippol: 98%, 85%, 70%; Grippol plus 5 µg: 95%, 84%, 76%; Grippol plus 10 µg: 94%, 90%, 88%. Proportion of patients with 4-fold increase: Grippol: 97.5%, 78%, 63% Grippol plus 5 µg: 89.1%, 73.5%, 79.6%; Influenza plus 10 µg: 95.5%, 88%; 90.1% for strains A / H1N1; A / H3N2 and B. The multiplicity of growth varied in the range from 6.7 to 31.6. A dose of 5 µg per strain was chosen
Рандомизированное двойное слепое контролируемое, сравнительное в параллельных группах. Дети 3–17 лет Randomized, double-blind controlled, comparative in parallel groups. Children 3–17 years old n = 153 [72]	Безопасность Иммуногенность 2 Группы: 1 – Гриппол® плюс 2 – Вакцина сравнения Safety, Immunogenicity 2 Groups: 1 – Grippol plus 2 – Compared vaccine	Безопасность: частота общих и местных реакций – 5,6%. Местных реакций не отмечено. Число общих реакций: головная боль – 1, недомогание – 2, боль в животе – 1 Иммуногенность: доля лиц с 4-кратным приростом к штаммам A/H1N1; A/H3N2 и B титров: 96%, 87% и 100% соответственно у исходно серонегативных и 100%, 71,4% и 40% соответственно у исходно серопозитивных. Кратность нарастания титров к штаммам A/H1N1; A/H3N2 и B: 19,9, 18,3, 6,0 соответственно у исходно серонегативных и 5,3, 6,5, 2,8 у исходно серопозитивных. Доля лиц с защитным титром к штаммам A/H1N1; A/H3N2 и B: 96,7%, 90,0% и 100% соответственно Safety: The frequency of common and local reactions – 5,6%. There are no of local reactions. Number of common reactions: headache – 1, malaise – 2, abdominal pain – 1. Immunogenicity: proportion of patients with 4-fold increase in strains A/H1N1; A/H3N2 and B titers: 96%, 87% and 100% in initially seronegative 100%, 71.4% and 40%, in the original seropositive. Multiplicity of titers to strain a/H1N1; A/H3N2 and B: 19.9, 18.3, 6.0, at the initial seronegative, 5.3, 6.5, 2.8 from the initial seropositive
Рандомизированное двойное слепое контролируемое, сравнительное в параллельных группах. Дети 6 – 35 мес. Randomized, double-blind controlled, comparative in parallel groups Children 6 – 35 months n=140 [71]	Сравнение безопасности и иммуногенности при использовании двух режимов вакцинации: Группа 1 – двукратно дозой 0,5 мл с интервалом 21–28 недель Группа 2 – двукратно дозой 0,25 мл с интервалом 21–28 недель Comparison of safety and immunogenicity using two vaccination regimens: Group 1 – twice a dose of 0.5 ml at intervals of 21–28 weeks Group 2 – double dose of 0.25 ml at intervals of 21-28 weeks	Безопасность: ни один из режимов не влиял на клинические параметры крови Местные реакции (боль, покраснение, припухлость) после первой и второй вакцинации варьировали в диапазоне: 3,1–7,4%. Общие реакции (головная боль, недомогание, нарушение аппетита, нарушение сна, потливость, насморк, кашель) варьировали в диапазоне 1,5–14,5%. Все они были кратковременными, не требовали медикаментозной коррекции Safety: none of the modes affected the clinical parameters of blood Local reactions (pain, redness, swelling) after the first and second vaccinations varied in the range: 3.1 – 7.4%. Common reactions (headache, malaise, loss of appetite, sleep disturbance, sweating, runny nose, cough) ranged from 1.5% to 14.5%. All of them were short-term, did not require medical correction.

Дизайн, популяция, количество Design, population, quantity	Оцениваемые параметры Estimated parameters	Результаты Results
<p>Открытое проспективное типа «случай–контроль» рандомизированное с ослеплением в основной группе по конечным точкам Пожилые люди от 60 лет и старше Open, prospective, «case-control», randomized, with blinding in the main group at the end points Adults – 60 years old and older n = 721 [73]</p>	<p>Безопасность Иммуногенность спустя 1 мес. и 6 мес. Профилактическая эффективность Safety. Immunogenicity after 1 month and 6 months Prophylactic efficacy</p>	<p>Безопасность: местные реакции (боль, покраснение, зуд, уплотнение в месте введения) зарегистрированы у 16,6% вакцинированных. Проходили в течение 3 дней самостоятельно. Общие реакции отмечали у 22% вакцинированных. Наиболее частая – головная боль (14–16%), боль в суставах (2,5–3,4%), субфебрильная температура (до 37,5) – 2,5%. Все реакции были кратковременными и проходили самостоятельно. Иммуногенность: спустя месяц после вакцинации: доля лиц с защитным титром: 67,4–80,0%. Доля лиц с 4-кратным приростом антител: 39,0–68,9%. Кратность прироста титров антител: 2,6 (для гриппа В) – 6,5 (для гриппа А). Спустя 6 месяцев после вакцинации: доля лиц с защитным титром: 53,80–64,4%. Доля лиц с 4-кратным приростом: 21,7–55,1%. Кратность нарастания по сравнению с исходным уровнем: 1,8 (для гриппа В) – 4,3 (для гриппа А). Профилактическая эффективность: снижение заболеваемости ОРВИ и частоты эпизодов обострения основного хронического заболевания в группе привитых Safety: local reactions (pain, redness, itching, tightening at the injection site) were noticed in 16.6% of vaccinees. The reactions ended in 3 days on their own . General reactions were noticed in 22% of vaccinees. The most common are headaches (14% – 16%), joint pain (2.5% – 3.4%), low-grade fever (up to 37.5) – 2.5%. All reactions were short-term and independent. Immunogenicity: one month after vaccination: Share of patients with protective caption: 67.4 – 80.0%. Share of patients with a 4-fold increase in antibodies: 39.0 – 68.9%. The rate of increase in antibody titers: 2.6 (for influenza B) – 6.5 (for influenza A) 6 months after vaccination: share of patients with protective caption: 53.80 – 64.4%, share of patients with 4-fold growth: 21.7 – 55.1%. The multiplicity of increase compared with the initial level: 1.8 (for influenza B) – 4.3 (for influenza A) Preventive efficiency: reducing the incidence of acute respiratory viral infections and the frequency of episodes of exacerbation of the underlying chronic disease in the vaccinated group</p>
<p>Рандомизированное открытое контролируемое, с ослеплением по конечным точкам в параллельных группах Дети 3–17 лет с аллергическими заболеваниями, n = 160: 106 с аллергическими заболеваниями (пищевая аллергия, БА, поллиноз), 54 – здоровых ребенка [неопубликованные данные] Randomized, open, controlled, with blindness at the end points in parallel groups Children 3–17 years old with allergic diseases, n = 160: 106 with allergic diseases (food allergy, asthma, pollinosis), 54 – healthy children [unpublished data].</p>	<p>Безопасность Иммуногенность Вакцины: Гриппол® плюс Инфлювак Safety and Immunogenicity for Vaccines Grippol® Plus And Influvac</p>	<p>Безопасность. Обе вакцины показали благоприятный профиль безопасности в отношении общих и местных реакций. Достоверных различий в безопасности и переносимости двух вакцин не выявлено. Иммуногенность: спустя 1 месяц кратность прироста в штаммах А/H1N1, А/H3N2 и в составили соответственно: 2,1–4,7, 2,5–3,7 и 1,3–2,7 у детей с аллергическими заболеваниями и 2,8–3,5, 1,8–2,1 и 1,4–1,6 у здоровых детей. Доля лиц с 4-кратным приростом среди исходно серонегативных составила 45,5%–52,9% в группе вакцинированных Грипполом® плюс и 50,0–63,6% в группе вакцинированных Инфлюваком. Доля лиц с защитным титром составила 69,2–80,8% в группе Гриппол плюс и 64,7–94,1% в группе Инфлювак. Достоверных различий в иммуногенности вакцин не выявлено Safety. Both vaccines have shown a positive safety profile for general and local reactions. No significant differences in safety and tolerability of the two vaccines have been identified. Immunogenicity: after 1 month, the growth rate in the strains A/H1N1, A/H3N2 was respectively: 2.1–4.7, 2.5–3.7 and 1.3–2.7 for children with allergic diseases and 2.8–3.5, 1.8–2.1 and 1.4–1.6 for healthy children. The share of patients with a 4-fold increase among the initially seronegative was 45.5–52.9% in the group vaccinated with Grippol® plus and 50.0–63.6% in the group vaccinated with Influvac. The share of patients having a protective titer was 69.2% -80.8% in the Grippol plus group and 64.7–94.1% in the Influvac group. No significant differences in vaccine immunogenicity were found. 2.8–3.5, 1.8–2.1 and 1.4–1.6 for healthy children. The share of patients with a 4-fold increase among the initially seronegative was 45.5–52.9% in the group vaccinated with Grippol® plus and 50.0–63.6% in the group vaccinated with Influvac. The share of patients having a protective titer was 69.2–80.8% in the Grippol plus group and 64.7–94.1% in the Influvac group. No significant differences in vaccine immunogenicity were found</p>

в российской прессе прошел ряд публикаций о «всплеске» побочных реакций на вакцинацию сезонной вакциной Гриппол® у детей разных городов

Пермского края. Информация попала и на сайт ВОЗ [65]. Широко обсуждалось, что у школьников, привитых от сезонного гриппа, отмечали сильные

аллергические реакции на вакцину, несколько человек попало в больницу. Была организована межведомственная экспертная комиссия, включавшая ведущих специалистов России. По результатам работы комиссии была опубликована статья с выводами специалистов: с 2006 г. вакцина против гриппа входит в Национальный календарь профилактических прививок и впервые в эпидсезон 2006–2007 гг. в Пермском крае проведена массовая вакцинация школьников против гриппа; всего привито 418 861 человек. Частота реакций составила 0,03% от общего количества всех привитых в данном регионе (33 человека) – 18 человек в г. Пермь, в остальных – по 1–2 человека в разных городах региона; возрастная группа 7–13 лет. Отмеченные реакции были легкими или средней тяжести, не сопровождались какими-либо значимыми изменениями клинических и биохимических показателей крови и мочи, не выявлено признаков эозинофилии. Преобладали кожные реакции (гиперемия кожи лица и шеи, папуллезные и уртикарные высыпания, отек в области лица – век, ушей). Все реакции развивались в первые 5–15 минут после прививки, были транзиторными, исчезали в течение 30–40 минут после применения антигистаминных препаратов 1-го поколения, и были классифицированы как неспецифические реакции, не являющиеся поствакцинальными осложнениями [66]. Анализ медицинских карт привитых и опрос врачей показал, что у ряда детей ранее имели место эпизоды развития подобных реакций на другие (не гриппозные) вакцины. Специалистами не выявлено серьезных поствакцинальных осложнений и неожиданных реакций. Сделано заключение о том, что относительное увеличение числа (но не частоты) поствакцинальных реакций обусловлено значительным увеличением охвата вакцинацией.

В 2008 г. в России была зарегистрирована вакцина Гриппол® плюс (владелец РУ и производитель НПО «Петровакс Фарм», Москва, Россия). Вакцина Гриппол® плюс производится с использованием антиген-сберегающей технологии и содержит сниженное количество антигенов и адьюванта Полиоксидоний, но при этом отличается от вакцины Гриппол® отсутствием консерванта тиомерсалла.

Доклиническая и клиническая оценка вакцины Гриппол® плюс проводилась в соответствии с требованиями, изложенными в Европейских руководствах, действующих в то время [68].

На этапе клинических регистрационных исследований вакцины Гриппол® плюс была проведена сравнительная оценка иммуногенности кандидатных вакцин, содержащих по 5 и по 10 мкг гемагглютинина каждого из трех актуальных штаммов вирусов гриппа А и В. На основании результатов, показавших равную иммуногенность двух доз, был сделан выбор в пользу меньшей дозы (5 мкг) для всех вакциновых штаммов: обе вакцины, содержащие по 5 и по 10 мкг каждого из трех штаммов, в равной степени

отвечали критериям иммуногенности для инактивированных гриппозных вакцин по всем штаммам: уровень серопroteкции для вакцины Гриппол® плюс составил 76–95%; у серонегативных лиц уровень сероконверсии достигал 73–95%, кратность нарастания титров антител – 6,7–23,6 [69–73].

В общей сложности вакцина Гриппол® плюс с 2008 г. по 2019 г. прошла 6 клинических контролируемых исследований по оценке безопасности и иммуногенности, в которых приняло участие 1535 человек, в том числе 453 ребенка в возрасте от 6 месяцев до 17 лет (табл. 3). Результаты проведенных клинических исследований стали основанием для поэтапного расширения показаний к применению вакцины Гриппол® плюс в популяции и был включен в Национальный календарь профилактических прививок.

С момента регистрации вакцины и выхода на рынок также был проведен ряд пострегистрационных исследований, как спонсированных производителем, так и инициированных независимыми исследователями. Условно, с учетом целей, все исследования можно разделить на 4 группы:

- 1)** когортные эпидемиологические исследования (оценка профилактической эффективности вакцинации как мероприятия при иммунизации организованных коллективов);
- 2)** оценка безопасности, профилактической и клинической эффективности у разных контингентов, относящихся к группам риска по гриппу (беременные, пациенты с различными хроническими заболеваниями, пожилые люди);
- 3)** сравнительные исследования безопасности и/или иммуногенности вакцины Гриппол® плюс с другими гриппозными вакцинами; оценка безопасности вакцины при сочетанном применении с другими вакцинами;
- 4)** оценка влияния вакцины на гуморальный и клеточный иммунитет.

Вакцина Гриппол® плюс прошла 3 когортных эпидемиологических наблюдательных исследования, посвященных оценке профилактической эффективности вакцинации организованных коллективов, включивших в общей сложности 18 279 человек (детей в возрасте 7–17 лет и взрослых, табл. 4). Во всех исследованиях были выбраны организованные коллективы – школы либо предприятия, где проводили вакцинацию вакциной Гриппол® плюс и осуществляли мониторинг заболеваемости гриппом и ОРВИ в течение 6 месяцев (всего эпидсезона), регистрируя заболеваемость и проводя в режиме реального времени ПЦР-диагностику назофарингеальных мазков, взятых у заболевших в течение первых дней заболевания с целью серологического подтверждения гриппа. Во всех исследованиях контролем служили непривитые лица тех же коллективов (медицинский отвод, отказ, отсутствие в день вакцинации) [74–76].

Более 10 пострегистрационных исследований, проведенных в 2009–2019 гг., были посвящены

**Таблица 4. Результаты эпидемиологических пострегистрационных когортных исследований вакцины Grippol® плюс**  
**Table 4. Results of epidemiological post-registration cohort studies of influenza vaccine Grippol® plus**

Сезон, город, Season, city	Контингент, число участников Contingent, the number of participants	Заболеваемость гриппом на 1000 с учетом серологического подтверждения The total incidence of common cold per 1000 throughout the season		Общая заболеваемость ОРВИ на 1000 в течение всего сезона The total incidence of common cold per 1000 throughout the season		Другие результаты Other results
		Привитые Vaccinated%	Не привитые Not vaccinated%	Привитые Vaccinated%	Не привитые Not vaccinated%	
2008–2009 Санкт-Петербург, Россия 2008–2009 St. Petersburg Russia [74]	Школьники 7–17 лет (5 школ) Schoolkids 7–17 years old (5 schools) n = 2768	69,2	172,1	214,8	301,4	<p>Эффективность вакцины, рассчитанная с учетом серологического подтверждения диагноза «грипп», при среднем охвате исследуемых коллективов прививками 36,1% составила 59,8%. Ни у одного привитого не отмечено выраженных общих или местных постvakцинальных реакций и осложнений</p> <p>Вакцинация препаратом Гриппол® плюс способствовала уменьшению количества осложнений у заболевших: в группе непривитых грипп и ОРЗ протекали с осложнениями в 2,5 раза чаще, чем у привитых</p> <p>The effectiveness of the vaccine, calculated with accounting the serological confirmation of the diagnosis of influenza, is 59.8% with an average coverage of 36.1% of the studied groups of vaccines. Expressed general or local post-vaccination complications and complications</p> <p>Vaccination of the drug Grippol® plus a further reduction in the number of complications in patients: in the group of unvaccinated influenza</p>
2008–2009 Подольск, Россия 2008–2009 Podolsk, Russia 2009 Podolsk, Russia [75]	Школьники 7–15 лет, (9 школ) Schoolkids 7–15 years old, (9 schools) n = 3203	16	75	399,3	546,8	<p>Эффективность вакцины, рассчитанная с учетом серологического подтверждения диагноза «грипп», составила 78,7% [72,4–90,9%].</p> <p>В школах с охватом прививками ≥ 60% учащихся общая заболеваемость ОРВИ (случаи на 1000 человек) была на 40% ниже, чем в школах с охватом прививками ≥ 60%</p> <p>В школах с охватом ≥ 60% отмечено в 3,4 раза меньшее количество «часто болеющими» детей по сравнению со школами с низкой «иммунной пропойкой» (3,1% и 10,6% детей соответственно, p &lt; 0,01)</p> <p>The effectiveness of the vaccine, calculated with accounting the serological confirmation of the diagnosis of influenza, was 78.7% [72.4–90.9%]. In schools with immunization coverage ≥ 60% of students, the overall incidence of common cold (cases per 1000 people) was 40% lower than in schools with immunization coverage ≥ 60%. In schools with a coverage of ≥ 60%, share of «frequently ill» children was 3.4 times lower in comparison to schools with a low «immune layer» (3.1% and 10.6% of children respectively, p &lt; 0.01)</p>

		Другие результаты Other results			
Сезон, город Season, city	Контингент, число участников Contingent, the number of participants	Заболеваемость гриппом на 1000 с учетом серологического подтверждения The total incidence of common cold per 1000 throughout the season	Общая заболеваемость ОРВИ на 1000 в течение всего сезона The total incidence of common cold per 1000 throughout the season		
		Приятые Vaccinated%	Не привитые Not vaccinated%	Привитые Vaccinated%	Не привитые Not vaccinated%
2010–2011 Свердловская область 2010–2011 Sverdlovsk Region [77]	Школьники 6–17 лет (6 школ) Schoolkids 6–17 years old, (6 schools) n = 5391  Взрослые с 18 лет и старше (3 предприятия) Adults from 18 years and older (3 enterprises) n = 6917	39 15	113 31	240 97	557 187
2010–2011 Г. Каменск- Уральский Свердловской области 2010–2011 Kamensk- Uralsky Sverdlovsk Region [78]	Дошкольники n = 140 758  Школьники 1 –11 классов Schoolkids of 1–11 classes n = 357 460	– –	– –	115 141	963 953



оценке безопасности, иммуногенности, профилактической и клинической эффективности вакцины Гриппол® плюс в разных группах риска, таких как: беременные [79,80,81] и новорожденные от вакцинированных беременных [82,83], пожилые люди в возрасте 60 лет и старше с болезнями системы кровообращения [84,85], дети и взрослые с бронхиальной астмой и другими хроническими обструктивными заболеваниями дыхательных путей [86,86,87], дети с сахарным диабетом [88]. Все перечисленные популяции относятся к группам риска по гриппу и подлежат вакцинации в рамках Российской национальной программы иммунизации. В общей сложности на базе профильных лечебных учреждений в разных регионах России проведено более 10 открытых исследований, включивших более полутора тысяч человек. Ни в одном исследовании, независимо от контингентов, не отмечено серьезных поствакцинальных явлений, неожиданных реакций, осложнений на прививку. Все исследователи отмечают хорошую переносимость вакцины, отсутствие негативного эффекта на общее состояние вакцинированных, на течение основного заболевания. У пациентов с хроническими заболеваниями (ХОБЛ, болезнями системы кровообращения), вакцинированных против гриппа, отмечено снижение заболеваемости ОРВИ и уменьшение числа эпизодов обострения основного хронического заболевания по сравнению с непривитыми на протяжении эпидемического сезона. В исследованиях по оценке иммуногенности, было установлено, что вакцина Гриппол® плюс эффективно индуцирует иммунный ответ. Так, оценка иммуногенности вакцины Гриппол® плюс у беременных, привитых во 2-м или 3-м триместрах беременности, показала, что спустя месяц после вакцинации уровень сероконверсии составил от 65,2 до 74,1%; уровень серопroteкции варьировал от 77 до 91,3% и через 3 месяца – 62 до 81,5% [81]. У взрослых пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких доля сероконверсий спустя 6 месяцев составила 44–75% у исходно серонегативных пациентов и 25–50% у исходно серопозитивных; среднее геометрическое титров антител через 6 месяцев после вакцинации составил 70–135, сохраняясь выше защитного через год (55–211) [86]. У пациентов 60 лет и старше с болезнями системы кровообращения уровень сероконверсии находился в диапазоне 49,5–68,5%, кратность прироста – 2,8–5,7, серопroteкция – 83,7–84,8% [84].

Сравнение Гриппол® плюс с другими гриппозными вакцинами при иммунизации здоровых взрослых, детей с аллергическими заболеваниями, сахарным диабетом, лиц с различными патологиями проводилось в ряде исследований [88,90–95]. Во всех работах отмечается высокий профиль безопасности вакцины Гриппол® плюс, хорошая переносимость. Сравнительная оценка иммуногенности и безопасности с вакцинами Ваксигрипп

и Инфлювак показала, что Гриппол® плюс обладает сопоставимой с ними иммуногенностью и переносимостью, а в отношении местных реакций – более благоприятным профилем. Кроме того, изучение сочетанного введения с другими вакцинами Гриппол® плюс индуцирует эффективный иммунный ответ и не оказывает негативного влияния на развитие специфического ответа на другие вакцины [90,91].

Особенность вакцинации против гриппа заключается в том, что это единственная прививка, которая проводится ежегодно, поэтому для гриппозных вакцин важным фактором является вопрос иммунологической безопасности и понимания механизмов их действия. Как было описано выше, исследования вакцины Гриппол® показали отсутствие негативного влияния на иммунный гомеостаз. Не менее убедительны в отношении этой характеристики результаты изучения вакцины Гриппол® плюс.

Сравнительная оценка влияния противогриппозных вакцин разного типа (субъединичной, сплит вакцины, адьювантной субъединичной) на субпопуляционный состав лимфоцитов человека в условиях *in vitro* показала, что вакцина Гриппол® плюс имела высоко выраженное воздействие на эффекторы клеточного и гуморального иммунного ответа. Так, количество NK- и NKT-клеток в культуре под воздействием вакцины Гриппол® плюс увеличивалось в сравнении с контролем в 3,3 и 2,1 раза соответственно, под воздействием Инфлювак – в 2,8 и 2 раза, Ваксигрипа – в 3 и 2,26 раза. Гриппол плюс и Инфлювак вызывали достоверное и сопоставимое повышение числа В-лимфоцитов – в 1,5 и 2,5 раза соответственно [96].

Таким образом, накоплена достаточно обширная доказательная база, позволяющая говорить о том, что адьювантные вакцины Гриппол® и Гриппол® плюс со сниженным содержанием антигенов являются безопасными и эффективными препаратами и при массовом применении, обладают хорошей профилактической эффективностью.

В 2018 г. в России была зарегистрирована новая вакцина группы «Гриппол» – Гриппол® Квадривалент (производитель и владелец РУ – НПО Петровакс Фарм, Москва, Россия). Четырехвалентная вакцина Гриппол® Квадривалент содержит антигены российского производителя – Санкт-Петербургского научного института вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова. Клинические исследования 1–2 фазы показали, что вакцина по всем четырем входящим в нее штаммам соответствует критериям иммуногенности для инактивированных гриппозных вакцин: спустя 1 месяц после вакцинации здоровых добровольцев уровень сероконверсии к штаммам A/H1N1, A/H3N2 и B/Ямагата и B/Виктория составил 65,8, 69,3, 65,8 и 67,8%, а кратность нарастания титров 4,9, 5,3, 5,4 и 4,8 соответственно. Количество реакций на вакцину не превышало 5% для общих и 20% для местных реакций; самой частой общей реакцией была

головная боль (4.9%), местной реакцией – покраснение в месте введения (20,0%) [97]. Для вакцины Гриппол® Квадривалент продолжаются клинические исследования 3-й фазы по расширению показаний к применению. В 2019 г. были завершены исследования с участием детей возрастной группы 6–17 лет.

Приведенные в обзоре исследования в совокупности демонстрируют, что полимерный адьювант в вакцине обеспечивает высокую иммуногенность низких доз субъединичных антигенов; все вакцины семейства Гриппол имеют высокий профиль безопасности. Уменьшение дозы вирусных антигенов является дополнительным фактором, снижающим риск развития нежелательных реакций у вакцинированных, а сам адьювант в вакцине, эффективно

стимулируя иммунный ответ, не оказывает негативного влияния на организм вакцинируемого. Важно, что физико-химические свойства адьюванта Полиоксидоний® (МНН: Азоксимер бромид) позволяют рассматривать его в качестве универсального адьюванта для других бактериальных и вирусных антигенов.

На этапе фармацевтической разработки было протестировано несколько вакцин на основе Полиоксидония®. Так, есть данные о клиническом исследовании вакцины Пиопол, включающей протективные антигены стафилококка, протея и синегнойной палочки, разработаны вакцины против ВИЧ-инфекции, аллерговакцины, проводятся исследования с ветеринарными вакцинами [98,99–102].

## Литература

1. Gross C.P., Sepkowitz K.A. The myth of the medical breakthrough: Smallpox, vaccination, and Jenner reconsidered // Int. J. Infection Diseases. 1998. N3. P. 54–60.
2. Zepp F. Principles of vaccine design—lessons from nature // Vaccine. 2010. Vol. 28. Suppl. 3. P. 14–24.
3. Platt L.R., Estivariz C.F., Sutter R.W. Vaccine-Associated Paralytic Poliomyelitis: A Review of the Epidemiology and Estimation of the Global Burden // J. Infect. Dis. 2014. Vol. 210. Suppl. 1. P. 380–389.
4. WHO: <http://vaccine-safety-training.org/subunit-vaccines.html>.
5. Halsey N.A., Talaat K.R., Greenbaum A., et al. The safety of influenza vaccines in children: An Institute for Vaccine Safety white paper // Vaccine. 2015. Vol. 33. Suppl 5. P. F1–F67.
6. Roux É., Yersin M.A. Contribution à l'étude de la diphthérie (2e mémoire) // Ann. Inst. Pasteur. 1889. N. 3. P. 273–288.
7. Decker W.K., Safrdar A. Bioimmunoadjuvants for the treatment of neoplastic and infectious disease: Coley's legacy revisited // Cytokine and Growth Factor Reviews. 2009. Vol. 20. P. 271–281.
8. Le Moignic E., Pinoy C.R. Les vaccins en emulsion dans les corps gras ou «lipo-vaccins» // C. R. Soc. Biol. 1916. Vol. 79. P. 201–203.
9. Ramon G. Sur la toxine et sur l'anatoxine diphtheriques // Ann. Inst. Pasteur. 1924. Vol. 38. P. 1–10.
10. Glenny A., Pope C., Waddington H., et al. The antigenic value of toxoid precipitated by potassium alum // J. Pathol. Bacterial. 1926. Vol. 29. P. 31–40.
11. Glenny A.T., Pope C.G., Waddington H., et al. Immunological notes. XVII–XXIV // J. Pathol. Bacteriol. 1929. Vol. 29. P. 31–40.
12. Ramon G. Sur l'augmentation anormale de l'antitoxine chez les chevaux producteurs de serum antidiphtherique // Bull. Soc. Centr. Med. Vet. 1925. Vol. 101. P. 227–234.
13. Freund, J. Some Aspects of Active Immunization // Annu. Rev. Microbiol. 1947. Vol. 1. P. 291–308.
14. Freund, J. & Hosmer, E.P. Sensitization and antibody formation after injection of tubercle bacilli and paraffin oil // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1937. Vol. 37. P. 509–513.
15. Bovier P.A. Epaxal: A virosomal vaccine to prevent hepatitis A infection // Expert Rev. Vaccines. 2008. Vol. 7. P. 1141–1150.
16. Bovie P.A., Farinelli T., Loutan L. Interchangeability and tolerability of a virosomal and aluminum-adsorbed hepatitis A vaccine // Vaccine. 2005. 23. 2424–2429.
17. Saksawad R., Likitnukul S., Warachit B., et al. Immunogenicity and safety of a pediatric dose virosomal hepatitis A vaccine in Thai HIV-infected children // Vaccine. 2011. 29. 4735–4738.
18. Vacher G., Gremion C., Moser C., et al. Virosomal *C. albicans* vaccine for vaginal application: formulation development and toxicity/immunogenicity studies // J. Drug Del. Sci. Tech. 2012. 22(5). 447–452.
19. Herzog Ch., Hartmann K., Kunzi Valerie, et al. Eleven years of Inflexal® V – a virosomal adjuvanted influenza vaccine // Vaccine. 2009. 27.4381–4387.
20. Preis, I., Langer, R.S. A single-step immunization by sustained antigen release // J Immunol Methods. 1979. 28 (1–2). 193–197.
21. Heller, J. Polymers for controlled parenteral delivery of peptides and proteins // Adv Drug Deliv Res. 1993. 10. 163–204.
22. Lemaitre B., Nicolas E., Michaut L., et al //The dorsoventral regulatory gene cassette spätzle/Toll/cactus controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults //Cell. 1996. 86. 973–983.
23. Medzhitov R., Preston-Hurlburt P., Janeway CA Jr. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity // Nature. 1997. 388(6640). 394–397.
24. Poltorak A., He X., Smirnova I., et al. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene // Science 1998. 282: 2085–2088.
25. Tomai MA., Solem LE., Johnson AG., Ribi E. The adjuvant properties of a non-toxic monophosphoryl lipid A in hyporesponsive and aging mice // J. Biol. Response Med., 1987. 6(2): 99–107.
26. Martinon F., Tschopp J. NLRs join TLRs as innate sensors of pathogens // Trends Immunol. 2005. 26: 447–454.
27. Palsson-McDermott EM., O'Neil LA Building an immune system from nine domains // Biochem. Soc. Trans. 2007. 35(Pt6): 1437–1444.
28. Didierlaurent AM., Morel S., Lockman L., et al. ASO4, an aluminum salt- and TLR4 agonist-based adjuvant system, induces a transient localized innate immune response leading to enhanced adaptive immunity // J. Immunol. 2009. 183: 6186–197.
29. Nuhn L., Hoecke L.V., Deswarte K., et al. Potent anti-viral vaccine adjuvant based on pH-degradable nanogels with covalently linked small molecule imidazoquinoline TLR7/8 agonist // Biomaterials. 2018. 178: 643–651.
30. Sun H.X., Xie Y., Ye Y.P. Advances in saponin-based adjuvants // Vaccine. 2009. 27(12): 1787–1796.
31. Griddle E.J., Sivakumar P.V., Ponce R.A., et al. Toxicity as a result of immunostimulation by biologics // Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2007. 3(2): 209–234.
32. Maubec E., Pinquier L., Viguier M., et al. Vaccination-induced cutaneous pseudolymphoma // J. Am. Acad. Dermatol. 2005. 52 (4): 623–629.
33. Tomljenović L., Shaw CA. Mechanisms of aluminum adjuvant toxicity and autoimmunity in pediatric populations // Lupus (2012) 21, 223–230.
34. Некрасов А.В., Пучкова Н.Г. и др. Производные поли-1,4-этиленипиразина, обладающие иммуномодулирующей, противовирусной, антибактериальной активностью. Дата подачи заявки: 06.08.1990. Дата публикации: 10.02.1997 Патент РФ № 2073031.
35. Puchkova N.G., Nekrasov A.V., Razvodovskii Ye.F. et al. The synthesis and properties of aliphatic poly-N-oxides. Polymer Science U.S.S.R., 1980, Vol. 22, no. 6, pp. 1407–1412.
36. Некрасов А.В., Пучкова Н.Г. Полиоксидоний: основы синтеза и свойства // Иммунология. 2002. Т. 23. № 6. С. 329–333.
37. Пинегин Б.В., Ильина Н.И., Латышева Т.В. и др. Полиоксидоний в клинической практике // Под ред. Карапулова А.В.– М.: ГЭОТАР–Медиа, 2008. 136 с.
38. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Норимов А.Ш. и др. Влияние синтетических полизелектролитов на взаимодействие Т- и В-клеток после иммунизации мышей разного генотипа искусственными антигенами (T,G)-A-L // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1981. Т. 91. № 5. С. 590–592.
39. Хаитов Р.М. Итоги и перспективы исследований по созданию искусственных вакцин // Иммунология. 1982. № 6. С. 35–40.
40. Виноградов И.В., Кабанов В.А., Мустафаев М.И. и др. Комплексы белков с неприродными поликатионами: тимус–независимые антигены // Доклады Академии Наук СССР. 1982. Т. 263. № 1. С. 228–230.
41. Кабанов В.А., Мустафаев М.И., Некрасов А.В. и др. Критическая природа влияния степени полимеризации полизелектролитов на их иммуностимулирующие свойства // Доклады Академии Наук СССР. 1984. Т. 274. № 4. С. 998–1001.
42. Норимов А.Ш., Некрасов А.В., Сивук Н.Е. и др. Иммуноадьювантная активность модифицированного сополимера акриловой кислоты и N-винилпирролидона // Иммунология. 1983. № 4. С. 43–45.
43. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Некрасов А.В. и др. Вакцина против вируса гриппа и способ ее получения. Патент № 2164148. № 2000120902/14. заявл. 09.08.2000. опубл. 20.03.2001, Бюл. № 8.
44. Петров Р.М., Хаитов Р.В., Некрасов А.В. и др. Искусственные вакцины. В: Семенов Б.Ф. (ред.). Вакцины третьего поколения. М., ВИНИТИ МЗ РФ, 1987, С. 56–61.
45. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Некрасов А.В., Федоров А.И. и др. Разработка технологии получения и доклиническое изучение антиген-полимерной бруцеллезной вакцины // Отчетные материалы по программе «Вакцины нового поколения и медицинские диагностические системы будущего» 1997–2000 // Аллергия, Астма и Клиническая иммунология. 2001. № 1. С. 12–15.

46. Москаленко Е.П., Хаитов Р.М., Ильина С.И. и др. Разработка и оценка бесклеточной коклюшной вакцины на основе полиоксидония // Аллергия, Астма и Клиническая иммунология. 2001. № 1. С. 16–19.
47. Сидорович И.Г., Татаурищкова Н.С., Сеславина Л.С. и др. Создание новых форсифицированных вакцинирующих препаратов для специфической иммунотерапии (СИТ) больных респираторными аллергозами (включая пациентов с радиационными поражениями иммунной системы) // Отчетные материалы по программе «Вакцины нового поколения и медицинские диагностические системы будущего» 1997–2000 // Аллергия, Астма и Клиническая иммунология. 2001. № 1. С. 52–54.
48. Калюкина А.С. Изучение возможности применения рекомбинантного белка HSP70 туберкулезной микобактерии в профилактике туберкулеза. Автореферат на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Москва, 2007.
49. Ельшина Г.А., Масалин Ю.М., Шерварли В.И. и др. Изучение гриппозной тривалентной полимер–субъединичной вакцины Гриппол в условиях контролируемого эпидемиологического опыта // Военно-медицинский журнал. 1996. CCCXVII(8): 57–60.
50. Ельшина Г.А., Горбунов М.А., Шерварли В.И. др. Профилактическая эффективность тривалентной полимер–субъединичной вакцины Гриппол // Военно-медицинский журнал. 1997. CCCXVII(2). 47–49.
51. Ельшина Г.А., Горбунов М.А., Бектимиров Т.А. и др. Оценка реактогенности, безвредности и профилактической эффективности гриппозной тривалентной полимер–субъединичной вакцины Гриппол при введении детям школьного возраста // Журнал микробиологии 2000. № 2. С. 50–54.
52. Грипп. Всемирная организация здравоохранения // WHO Influenza (Seasonal). World Health Organization. [https://www.who.int/r/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/r/ news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)).
53. Слепушкин А.Н., Бурцева Е.И., Шамшева О.В. и др. Реактогенность и иммуногенность вакцины Гриппол у детей младшего школьного возраста (6–11 лет) // Аллергия, Астма и Клиническая иммунология. Новости науки и техники. 1999. № 3–7.
54. Панфилова Л.В., Лусс Л.В., Иванова А.С. и др. Результаты вакцинации лиц пожилого и старческого возраста гриппозной трехвалентной полимер–субъединичной жидкой вакциной Гриппол // Аллергология. 1999. № 4. С. 19–21.
55. Бурцева Е.И., Слепушкин А.Н., Беляева А.Л. и др. «Гриппол» – эффективный препарат для иммунизации лиц пожилого возраста против гриппа // Иммунология. 2000. № 2. С. 39–42.
56. Хаитов Р.М., Некрасов А.В., Горбунов М.А. и др. Вакцинация Грипполом детей // Вакцинация. 2001. Т. 5. № 17. С. 56–59.
57. Хаитов Р.М., Некрасов А.В., Бектимиров Т.А. и др. Изучение безопасности и иммунопрофилактической эффективности гриппозной полимер–субъединичной тривалентной вакцины Гриппол у детей разных возрастов и взрослых, относящихся к группе риска. Новости науки и техники: Аллергия, Астма и клиническая иммунология. В: Вакцины нового поколения // Конъюгированные полимер–субъединичные иммуногены и вакцины. 2001. № 1. С. 5–7.
58. Панфилова Л.В., Лусс Л.В., Бурцева Е.И. и др. Особенности вакцинации вакциной Гриппол лиц с измененной иммунореактивностью // Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммunoфармакологии. 2001. т.2. С. 39–42.
59. Лусс, Л.В. Панфилова Л.В. Особенности вакцинации вакциной Гриппол лиц с измененной иммунореактивностью // Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммunoфармакологии. М. 2000. С. 39–42.
60. Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Сенцова Т.Б. Клинико-иммунологическая эффективность субъединичных гриппозных вакцин при иммунизации детей с аллергическими болезнями // Иммунология. 2006. Т. 27. № 5. С. 298–303.
61. Кучко И.В., Семенов М.В. Клинико-иммунологические аспекты применения инактивированных гриппозных вакцин у больных туберкулезом легких // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2007. № 1. С. 66–72.
62. Азова Е.А., Скочилова Т.В., Борбьеева В.А. Опыт вакцинации детей с сахарным диабетом 1-го типа против пневмококковой инфекции и гриппа // Педиатрическая фармакология. 2009. Т. 6. № 1. С. 96–97.
63. Костинов М.П., Тарасова А.А. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и гриппа у пациентов с аутоиммунными заболеваниями. – Москва. МВД. 2009. 252 с.
64. Матвеичев А.В., Талаева М.В., Талаев В.Ю. и др. Оценка аутоиммунного гомеостаза у лиц, вакцинированных против бактериальных и вирусных респираторных инфекций // Иммунология. 2016. Т. 37. № 5. С. 256–261.
65. WHO Weekly epidemiological record, 2007, Vol. 82. Nos. 28/29, pp. 245–260.
66. Лусс Л.В., Костинов М.П. Проблемы терапии и профилактики гриппа: мифы об опасностях поствакцинальных реакций, результаты анализа поствакцинальных осложнений после прививки против гриппа у детей Пермского края // Иммунология. 2009. № 1. С. 13–21.
67. Лусс Л.В., Костинов М.П. Результаты анализа реакций, отмеченных после вакцинации против гриппа у детей Пермского края // Consilium Medicum. 2007.– № 9 (10). С. 92–98.
68. <https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/>.
69. Войтеховская Е.М., Вакин В.С., Васильева А.А. и др. Результаты анализа иммуногенности новой вакцины «Гриппол® плюс» // Эпидемиология и вакцинопрофилактика, 2009. Т. 44, № 1. С. 40–45.
70. Некрасов А.В., Пучкова Н.Г., Харит С.М. и др. Вакцина Гриппол® Нео: Результаты клинических исследований безопасности и реактогенности (фаза II) // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2009. № 5(48). С. 54–60.
71. Романенко В.В., Анкудинова А.В., Аверьянов О.Ю. и др. Результаты клинического исследования профиля безопасности и эффективности гриппозной тривалентной инактивированной полимер–субъединичной вакцины Гриппол® плюс для детей от 6 месяцев до 3 лет // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2012. № 5. 75–78.
72. Харит С.М., Ерофеева М.К., Никоноров Н.Ю. и др. Безопасность вакцинации детей субъединичной адьювантной гриппозной вакциной, полученной с применением клеточной технологии: результаты двойного слепого рандомизированного исследования // Вопросы современной педиатрии. 2010. Т.9. № 4. С.44–49.
73. Романенко В.В., Осипова И.В., Лиознов Д.А. и др. Результаты клинического исследования по оценке безопасности и эффективности полимер–субъединичной адьювантной гриппозной вакцины при сочетанном применении иммуномодулятора у лиц 60 лет и старше // Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2016. Т. 15. № 5. С.63–71.
74. Ерофеева М.К., Никоноров И.Ю., Максакова В.Л. и др. Оценка эффективности применения гриппозной вакцины Гриппол® плюс у детей школьного возраста в период эпидемии гриппа 2008–2009 годов // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2010. № 4 (53). С. 80–86.
75. Ильина Т.Н. Оценка эпидемиологической эффективности гриппозной инактивированной полимер–субъединичной вакцины при иммунизации школьников // Вопросы современной педиатрии. 2009. Т. 8. № 5. С. 48–52.
76. Шмелева Н.П., Шиманович В.П., Сивец Н.В. и др. Оценка профилактической эффективности вакцины Гриппол® плюс при массовой вакцинации организованных взрослых и детских коллектиvos в Республике Беларусь // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2017. Т. 16. № 5. 33–42.
77. Романенко В.В., Семенова Л.В., Анкудинова А.В. и др. Эпидемиологическая эффективность программы «Вакцинопрофилактика гриппа» в Свердловской области в эпидемическом сезоне 2010–2011 // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2011. Т. 60. № 5. С. 59–63.
78. Салтыкова Т.С., Романенко В.В., Минаева О.В. Эпидемиологическая и экономическая эффективность иммунизации взрослого работоспособного населения коммерческой гриппозной вакциной Гриппол® плюс // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2015. № 5. 65–71.
79. Костинов М.П., Черданцев А.П., Савицко А.А. и др. Истинные и ложные реакции у беременных на введение вакцины против гриппа // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2011. Т. 10. № 6. С. 44–48.
80. Черданцев А.П., Костинов М.П., Кусельман А.И. и др. Вакцинация беременных против гриппа A(H1N1) // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 2011, № 4, С. 46–50.
81. Костинов М.П., Черданцев А.П., Шмитко А.Д. и др. Иммуногенность иммуноадьювантной вакцины против гриппа у беременных // Инфекция и иммунитет. 2017. Т. 7, № 2. С. 193–202. doi: 10.15789/2220-7619-2017-2-193–202.
82. Костинов М.П., Черданцев А.П., Семенова С.С. и др. Акушерские и перинатальные исходы после вакцинации против гриппа или перенесенной респираторной инфекции // Гинекология. 2015. Т. 17. № 4. С. 43–46.
83. Костинов М.П., Черданцев А.П. Состояния здоровья грудных детей, рожденных от вакцинированных против гриппа беременных // Педиатрия, 2016. № 1. С. 67–71.
84. Бойцов С.А., Лукьянин М.М., Платонова Е.В. и др. Исследование эффективности и безопасности вакцинопрофилактики гриппа у пациентов с болезнями системы кровообращения // Профилактическая медицина. 2014. № 6. С. 13–20.
85. Бойцов С.А., Лукьянин М.М., Платонова Е.В. и др. Оценка эффективности вакцинопрофилактики гриппа по данным проспективного контроля у лиц, находящихся под диспансерным наблюдением по поводу болезней системы кровообращения // Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016. Т. 12. № 6. С. 703–710.
86. Чебыкина А.В., Костинов М.П., Магарашк О.О. Оценка безопасности и эффективности вакцинации против гриппа пациентов с бронхобструктивным синдромом // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2010. Т. 55. № 6. С. 50–53.
87. Костинов М.П., Чучалин А.Г. Чебыкина А.В. Особенности формирования поствакцинального иммунитета к гриппу у пациентов с хронической бронхолегочной патологией // Инфекционные болезни. 2011. Т. 9. № 3. С. 1–6.
88. Андреева Н.П., Петрова Т.И., Костинов М.П. Влияние активной иммунизации против гриппа и пневмококковой инфекции у детей с бронхиальной астмой на течение заболевания и микробный спектр мокроты // Российский аллергологический журнал. 2006. № 5. С. 31–35.
89. Тарасова А.А., Колбасина Е.В., Лукушкина Е.Ф. и др. Иммуногенность и безопасность трехвалентной иммуноадьювантной субъединичной противогриппозной вакцины у детей с сахарным диабетом 1-го типа: результаты проспективного сравнительного исследования // Вопросы современной педиатрии. 2016. Т. 15. № 5. С. 489–496.



90. Протасов А.Д., Жестков А.В., Лаврентьева Н.Е. и др. Эффект комплексной вакцинации против пневмококковой, гемофильной тифа в инфекции и гриппа у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 2011, № 4, С. 80–84.
91. Коновалов И.В., Шамшева О.В., Ельшина Г.А. Безопасность и иммунологическая эффективность сочетанной иммунизации детей в возрасте 6–7 лет вакцинами Национального календаря профилактических прививок // Детские инфекции. 2013. Т. 11. № 1. С. 14–17.
92. Галицкая М.Г., Бокучава Е.Г. Оценка безопасности двух субъединичных противогриппозных вакцин у детей с отягощенным аллергоанамнезом // Детские инфекции, 2013, Т. 12, № 4, С. 35–38.
93. Харит С.М., Руслева А.А., Голова О.В. и др. Результаты сочетанного введения вакцины против гриппа и вакцин Национального календаря прививок у детей с соматической патологией и иммунодефицитными состояниями // Вопросы современной педиатрии. 2014. Т. 13. № 1. С. 76–82.
94. Руслева А.А., Харит С.М., Фридман И.В. и др. Результаты исследования по сравнительной оценке реактогенности и иммуногенности гриппозных инактивированных вакцин // Медицинский совет. 2016. № 5. С. 47–51.
95. Амирзев С. Результаты сравнительного ретроспективного эпидемиологического и клинического исследования реактогенности и заболеваемости у взрослых лиц после применения двух гриппозных вакцин «Гиппоплюс» и «Инфлювак» в Республике Казахстан // Вестник КазНМУ, 2017. № 4, 222–228.
96. Костинов М.П., Ахматова Н.К., Хромова Е.А. и др. Влияние адьювантной и неадьювантной вакцин против гриппа на эффекторы врожденного и адаптивного иммунитета. Под ред. Шайлендра К. Саксена, 2018.
97. Лиознов Д.А., Харит С.М., Ерофеева М.К. и др. Оценка реактогенности и иммуногенности вакцины гриппозной четырехвалентной инактивированной субъединичной // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2018. Т. 17. № 3. С. 57–62.
98. Михайлова Н.А., Биткова Е.Е., Хватов В.Б. и др. Опыт применения вакцины Пиопол для иммунизации доноров–добровольцев // Иммунология 2006. Т. 27. № 2. С. 80–83.
99. Ляпина А.М., Полянина Т.И., Ульянова О.В. и др. Применение полиоксидония для получения специфических антител к бактериальным антигенам // Современные проблемы науки и образования. 2012. № 2. Доступно на: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=5729>.
100. Пономарева Т.С., Дербян П.Н., Каульник Б.В. и др. Влияние полиоксидония на иммуногенную и протективную активность живой чумной вакцины // Иммунология, 2014, № 5, С. 286–290.
101. Бойко В.Л., Басова Н.Ю., Староселов М.А. и др. Влияние препарата «Полиоксидоний–ветрастров» на продукцию специфических антител при вакцинации собак против чумы плотоядных // Российский ветеринарный журнал. 2015. № 6 С. 52–54.
102. Кравцов А.Л., Курилина А.Ф., Клюева С.Н. и др. Модулирующий эффект Полиоксидония на реактивность клеток иммунной системы при формировании противочумного иммунитета // Иммунология. 2016. Т. 37. № 6. С. 320–325.

## Reference

1. Gross CP, Sepkowitz KA. The myth of the medical breakthrough: Smallpox, vaccination, and Jenner reconsidered. *Int. J. Infection Diseases* 1998; 3: 54–60.
2. Zepp F. Principles of vaccine design—lessons from nature. *Vaccine* 2010; 28:14–24.
3. Platt LR, Estivariz CF, Sutter RW. Vaccine-Associated Paralytic Poliomyelitis: A Review of the Epidemiology and Estimation of the Global Burden. *JID* 2014;210 (Suppl 1): S380–S389.
4. WHO: <http://vaccine-safety-training.org/subunit-vaccines.html>.
5. Halsey NA, et al. The safety of influenza vaccines in children: An Institute for Vaccine Safety white paper. *Vaccine*. 2015. 33: F1–F67.
6. Roux É, Yersin MA. Contribution à l'étude de la diphthérie (2e mémoire). *Ann. Inst. Pasteur*. 1889. 3: 273–288.
7. Decker W.K., Safdar A. Bioimmunoadjuvants for the treatment of neoplastic and infectious disease: Coley's legacy revisited. *Cytokine and Growth Factor Reviews* 2009. 20: 271–281.
8. Le Moignic E, Pinoy CR. Les vaccins en emulsion dans les corps gras ou «lipo-vaccins». *C. R. Soc. Biol.* 1916; 79: 201–203.
9. Ramon G. Sur la toxine et sur l'anatoxine diphtheriques. *Ann. Inst. Pasteur*. 1924; 38: 1–10.
10. Glenny A, Pope C, Waddington H, et al. The antigenic value of toxoid precipitated by potassium alum. *J. Pathol. Bacteriol.* 1926; 29:31–40.
11. Glenny AT, Pope CG, Waddington H, et al. Immunological notes 1926. XVII–XXIV. *J. Pathol.* 29: 31–40.
12. Ramon G. Sur l'augmentation anormale de l'antitoxine chez les chevaux producteurs de serum antidiaphthérique. *Bull Soc Centr Med Vet.* 1925; 101: 227–234.
13. Freund, J. Some Aspects of Active Immunization. *Annu Rev Microbiol.* 1947; 1:291–308.
14. Freund, J & Hosmer, EP. Sensitization and antibody formation after injection of tubercle bacilli and paraffin oil. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1937; 37: 509–513.
15. Bovier PA. Epaxal: A virosomal vaccine to prevent hepatitis A infection. *Expert Rev. Vaccines* 2008; 7: 1141–1150.
16. Bovier PA, Farinelli T, Loutan L. Interchangeability and tolerability of a virosomal and analuminum-adsorbed hepatitis A vaccine. *Vaccine*. 2005; 23: 2424–2429.
17. Saksawad R, Likitnukul S, Warachit B, et al. Immunogenicity and safety of a pediatric dose virosomal hepatitis A vaccine in Thai HIV-infected children. *Vaccine*. 2011; 29: 4735–4738.
18. Vacher G, Gremion C, Moser C, et al. Virosomal *C. albicans* vaccine for vaginal application: formulation development and toxicity/immunogenicity studies. *J. Drug Del. Sci. Tech.* 2012; 22(5): 447–452.
19. Herzog Ch, Hartmann K, Kunzi V, et al. Eleven years of Inflexal® V—a virosomal adjuvanted influenza vaccine. *Vaccine*. 2009; 27: 4381–4387.
20. Preis, I, Langer, RS. A single-step immunization by sustained antigen release. *J Immunol Methods*. 1979; 28(1–2): 193–197.
21. Heller, J. Polymers for controlled parenteral delivery of peptides and proteins. *Adv Drug Deliv Res.* 1993; 10: 163–204.
22. Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, et al. The dorsoventral regulatory gene cassette spätzle/Toll/cactus controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell*. 1996; 86: 973–983.
23. Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA Jr. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature*. 1997; 388(6640): 394–397.
24. Poltorak A, He X, Smirnova I, et al. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene. *Science* 1998; 282:2085–2088.
25. Tomai MA, Solem LE, Johnson AG, Ribi E. The adjuvant properties of a non-toxic monophosphoryl lipid A in hyporesponsive and aging mice. *J. Biol. Response Med.*, 1987; 6(2): 99–107.
26. Martinon F, Tschopp J. NLRs join TLRs as innate sensors of pathogens. *Trends Immunol.* 2005; 26:447–454.
27. Palsson-McDermott EM, O'Neil LA Building an immune system from nine domains. *Biochem. Soc. Trans.* 2007; 35(Pt 6): 1437–1444.
28. Didierlaurent AM, Morel S, Lockman L, et al. ASO4, an aluminum salt- and TLR4 agonist-based adjuvant system, induces a transient localized innate immune response leading to enhanced adaptive immunity. *J. Immunol.* 2009; 183: 6186–6197.
29. Nuhn L, Hoecke LV, Deswarte K, et al. Potent anti-viral vaccine adjuvant based on pH-degradable nanogels with covalently linked small molecule imidazoquinoline TLR7/8 agonist. *Biomaterials* 2018; 178: 643–651.
30. Sun HX, Xie Y, Ye YP. Advances in saponin-based adjuvants. *Vaccine* 2009; 27(12):1787–1796.
31. Gribble EJ, Sivakumar PV, Ponce RA, et al. Toxicity as a result of immunostimulation by biologics. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2007; 3(2): 209–234.
32. Maubec E, Pinquier L, Viguer M, et al. Vaccination-induced cutaneous pseudolymphoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005; 52 (4): 623–629.
33. Tomljenovic L, Shaw CA. Mechanisms of aluminum adjuvant toxicity and autoimmunity in pediatric populations. *Lupus* (2012) 21, 223–230.
34. Nekrasov AV, Puchkova NG, Ataulakhannov RI, Ivanova AS, Khaitov RM, Petrov RV. Derivatives of poly (1,4-Etilenipiperazin, have immunostimulating, antiviral and antimicrobial activity. Patent № 2073031 (Russian Federation). Priority: August 1990. (In Russ.)
35. Puchkova NG, Nekrasov AV, Razvodovskii YeF, et al. The synthesis and properties of aliphatic poly-N-oxides. *Polymer Science U.S.S.R.*, 1980; 22 (6): 1407–1412.
36. Nekrasov AV, Puchkova NG. Polyoxidonium: the basics of synthesis and properties. *Immunologiya = Immunology*. 2002; (23): 329–333. (In Russ.)
37. Pinegin BV, Ilyina NI, Latysheva TV, et al. Polyoxidonium in clinical practice. Ed. Karaulov A.V. Moscow: GEOTAR-Media. 2008: 136. (In Russ.)
38. Petrov RV, Khaitov RM, Norimov AS, et al. Influence of synthetic polyelectrolytes on interaction of T- and B-cells after immunization of mice of different genotype with artificial antigens (T,G) – A-L. *Bulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 1981; 91 (5): 590–592. (In Russ.)
39. Khaitov RM. Results and prospects of research on the creation of artificial vaccines. *Immunologiya = Immunology*, 1982; 6: 35–40. (In Russ.)
40. Vinogradov IV, Kabanov VA, Mustafaev MI, et al. Complexes of proteins with non-natural polycations: template-value antigens. *Doklady Akademii Nauk SSSR = Reports. USSR Academy of Sciences*, 1982; 263 (1): 228–230. (In Russ.)
41. Kabanov VA, Mustafayev MI, Nekrasov AV, et al. Critical nature of the influence degree of polymerization polyelectrolytes on their immune-stimulating properties. *Doklady Akademii Nauk SSSR = Reports of the Academy of Sciences of the USSR*. 1984; 274 (4): 998–1001. (In Russ.)
42. Norimov AS, Nekrasov AV, Sivak NE, et al. Immunoadjuvant activity of the modified copolymer of acrylic acid and N-vinylpyrrolidone. *Immunology*. 1983; 4: 43–45. (In Russ.)
43. Petrov RV, Khaitov RM, Nekrasov AV, et al. The Vaccine against influenza and method for its preparation. Patent No. 2164148. No. 2000120902/14; Appl. 09.08.2000; publ. 20.03.2001, bull. No. 8. (In Russ.)
44. Petrov RM, Khaitov RV, Nekrasov AV, et al. Artificial vaccine. In: Semenov B. F. (ed.). Third-generation vaccines. M., VINITI, Ministry of health of the Russian Federation, 1987: 56–61. (In Russ.)
45. Petrov RV, Khaitov RM, Nekrasov AV, et al. the Development of technology for production and pre-clinical study of antigen-polymer Brucella vaccine. Reporting materials for the program «Vaccines of new generation and medical diagnostic systems of the future» 1997–2000. Allergy, Asthma and Clinical Immunology. 2001; 1: 12–15. (In Russ.)
46. Moskalenko EP, Khaitov RM, Ilyina SI, et al. Development and evaluation of cell-free pertussis vaccine based on polyoxidonium. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*. 2001; 1: 16–19. (In Russ.)



Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. Том 19, № 4/Epidemiology and Vaccinal Prevention. Vol. 19, No 4

## Review

47. Sidorovich IG, Tataurov N, Seslavin HP et al. Create new foreveryoung vaccinios preparations for specific immunotherapy (SIT) in patients with respiratory allergies (including patients with radiation lesions of the immune system). Reporting materials for the program «Vaccines of new generation and medical diagnostic systems of the future» 1997–2000. Allergy, Asthma and Clinical immunology. 2001; 1: 52–54. (In Russ.)
48. Calycina AS. Investigate the possibility of applying recombinant HSP70 protein of tuberculous mycobacteria in tuberculosis prevention. Abstract for the degree of candidate of biological Sciences. Moscow, 2007. (In Russ.)
49. Elshina GA, Maslin YuM, Servery Vl et al. The study of influenza trivalent polymer–subunit vaccine Grippol in a controlled epidemiological experience. Military medical journal. 1996. CCCXVII (8): 57–60. (In Russ.).
50. Elshina GA, Gorbunov MA et al. Servery Vl. Prophylactic efficacy trivalent polymer–subunit vaccine Grippol. Military medical journal. 1997. CCCXVII (2): 47–49. (In Russ.).
51. Elshina GA, Gorbunov MA, Bektimirov TA et al. Evaluation of reactogenicity, harmlessness and preventive effectiveness of influenza trivalent polymer–subunit influenza vaccine when administered to school–age children. Journal of Microbiology. 2000; 2: 50–54. (In Russ.)
52. WHO Influenza (Seasonal). World Health Organization. Available at: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
53. Slepushkin AN, Burtseva EI, Shamsheva OV et al. Reactogenicity and immunogenicity of influenza vaccine in children of primary school age (6–11 years). Allergy, Asthma and Clinical immunology. News of science and technology. 1999; 5: 3–7. (In Russ.)
54. Panfilova LV, Luss LV, Ivanova AS et al. Results of vaccination of elderly and senile persons with influenza trivalent polymer–subunit liquid influenza vaccine. Allergology. 1999; 4: 19–21. (In Russ.)
55. Burtseva EI, Slepushkin AN, Belyaeva AL et al. Grippol — is an effective drug for immunization of elderly people against influenza. Immunology. 2000; 2: 39–42. (In Russ.)
56. Khatirov RM, Nekrasov AV, Gorbunov MA et al. Vaccination of children with influenza. Vaccination. 2001; 5 (17): 56–59. (In Russ.)
57. Khatirov RM, Nekrasov AV, Bektimirov TA et al. Study of safety and immunoprophylactic efficacy of influenza polymer–subunit trivalent influenza vaccine in children of different ages and adults at risk. Science and technology news: Allergy, Asthma and clinical immunology. Q: new generation Vaccines // Conjugated polymer–subunit immunogens and vaccines. 2001; 1: 5–7. (In Russ.)
58. Panfilova LV, Luss LV, Burtseva EI et al. Features of vaccination with influenza vaccine in persons with altered immunoreactivity. Modern problems of Allergology, immunology and immunopharmacology. 2001; 2: 39–42. (In Russ.)
59. Luss LV, Panfilova LV. Features of influenza vaccine vaccination in persons with altered immunoreactivity. Modern problems of Allergology, immunology and immunopharmacology. M. 2000: 39–42. (In Russ.)
60. Bulgakova VA, Balabolkin II, Sentsova TB. Clinical and immunological efficacy of subunit influenza vaccines in immunization of children with allergic diseases. Immunologiya – Immunology. 2006; 27 (5): 298–303. (In Russ.)
61. Kuchko IV, Semenov VM. Clinical and immunological aspects of application of inactivated influenza vaccines on patients with pulmonary tuberculosis. Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya – Immunopathology, allergology, infectology. 2007; 1: 66–72. (In Russ.)
62. Azova EA, Skochilova TV, Vorobyova VA. Vaccination of children with type 1 diabetes against pneumococcal infection and flu. Pediatriceskaya farmakologiya – Peiatric pharmacology. 2009; 6 (1): 96–97. (In Russ.)
63. Kostinov MP, Tarasova AA. Vaccination of pneumococcal infection and influenza in patients with autoimmune diseases. Moscow: MDV. 2009: 252. (In Russ.)
64. Matveichev AV, Talayeva MV, Talaev VYu et al. Autoimmune homeostasis evaluation in humans vaccinated against bacterial and viral respiratory infections. Immunologiya – Immunology. 2010; 37 (5): 256–261 (In Russ.) DOI: 10.18821/0206–4952–2010–37–5–256–261.
65. WHO Weekly epidemiological record, 2007; 82 (28/29): 245–260.
66. Luss LV, Kostinov MP. Problems of therapy and prevention of influenza: myths of the threats of post–vaccination reactions, results of analysis of post–vaccination complications after vaccination against influenza in children, residents of the Perm region. Immunologiya – Immunology, 2009; 1: 13–21. (In Russ.)
67. Luss LV, Kostinov MP. Results of the analysis of reactions observed after vaccination against influenza in children of Perm region Consilium Medicum. 2007;9 (10): 92–98. <https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/>
68. Voitsekhovskaya EM, Vakin VS, Vasiliyeva AA et al. The results of the immunogenicity analysis of the new vaccine «Grippol plus». Epidemiologija i vakcinoprofilaktika–Epidemiology and Vaccinal Prevention, 2009; 44 (1): 40–45. (In Russ.)
70. Nekrasov AV, Puchkova NG, Kharit SM et al. Vaccine Grippol Neo: Results of Clinical Studies the Safety and Reactogenicity (Phase II). Epidemiologija i vakcinoprofilaktika–Epidemiology and Vaccinal Prevention, 2009; 5 (48): 54–60. (In Russ.)
71. Romanenko VV, Ankudinova AV, Aver'yanov OYu et al. Results of a clinical study of the safety and efficacy profile of influenza trivalent inactivated polymer–subunit vaccine for children from 6 months to 3 years of age. Epidemiologija i infektsionnye bolezni. Aktualnye voprosy – Epidemiology and Infectious Diseases. Topical Issues. 2012; 5: 75–78. (In Russ.)
72. Kharit SM, Yerofeyeva MK, Nikanorov NYu et al. Safety of cell–derived subunit adjuvanted influenza vaccine for children vaccination: double–blind randomized clinical trial. Voprosy sovremennoj pediatrii – Current Pediatrics, 2010; 9 (4): 44–49. (In Russ.)
73. Romanenko VV, Osipova IV, Lioznova DA et al. Clinical Study of Safety and Efficacy of a Polymer–Subunit Adjuvant Influenza Vaccine Applied in Combination with an Immune Modulator in People Aged 60 and Over. Epidemiologija i vakcinoprofilaktika–Epidemiology and Vaccinal Prevention, 2016, Vol. 15, No.5, pp. 63–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073–3046–2016–15–5–63–71>
74. Erofeeva MK, Nikonorov IYu, Maksakova VL et al. Evaluation of the effectiveness of the influenza vaccine Grippol® Plus in school–age children during the influenza epidemic in 2008 – 2009. Epidemiologija i vakcinoprofilaktika–Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2010; 4 (53): 80–86. (In Russ.)
75. Ilyina TN. Assessment of the epidemiological efficacy of the influenza inactivated polymer–subunit vaccine in immunizing school children. Voprosy Sovremennoi Pediatrii – Current Pediatrics. 2009; 8 (5): 48–52. (In Russ.)
76. Shmeleva NP, Shimanovich VP, Sivets NV et al. Estimation of Prophylactic Efficacy of the Grippol® Vaccine for Large–Scale Immunization in Adult and Children's Organized Collectives in the Republic of Belarus. Epidemiologija i vakcinoprofilaktika – Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2017; 16 (5): 33–42 (In Russ.) doi.org/10.31631/2073–3046–2017–16–5–33–42.
77. Romanenko VV, Semyonova LV, Ankudinova AV et al. Epidemiological, Medical and Social Efficiency of the Vaccine Prevention of Influenza in the Sverdlovsk Region in the 2010–2011 Epidemic Season. Epidemiologija i vakcinoprofilaktika – Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2011; 60 (5): 59–63. (In Russ.)
78. Saltykova TS, Romanenko VV, Minayeva OV. Epidemiological and economic efficiencies of immunization with the commercial influenza vaccine Grippol® plus in the able–bodied adult population. Aktualnye voprosy – Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items. 2015; 5: 65–71. (In Russ.)
79. Kostinov MP, Cherdantsev AP, Savitskaya AA, Tarbaeva DA, Soloviev IL. True and false responses in pregnant women to the vaccine against influenza. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii – Gynecology, Obstetrics and Perinatology, 2011; 10 (6): 44–48. (In Russ.)
80. Cherdantsev AP, Kostinov MP, Kuselman AI, Voznesenskaya NV. Vaccination of pregnant women against influenza A(H1N1). Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii – Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2011; 4: 46–50. (In Russ.)
81. Kostinov MP, Cherdantsev AP, Shmitko AD et al. Immunogenicity of adjuvant influenza vaccine for pregnant women. Infektsiya i imunitet – Russian Journal of Infection and Immunity, 2017; 7 (2): 193–202. (In Russ.) doi: 10.15789/2220–7619–2017–2–193–202.
82. Kostinov MP, Cherdantsev AP, Semenova, et al. Obstetric and perinatal outcomes among pregnant women after influenza vaccination and after transferred respiratory infection. Gynecology (Russia), 2015; 17 (4): 43–46. (In Russ.)
83. Kostinov MP, Cherdantsev AP. Health state of children born from pregnant women vaccinated against influenza. Pediatria named after G.N. Speransky (Pediatrics) – Zhurnal im. Speranskogo, 2016; 1: 67–71. (In Russ.)
84. Boytsov SA, Lukyanov MM, Platonova EV et al. Investigation of the efficiency and safety of influenza vaccination in patients with circulatory system diseases. Profilakticheskaya meditsina – The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health. 2014; 6: 13–20. (In Russ.)
85. Boytsov SA, Loukianov MM, Platonova EV et al. Efficiency of Influenza Vaccination in Patients with Circulatory System Diseases under Dispensary Observation in Outpatient Clinics: Prospective Followup Monitoring Data. Racionalnaâ farmakoterapiâ v kardiologii – Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016; 12 (6): 703–710. (In Russ.) DOI: 10.20996/1819–6446–2016–12–6–703–710.
86. Chebykina AV, Kostinov MP, Magarshak OO. Estimation of safety and efficiency of vaccination from a flu at patients with chronic obstructive lung syndrome. Epidemiologija i vakcinoprofilaktika – Epidemiology and Vaccinal Prevention, 2010; 55 (6): 50–53. (In Russ.)
87. Kostinov MP, Chuchalin AG, Chebykina AV. Specificities of the formation of post–vaccination immunity to influenza in patients with chronic bronchopulmonary Pathologies. Infektsionnye Bolezni – Infectious diseases. 2011; 9 (3): 1–6. (In Russ.)
88. Andreeva NP, Petrova TI, Kostinov MP. Effects of active immunization against influenza and pneumococcal infection in children with bronchial asthma on the course of disease and microbial spectrum of sputum. Rossiiskii allergologicheskii zhurnal – Russian Allergological Journal. 2006; 5: 31–35. (In Russ.)
89. Tarasova AA, Kolbasina EV, Lukushkina EF et al. Immunogenity and safety of a trivalent subunit immunoadjuvant influenza vaccine in children with type 1 diabetes: results of a prospective comparative study. Voprosy sovremennoj pediatrii – Current Pediatrics (Russia). 2016; 15 (5): 489–496. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v15i5.1623>.
90. Protasov AD, Zhestkov AV, Lavrenteva NE et al. Effect of complex vaccination against pneumococcal, Hemophilus type b infections and influenza in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii – Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2011; 4: 80–84. (In Russ.)
91. Konovalov IV, Shamsheva OV, Elshina GA. Safety and immunologic efficacy of combined immunization in children aged 6–7 years with vaccines from the National calendar of prophylactic vaccines. Detskie infekcii – Children Infections. 2013; 1: 14–17. (In Russ.) doi.org/10.22627/2072–8107–2013–12–1–14–17
92. Galitskaya MG, Bokuchava EG. Safety assessment of two subunit influenza vaccines in children with a burdened allergoanamnez. Detskie infekcii – Children Infections, 2013; 4: 35–38. (In Russ.) doi.org/10.22627/2072–8107–2013–12–4–35–38
93. Kharit SM, Ruleva AA, Goleva OV et al. Results of the Immunization According to the National Calendar Associated with Vaccination against Influenza in Children with Somatic Disorders and Immunodeficiency. Voprosy sovremennoj pediatrii – Current Pediatrics, 2014; 13 (1): 76–82. (In Russ.)



94. Ruleva AA, Kharit SM, Fridman IV, Lioznov DA, Apryatina VA. The results of a study on the comparative assessment of the reactogenicity and immunogenicity of inactivated influenza vaccines. *Medicinskij sovet – Medical Council.* 2016; 1: 47–51. (In Russ.) doi.org/10.21518/2079-701X-2016-05-47-51.
95. Amireyev S. The results of a comparative retrospective epidemiological and clinical study of reactogenicity and morbidity in adults after the use of two influenza vaccines «Gippol Plus» and «Influvac» in the Republic of Kazakhstan. *Bulletin of the Kazakh National Medical University – Bulletin of KazNMU.* 2017; 4: 222–228 (In Russ.)
96. Kostinov MP, Akhmatova NK, Khromova EA et al. The impact of adjuvanted and non adjuvanted influenza vaccines on the innate and adaptive immunity effectors. Ed. by Sh.K.Saxena, 2018. (In Russ.) http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.77006
97. Lioznov DA, Kharit SM, Erofeeva MK et al. Assessment of Reactogenicity and Immunogenicity of the Quadrivalent Live Attenuated Influenza Vaccine. *Épidemiologija i vakcinoprofilaktika – Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2018; 17 (3): 57–62 (In Russ.) DOI: 10.3163/2073-3046-2018-17-3-57-62.
98. Mikhailova NA, Bitkova EE, Khvatov VB et al. Experience in the use of the vaccines «Piopol» for immunization donors volunteers. *Immunologija – Immunology.* 2006; 27 (2): 80–83. (In Russ.)
99. Lyapina AM, Polyanina TI, Ulyanova OV et al. The use of polyoxidonium to produce specific antibodies to bacterial antigens. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya – Modern problems of science and education.* 2012; 2. (In Russ.) Available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=5729>
100. Ponomareva TS, Deryabin PN, Karal'nik BV et al. The impact of polyoxidonium on immunogenic and protective activity alive plague vaccine. *Immunologija – Immunology.* 2014, No. 5, pp. 286–290. (In Russ.)
101. Boiko VP, Basova NYu, Staroselov MA et al. Influence of Preparation «Polioxidony® – vet solution» on the Specific Antibodies Production while the Vaccination of Dogs against Plague of the Carnivorous. *Rossiyskiy veterinarnyy zhurnal – Russian Veterinary Journal.* 2015; 6: 52–54. (In Russ.)
102. Kravtsov AL, Kurylina AF, Klyueva SN, TN et al. The modulating effect of Polyoxidonium on the reactivity of cells of the immune system during the formation of antiplague immunity. *Immunologija – Immunology.* 2016; 37 (6): 320–325. (In Russ.)

## Об авторах

- **Александр Викторович Каулов** – академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии Сеченовского Университета. +7 967 119-88-33, drkaraulov@mail.ru. ORCID 0000-0002-1930-5424.
- **Анатолий Сергеевич Быков** – д.м.н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Сеченовского Университета, 103009, Москва, ул. Моховая, 11–10. +7 916 494-35-43, bykov@mail.ru. ORCID 0000-0002-8099-6201.
- **Наталья Владимировна Волкова** – к.б.н., руководитель научно-исследовательского отдела НПО Петровакс Фарм. 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 12, этаж 38. +7(495) 926-21-07 доб. 706, VolkovaNV@petrovax.ru.

**Поступила:** 5.07.2019. **Принята к печати:** 5.08.2019

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the Authors

- **Alexander V. Karaulov** – Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor, head of the Department of Clinical Immunology and Allergology of Sechenov University + 7 967 119-88-33, drkaraulov@mail.ru. ORCID 0000-0002-1930-5424.
- **Anatoly S. Bykov** – Dr. Sci. (Med.), professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Sechenov University, Mokhovaya str., 11–10, 103009, Moscow Russian Federation. +7 916 494-35-43, bykov@mail.ru. ORCID 0000-0002-8099-6201.
- **Natalya.V. Volkova** – Cand. Sci. (Biol.), head of the research department of NPO Petrovaks Pharm. 123112, Moscow, Presnenskaya nab., 12, floor 38: +7 (495) 926-21-07 ext. 706, VolkovaNV@petrovax.ru.

**Received:** 5.07.2019. **Accepted:** 5.08.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.