

Оценка реактогенности, безопасности и иммуногенности отечественной гриппозной инактивированной расщепленной вакцины ФЛЮ-М при иммунизации взрослых в возрасте 18–60 лет

И. В. Фельдблюм¹ (irinablum@mail.ru), С. Д. Новгородова¹, Г. М. Игнатьев²,
С. О. Голоднова¹, В. П. Трухин², С. Я. Мельников²

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России

²ФГУП «Санкт-Петербургский НИИ вакцин и сывороток и предприятие по производству бактериальных препаратов» ФМБА России

Резюме

В статье представлены результаты простого слепого рандомизированного плацебо-контролируемого одноцентрового проспективного исследования реактогенности, безопасности и иммуногенности отечественной гриппозной инактивированной расщепленной вакцины ФЛЮ-М при иммунизации взрослого населения в возрасте 18–60 лет. Установлена низкая реактогенность, высокий профиль безопасности и иммуногенности вакцины ФЛЮ-М.

Ключевые слова: вакцина против гриппа ФЛЮ-М, взрослое население 18–60 лет, безопасность, реактогенность, иммуногенность

Evaluation of the Reactogenicity, Safety and Immunogenicity of the Domestic Influenza Inactivated Split FLU-M Vaccine in Immunization Adults aged 18–60 Years

I. V. Fel'dblyum¹ (irinablum@mail.ru), S. D. Novgorodova¹, G. M. Ignat'ev², S. O. Golodnova¹, V. P. Trukhin², S. Ya. Melnikov²

¹ Federal State Educational Institution of Higher Education «Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm

² The Federal State Unitary Enterprise «St. Petersburg Research Institute of Vaccines and Serums and the Bacterial Preparation Factory» of the Russian Federal Biomedical Agency
Federal Medical Biological Agency

Abstract

This article presents the results of a simple, blind, randomized, placebo-controlled, single-center, prospective research of the reactogenicity, safety, and immunogenicity of the domestic influenza inactivated split vaccine «Flu-M» in immunization of the adult population of 18–60 years old. Low reactogenicity, high safety profile and immunogenicity of the Flu-M vaccine were determined.

Key words: vaccine against influenza Flu-M, adult population of 18–60 years old, safety, reactogenicity, immunogenicity

Введение

Профилактика гриппа и ОРВИ – одна из приоритетных задач здравоохранения во всех странах мира.

Эпидемии гриппа возникают ежегодно, обычно в холодное время года и поражают до 15% населения Земного шара. По данным ВОЗ, в мире каждый год от гриппа умирает до 250 тыс. человек. В Российской Федерации за время эпидемии, в зависимости от интенсивности эпидемического процесса, заболевают десятки миллионов человек [1].

Вакцинация – наиболее оптимальный метод борьбы с гриппом, так как она сочетает в себе высокую специфичность, профилактическую эффективность и экономичность [1, 2].

Поскольку значительная часть населения Российской Федерации имеет хронические заболевания, существует необходимость в разработке безопасных и ареактогенных вакцин с высокой иммуногенной и протективной активностью.

В настоящее время для профилактики гриппа в России применяются отечественные и зарубежные вакцинные препараты, как живые, так и инактивированные. Среди инактивированных вакцин различают цельновирсионные, субъединичные и расщепленные. Из трех существующих типов инактивированных гриппозных вакцин расщепленные считаются оптимальными с точки зрения совокупной оценки иммуногенности и переносимости [3–5]. В расщепленные вакцины, в отличие от субъединичных вакцин, содержащих

только поверхностные гликопротеины (наиболее вариабельные части вируса гриппа – гемагглютинин и нейраминидазу), входят также и консервативные антигены – внутренние белки, которые у вирусов гриппа разных типов имеют между собой антигенное сходство. В то же время, внутренние белки по сравнению с гемагглютинином и нейраминидазой не подвержены значительным изменениям. В связи с этим иммунизация расщепленными вакцинами позволяет сформировать защитный уровень иммунитета и в случае появления новых штаммов подтипов вируса гриппа А. Кроме того, за счет дополнительной очистки в такой вакцине содержится минимальное количество субстанций, в т. ч. липидных компонентов вируса, с которыми связаны основные побочные реакции [3, 5–7].

Таким образом, расщепленные вакцины (сплит-вакцины) характеризуются низкой реактогенностью, высоким профилем безопасности и достаточной иммуногенностью. Сплит-вакцины разрешено вводить детям с 6-месячного возраста, а также пожилым людям, страдающим хроническими заболеваниями, в том числе больным бронхиальной астмой [4, 6, 8, 9–13].

Спорным остается вопрос и о влиянии мертиолята на организм человека, особенно в детском возрасте [1, 2, 14]. Часть исследователей придерживается взгляда об отсутствии вредного влияния консерванта на организм человека [14, 15], другие являются приверженцами альтернативного мнения [6, 16].

Разработка высокоэффективных отечественных препаратов для специфической профилактики сезонного гриппа – вопрос стратегической безопасности страны.

ФГУП «СПбНИИВС» ФМБА России была разработана вакцина гриппозная инактивированная расщепленная Флю-М без консерванта и с консервантом (тиомерсал), которая успешно прошла в 2015 г. доклинические исследования и была рекомендована для проведения клинических исследований на здоровых добровольцах в возрасте от 18 до 60 лет.

Цель настоящего исследования – изучение реактогенности, безопасности и иммуногенности новой отечественной инактивированной расщепленной вакцины против гриппа Флю-М как без консерванта, так и содержащей в составе тиомерсал, при иммунизации взрослых в возрасте 18–60 лет.

Материалы и методы

Клиническое исследование с участием взрослого населения 18–60 лет (I фаза) проведено в соответствии с протоколом на базе ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава России. Дизайн исследования – проспективное, простое, слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое, одноцентровое, сравнительное, проведенное в параллельных группах [11]. В качестве препарата сравнения была использована

гриппозная инактивированная расщепленная вакцина Флю-М, содержащая тиомерсал.

В исследовании приняло участие 45 добровольцев в возрасте 18–60 лет. Добровольцы были рандомизированы на три группы по 15 человек:

Группа № 1 – для вакцинации добровольцев использовалась вакцина Флю-М, не содержащая консервант.

Группа № 2 – добровольцы были привиты вакциной Флю-М с тиомерсалом.

Группа № 3 (контрольная) – добровольцы получали плацебо.

Критерии включения добровольцев в исследование: возраст на момент вакцинации от 18 до 60 лет; подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании; способность выполнять требования протокола; титр антител к вирусам гриппа типа А (H1N1), типа А (H3N2) и типа В в РТГА менее 1:40; для женщин – отрицательный тест на беременность и использование средств контрацепции в течение всего периода проведения исследования.

Критерии не включения в исследование: наличие в анамнезе аллергических реакций на куриный белок или на любую предшествующую вакцинацию гриппозной вакциной; лейкоз и другие онкологические заболевания; гепатиты В и С, сифилис, ВИЧ-инфекция, синдром Гийена-Барре; данные о получении препаратов иммуноглобулина или крови в течение последних трех месяцев до начала исследования; длительное применение иммуносупрессантов или иммунодефицитное состояние; данные о том, что доброволец состоит на учете в туберкулезном, наркологическом или психоневрологическом диспансере; наличие острых или обострившихся на момент исследования хронических заболеваний инфекционной и не инфекционной природы; злоупотребление алкоголем; употребление наркотиков; беременность и лактация; участие в каком-либо другом клиническом исследовании в течение последних 3-х месяцев.

Отбор добровольцев для участия в исследовании проводился за неделю до вакцинации по критериям включения и не включения, результатам лабораторного и физикального обследования, при условии подписания информированного согласия. Вакцинация добровольцев проводилась на основании рандомизации, проведенной методом конвертов. Вакцина вводилась в дозе 0,5 мл однократно, внутримышечно (дельтовидная мышца). В поствакцинальном периоде за привитыми было организовано активное наблюдение с целью оценки реактогенности препарата.

Реактогенность вакцины оценивали по наличию местных и общих поствакцинальных реакций, степени их выраженности и продолжительности. Активное наблюдение за привитыми проводили в течение первых 20 мин., через 2 часа (в поликлинике), затем через 5 и 8 часов в условиях

стационара (1-е сутки) и в течение последующих 7 дней поствакцинального периода (в поликлинике). На 8-й день после иммунизации добровольцы получали на руки дневник самонаблюдения, в котором с 8-го по 21-й день вносили данные о состоянии здоровья в соответствии с указанными критериями в дневнике самонаблюдения.

Выраженность местных реакции оценивали по величине участка гиперемии, отека в месте введения препарата и болезненности, системных – по степени повышения температуры тела и выраженности симптомов интоксикации (повышенная утомляемость, головная боль, головокружение, мышечная боль и др.). Слабая степень выраженности реакции – гиперемия диаметром до 50 мм или инфильтрат диаметром до 25 мм, наличие слабо-выраженных симптомов интоксикации, гипертермия от 37 °С до 37,5 °С; средняя – гиперемия диаметром более 50 мм или инфильтрат диаметром 26–50 мм, симптомы интоксикации, заметно нарушающие нормальную ежедневную деятельность, гипертермия от 37,6 °С – до 38,5 °С; сильная – инфильтрат более 50 мм в диаметре, симптомы, препятствующие нормальной ежедневной деятельности, температура более 38,6 °С.

Безопасность вакцины оценивали по показателям общего анализа крови, мочи, биохимического анализа крови и определения содержания в сыворотке крови общего IgE и специфического IgE к овальбумину в динамике (перед вакцинацией, на 3 и 21 сутки после введения вакцины).

Общий анализ мочи включал определение ее удельного веса, кислотности, уровней белка, глюкозы, лейкоцитов и эритроцитов. Общеклинические исследования крови включали определение уровня гемоглобина и скорости оседания эритроцитов (СОЭ), форменных элементов и лейкоцитарной формулы. Биохимические исследования предусматривали определение уровней аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы, билирубина, общего белка, мочевины, креатинина и С-реактивного белка. Содержание сывороточного общего IgE и специфического IgE к овальбумину определяли методом иммуноферментного анализа.

Иммуногенность вакцины определяли в реакции торможения гемагглютинации (РТГА) по стандартной методике на базе ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова» путем определения в сыворотке крови привитых антител к вирусам гриппа А(Н1N1), А(Н3N2) и В, с расчетом уровней серопротекции, сероконверсии, средней геометрической титров антител и фактора сероконверсии. Уровень серопротекции оценивали по числу добровольцев, у которых титр антител после вакцинации составлял 1:40 и выше. Уровень сероконверсии определяли по числу привитых, у которых исходный титр противогриппозных антител увеличивался после иммунизации в 4 и более раз. Фактор сероконверсии рассчитывали, как кратность увеличе-

ния среднего геометрического титров (СГТ) антител к концу периода наблюдения (21-й день после вакцинации) по сравнению с фоновым уровнем. Оценка иммуногенности препарата осуществлялась в соответствии с международными критериями СРМРЕМЕА, принятыми для взрослого населения: уровень серопротекции не менее чем у 70% привитых; уровень сероконверсии (не менее чем у 40%); фактор сероконверсии (не менее 2,5).

Для статистической обработки материала использовали пакет прикладных программ Statistica, SPSS. Для создания базы данных была использована программа MS Excel. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием параметрических и непараметрических методов статистики в зависимости от распределения изучаемых признаков.

Результаты и обсуждение

Поствакцинальные реакции были зарегистрированы у 3-х человек (10%): у 2-х добровольцев (13,3%) привитых вакциной гриппозной инактивированной расщепленной Флю-М без консерванта и у одного (6,7%), привитого вакциной Флю-М, содержащей консервант – тиомерсал.

Все поствакцинальные реакции возникли на 2-й день после вакцинации и характеризовались местными проявлениями слабой степени выраженности (слабая болезненность при пальпации места введения препарата). Гиперемии и отека в месте введения вакцины не наблюдалось. К вечеру этого же дня болезненность прошла самостоятельно, без назначения медикаментозной терапии.

За весь период поствакцинального наблюдения субъективно (на основании дневников самонаблюдения) с 7 по 21 сутки местных и системных реакций выявлено не было.

Достоверных различий между количеством поствакцинальных реакций среди добровольцев, привитых вакциной гриппозной инактивированной расщепленной Флю-М без консерванта и с консервантом (тиомерсал), не выявлено ($p > 0,05$).

Показатели клинического анализа крови у добровольцев всех трех групп наблюдения, как до вакцинации, так и в течение динамического наблюдения (3-й и 21-й день после вакцинации) претерпевали незначительные изменения, оставаясь в пределах нормативных значений. Достоверных различий показателей общего анализа крови добровольцев во всех группах наблюдения в процессе иммунизации не выявлено.

Показатели биохимического анализа крови также не имели статистически значимых различий в группах наблюдения и сравнения. Все показатели колебались в пределах нормативных значений и не имели достоверных различий в динамике наблюдения.

Показатели общего анализа мочи добровольцев, как до вакцинации, так и в течение динамического наблюдения, оставались в пределах нормальных значений за исключением относительной

плотности мочи. Этот показатель во всех трех группах добровольцев, как до вакцинации, так и в поствакцинальном периоде, незначительно превышал нормативный. Отмечалось увеличение содержания в моче слизи, бактерий, эпителия, солей, лейкоцитов и эритроцитов, обусловленное, как выяснилось, не полным туалетом наружных половых органов, нарушением питьевого режима и не соблюдением очередности в сдаче порции мочи. Все вышеперечисленные изменения мочи добровольцев были клинически не значимы. Оценка результатов исследования мочи в динамике наблюдения достоверных различий не выявила ($p > 0,05$).

Показатели общего анализа крови на общий и специфический IgE к овалбумину в динамике иммунизации во всех трех группах наблюдения оставались в пределах нормативных значений, что свидетельствует об отсутствии аллергических свойств у вакцины гриппозной инактивированной расщепленной Флю-М не содержащей и содержащей консервант при иммунизации добровольцев 18–60 лет.

Таким образом, результаты исследования подтвердили высокий профиль безопасности вакцины гриппозной инактивированной расщепленной Флю-М в независимости от содержания в ней тиомерсала при иммунизации добровольцев 18–60 лет.

Оценка иммуногенности вакцины гриппозной инактивированной расщепленной Флю-М показала, что уровень серопротекции к вирусам гриппа А(Н1N1), А(Н3N2) и В составил соответственно у добровольцев первой группы – $80 \pm 10,3\%$, $80 \pm 10,30\%$, $73,3 \pm 11,4\%$, у добровольцев второй группы – $86,7 \pm 8,8\%$, 100% , $86,7 \pm 8,8\%$ (табл. 1).

Уровень сероконверсии к вирусам гриппа А (Н1N1), А (Н3N2) и В достигал соответственно у добровольцев первой группы – $80 \pm 10,3\%$, $80 \pm 10,3\%$, $73,3 \pm 11,4\%$, у добровольцев второй группы – $86,7 \pm 8,8\%$, $86,7 \pm 8,8\%$, $66,7 \pm 12,2\%$.

Показатель СГТ антител у добровольцев первой группы значительно вырос к 8-му визиту (21 день после вакцинации) по сравнению со значением до вакцинации: к вирусу гриппа типа А (Н1N1) с $13,9$ (95% ДИ $11,3-16,8$) до $91,9$ (95% ДИ $44,4-190,1$), при ($p < 0,05$), к типу А (Н3N2) с $12,6$ (95% ДИ $10,5-15,2$) до $80,0$ (95% ДИ $34,4-186,1$), при ($p < 0,05$) и типу В с $10,5$ (95% ДИ $9,5-11,6$) до $45,9$ (95% ДИ $26,3-89,5$), при ($p < 0,05$). У добровольцев второй группы так же отмечалось значительное увеличение СГТ к 8-му визиту по сравнению со значением до вакцинации: к вирусу гриппа типа А (Н1N1) с $16,6$ (95% ДИ $14,0-19,8$) до $167,6$ (95% ДИ $70,8-396,8$), при ($p < 0,05$), А (Н3N2) с $13,8$ (95% ДИ $11,3-16,8$) до $211,1$ (95% ДИ $88,8-502,0$), при ($p < 0,05$) и В с $10,5$ (95% ДИ $10,0-10,0$) до $41,9$ (95% ДИ $28,2-62,2$), при ($p < 0,05$).

Фактор сероконверсии к вирусам гриппа А (Н1N1), А (Н3N2) и В составил соответственно у добровольцев первой группы $6,6$; $6,3$; $4,4$, у добровольцев второй группы – $10,1$; $15,3$; $4,2$, что свидетельствует о высокой иммуногенности вакцины гриппозной инактивированной расщепленной Флю-М при вакцинации добровольцев 18–60 лет.

Сравнительная оценка показателей иммуногенности среди добровольцев, привитых вакциной гриппозной инактивированной расщепленной Флю-М без консерванта и привитых Флю-М с тиомерсалом достоверных различий не выявила ($p > 0,05$). Вакцина характеризовалась, вне зависимости от содержания тиомерсала, высокой иммуногенностью (показатели иммуногенности значительно превысили критерии рекомендованные международными требованиями к инактивированным гриппозным вакцинам Комитета патентованных медицинских продуктов Европейского агентства по оценке лекарственных препаратов (Committee for Proprietary Medicinal Products European Medicines Evaluation Agency).

Таблица 1.

Иммунологическая активность вакцины гриппозной инактивированной расщепленной Флю-М без консерванта (группа № 1), и с консервантом (группа № 2) при иммунизации добровольцах 18-60 лет.

Показатели	Серотипы вирусов гриппа								
	А (Н1N1)			А (Н3N2)			В		
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 1	№ 2	№ 3	№ 1	№ 2	№ 3
Фактор сероконверсии	6,6*	10,1*	1,4	6,3*	15,3*	1,4	4,4*	4,2*	1,2
Уровень серопротекции	$80,0 \pm 10,3\%*$	$86,7 \pm 8,8\%*$	$40,0 \pm 12,6\%$	$80,0 \pm 10,3\%*$	$100,0\%*$	$20,0 \pm 10,3\%$	$73,3 \pm 11,4\%*$	$86,7 \pm 8,8\%*$	$6,7 \pm 6,4\%$
Уровень сероконверсии	$80,0 \pm 10,3\%*$	$86,7 \pm 8,8\%*$	$6,7 \pm 6,4\%$	$80,0 \pm 10,3\%*$	$86,7 \pm 8,8\%*$	$6,7 \pm 6,4\%$	$73,3 \pm 11,4\%*$	$66,7 \pm 12,2\%*$	$6,7 \pm 6,4\%$
СГТ	$91,9$ [44,4–190,1]	$167,6$ [70,8–396,8]	$19,1$ [12,5–29,1]	$80,0$ [34,4–186,1]	$211,1$ [88,8–502,0]	$15,9$ [11,6–21,7]	$45,9$ [26,3–89,5]	$41,9$ [28,2–62,2]	$11,5$ [9,3–14,2]

Примечание: * $p \leq 0,05$.

У добровольцев третьей группы (плацебо) уровень серопротекции $40 \pm 12,6\%$, $20 \pm 10,3\%$, $6,7 \pm 6,4\%$, уровень сероконверсии к вирусам гриппа А (H1N1), А (H3N2) и В составил соответственно: $6,7 \pm 6,4\%$, $6,7 \pm 6,4\%$, $6,7 \pm 6,4\%$. Показатели СГТ к вирусам гриппа в динамике не изменились и составили к типу А (H1N1) до вакцинации 13,2 (95% ДИ 10,9–16,0) и после введения плацебо 19,1 (95% ДИ 12,5–29,1), при ($p > 0,05$), к типу А (H3N2) – 11,0 (95% ДИ 9,6–12,6) и 15,9 (95% ДИ 11,6–21,7), при ($p > 0,05$) соответственно, к типу В с 10,0 (95% ДИ 10,0–10,0) и 11,5 (95% ДИ 9,3–14,2), при ($p > 0,05$) соответственно. Фактор сероконверсии составил 1,4; 1,4; 1,2.

Увеличение титров антител у 5 добровольцев третьей группы к вирусу гриппа типа А (H1N1), у 4 добровольцев к вирусу гриппа типа А (H3N2) и одного добровольца к вирусу гриппа типа В стало

результатом бустер-эффекта, так как исследование проводилось на фоне эпидемического подъема заболеваемости гриппом.

Таким образом, новая отечественная расщепленная гриппозная вакцина Флю-М производства ФГУП «СПбНИИВС» ФМБА России характеризуется хорошей переносимостью, высоким профилем безопасности и достаточной иммуногенностью. По данным показателям вакцина Флю-М не уступает другим расщепленным вакцинам, таким, как Ваксигрип, Флюваксин, Флюарикс и Ультрикс [8, 9, 10, 12, 13]. Показатели безопасности, реактогенности и иммуногенности вакцины Флю-М не содержащей и содержащей консервант были сопоставимы и не имели достоверных различий ($p > 0,05$).

Авторы выражают благодарность д. б. н. И. А. Ленева за помощь в проведении серологических исследований.

Литература

1. Масакова В. Л., Ерофеева М. К. Актуальные вопросы профилактики гриппа и ОРВИ. Фарматека. 2013; 15 (268): 32–35.
2. Мельников О. А., Аверкиева Л. В. Современные препараты для лечения гриппа и ОРВИ. Лечащий врач. 2011; 8: 11–24.
3. Бектимиров Т. А. Вакцинопрофилактика гриппа. Лечащий врач. 2005; 9: 10–15.
4. Beyer W, Palache A., Osterhaus A. Comparison of serology and reactogenicity between influenza subunit vaccines and whole virus or split vaccines: a review and meta analysis of literature. Clin. Drug. Invest. 1998; 15 (1): 1–12.
5. Vaccines against influenza WHO position paper. November 2012. Wkly. Epidemiol. Rec. 2012; 87 (47): 461–76. PMID: 23210147.
6. Медуницын Н. В. Вакцинология – 2010. Издание 3-е, перераб. и доп.: Москва; 2010.
7. Медуницын Н. В., Миронов А. Н., Мовсесян А. А. Теория и практика вакцинологии. Москва; 2015.
8. Грибокова Н. В., Шмелева Н. П., Сивец Н. В., Дашкевич А. М. Оценка иммуногенной активности противогриппозной вакцины «Флюваксин» в сезон 2010–2011. Медицинские новости. 2011. 8; 31–32.
9. Грибокова Н. В., Шмелева Н. П. Ретроспективная оценка профилактики гриппа вакциной «Флюваксин» в постпандемические сезоны 2010–2013 годов в Республике Беларусь. Медицинские новости. 2014;10: 50–52.
10. Зверев В. В., Киселев О. И., Коровкин С. А., Миронов А. Н., Мельников С. Я., Михайлова Н. А. и др. Клиническое исследование новой инактивированной гриппозной вакцины «Грифор». ЖМЭИ. 2009; 2: 35–40.
11. Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты). Часть вторая. ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Москва; 2012.
12. Beran J, Prymula R., Chlibek R., Rychly R., Splino M., Douda P. Evaluation of reactogenicity and immunogenicity of two influenza vaccines (vaxigrip and fluarix) in the season 1996–1997. Cent. Eur. J. Public Health. 1998; 6 (4): 269–273.
13. Bricout H., Chabanon A.L., Souverain A., Sadorge C., Vesikari T., Caroe TD. Passive enhanced safety surveillance for Vaxigrip and Intanza 15 µg in the United Kingdom and Finland during the northern hemisphere influenza season 2015/16. Euro Surveill. 2017; 22 (18): pii=30527.
14. Брико Н. В., Фельдблюм И. В., Михеева И. В. Вакцинопрофилактика. Учебное пособие с симуляционным курсом. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
15. Ярилин А. А. Иммунология. Учебник. Москва. ГЭОТАР-МЕДИА; 2010.
16. Таточенко В. К., Озеретский Н. А., Федоров А. М. Иммунопрофилактика – 2014. Справочник. Москва; 2014.

References

1. Masakova V. L., Erofeeva M. K. Topical issues of the prevention of influenza and acute respiratory viral infection. Farmateka. [Pharmatec]. 2013; 15 (268): 32–35 (in Russian).
2. Melnikov O. A., Averkieva L. V. Modern preparations for treatment of influenza and ARVI. Lechaschii Vrach. [Lechaschii Vrach Journal]. 2011; 8: 11–24 (in Russian).
3. Bektimirov T. A. Vaccine prophylaxis of influenza. Lechaschii Vrach. [Lechaschii Vrach Journal]. 2005. 9: 10–15 (in Russian).
4. Beyer W, Palache A., Osterhaus A. Comparison of serology and reactogenicity between influenza subunit vaccines and whole virus or split vaccines: a review and meta analysis of literature. Clin. Drug. Invest. 1998; 15 (1): 1–12.
5. Vaccines against influenza WHO position paper. November 2012. Wkly. Epidemiol. Rec. 2012; 87 (47): 461–76. PMID: 23210147.
6. Medunitsyn N. V. Vaccinology – 2010. 3rd. edition, pererab. and additional: Moscow; 2010 (in Russian).
7. Medunitsyn N. V., Mironov A. N., Movsesyan A. A. Theory and practice of vaccinology. Moscow; 2015 (in Russian).
8. Gribkova N. V., Shmeleva N. P., Sivets N. V., Dashkevich A. M. Evaluation of the immunogenic activity of influenza vaccine «Fluvaxin» in the 2010–2011 season. Medicinskie novosti. [Medical News]. 2011. 8; 31–32 (in Russian).
9. Gribkova N. V., Shmeleva N. P. Retrospective assessment of flu vaccine prevention «Fluvaxin» in the post-pandemic seasons 2010–2013 in the Republic of Belarus. Medicinskie novosti. [Medical News]. 2014;10: 50–52 (in Russian) .
10. Zverev V. V., Kiselev O. I., Korovkin S. A., Mironov A. N., Melnikov S. Ya., Mikhailova N. A. et al. Clinical study of the new inactivated influenza vaccine «Grifor». Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii. [Journal of Microbiology Epidemiology and Immunobiology]. 2009; 2: 35–40 (in Russian).
11. Guidelines for the conduct of clinical trials of medicinal products (immunobiological drugs). Part two. Scientific Center for the Expertise of Medical Use of the Ministry of Healthcare of Russia; 2012 (in Russian).
12. Beran J, Prymula R., Chlibek R., Rychly R., Splino M., Douda P. Evaluation of reactogenicity and immunogenicity of two influenza vaccines (vaxigrip and fluarix) in the season 1996–1997. Cent. Eur. J. Public Health. 1998; 6 (4): 269–273.
13. Bricout H., Chabanon A.L., Souverain A., Sadorge C., Vesikari T., Caroe TD. Passive enhanced safety surveillance for Vaxigrip and Intanza 15 µg in the United Kingdom and Finland during the northern hemisphere influenza season 2015/16. Euro Surveill. 2017; 22 (18): pii=30527.
14. Briko N. V., Feldblum I. V., Mikheeva I. V. Vaccine prophylaxis. A manual with a simulation course. Moscow: GEOTAR-Media; 2017 (in Russian).
15. Ярилин А. А. Иммунология. Учебник. Москва. ГЭОТАР-МЕДИА; 2010.
16. Tatchenko V. K., Ozeretsky N. A., Fedorov A. M. Immunoprophylaxis – 2014. Reference book. Moscow; 2014 (in Russian).