

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

## Обзор исследований вакцин семейства Гриппол и развития современных адъювантов

А. В. Караулов<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 адъювантов.

**Цель работы.** Углубиться в историю поиска эффективных адъювантов и провести обзор клинических исследований вакцин семейства Гриппол; обобщить данные о значимости адъювантных 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 отвечаемостью. В 2008 г. в России была зарегистрирована вакцина Гриппол® плюс, содержащая сниженное количество антигенов и адъювант 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 адъювантные 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® Квадριвалент. 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 адъюванта 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 адъюванта для других антигенов.

**Ключевые слова:** вакцины против гриппа с адъювантом, Гриппол, Гриппол® плюс, Гриппол® Квадριвалент, Полиоксидоний

### Конфликт интересов

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

Н. В. Волкова – сотрудник НПО Петровакс ФАРМ.

**Для цитирования:** Караулов А. В., Быков А. С., Волкова Н. В. Обзор исследований вакцин семейства Гриппол и развитие современных адъювантов. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (4): 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. Моховая, 11–10. +7 916 494-35-43, bykov@imail.ru ©Караулов 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@imail.ru. ©Karaulov A.V 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 (4): 101–119. (In Russ.). <https://doi.org/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 попытки вариоляции 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. Дальнейшее развитие и совершенствование вакцинопрофилактики произошло 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 антительный ответ и это единственное требование было достаточным. Однако, благодаря прогрессу иммунологии и фармацевтики, в настоящее 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 адъювантов 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 адъюванты используются уже более столетия. Самые ранние работы по оценке адъювантных 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 адъювантного 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 исследователем данные: только спустя столетие, в 1990-х гг. стало понятно, что адъювантный эффект, спасавший пациентов доктора Колли – результат иммунностимуляции, опосредованной бактериальной ДНК.

Ещё одна важная веха в истории адъювантов была достигнута в 1916 г., когда исследователи Le Moignic и E. Pinou 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 адъювантов в усилении гуморального ответа: изучение адъювантов и адъювантных свойств активизировалось в 1920-х гг., когда появилась первая серия работ, посвященных изучению адъювантных 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, экстракты 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 алюмокалиевых квасцов, что послужило толчком к внедрению в разработку вакцин адъювантов на основе алюминия [10,11]. С тех пор и до настоящего времени адъюванты на основе алюминия (соли/гидроокись) широко используются в производстве многих вакцин для людей. Крахмал и рыбий жир, адъювантная активность которых была показана G. Ramon [12], также изучались в качестве адъювантов в форме производных (инулина и сквалена).

В 1940 г. Ю. Фрейнд разработал адъювант на основе водно-масляной эмульсии, в котором вакцинные антигены (убитые микобактерии) были эмульгированы в форме водных капель в эмульсии минерального масла (ПАФ), неполная форма адъюванта (НАФ) не содержала бактериальных антигенов. НАФ какое-то время применяли в составе гриппозной вакцины в Англии в 1960 гг., но позже адъювант был отозван в связи с сильной реактогенностью [13,14]. Тем не менее это дало толчок направлению разработки адъювантов на основе водно-эмульсионной 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 микросферы. Первая виросомальная вакцина, не содержащая в качестве адъюванта 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 адъювантов 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 адъювантами, однако нашли широкое применение в клинической практике, в пищевой и бытовой индустрии. В 80-е гг. прошлого столетия в качестве адъювантов был протестирован целый ряд различных соединений, подавляющее число которых не были внедрены в медицинскую практику.

Одним из ключевых поворотных событий в разработке адъювантов и адъювантных 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 липополисахаридов [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 адъювант (MPL), разрешенный к применению в составе вакцины против вируса папилломы человека. Данный принцип направленной стимуляции специфических рецепторов семейства TLR при разработке адъювантов и адъювантных 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 адъюванты

на основе алюминия либо комбинированные адъюванты, 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 литический 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, адъюванты на основе алюминия остаются наиболее распространенными и без них многих современных вакцин просто не существовало бы.

### Вакцины, содержащие адъювант Полиоксидоний

Единственный известный в настоящее время водорастворимый синтетический полимерный адъювант класса гетероцепных полиаминов и внедренный в клиническую практику сополимер N-оксида 1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксиметил)-1,4-этиленпиперазиний бромид (МНН: Азоксимера бромид) Полиоксидоний® разработан и зарегистрирован в России и более 20 лет применяется для производства вакцин семейства Гриппол [34–36].

Фармацевтическая разработка и доклинические исследования вакцинного адъюванта 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. Хаитов, А. В. Некрасов, Р. И. Атаулаханов, 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 усилением как антительного, 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 полиионы являются сильными адъювантами и активаторами В- и Т-лимфоцитов [38–44]. В работах, посвященных исследованию антигенных свойств комплексов «полиэлектролит–антиген», показано, что комбинирование белковых антигенов с полимерными адъювантами 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 биodeградируемых нетоксичных адъювантов. Автором, которому в 1990 г. удалось решить проблему деструкции и выведения из организма и получить нетоксичный биodeградируемый полимер с выраженными иммуногенными свойствами (Полиоксидоний, МНН: Азоксимер бромид), стал А. В. Некрасов. Исследования проводились на базе Института иммунологии (Москва). Было доказано, что сам по себе полимерный адъювант 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 (вирус иммунодефицита человека, вирус гепатита А, возбудители бруцеллеза, туберкулеза, коклюша, а также аллерготропины) были разработаны методики синтеза конъюгатов, позволяющие получать целевые 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 адъюванта стала гриппозная вакцина Гриппол, которая была зарегистрирована в 1996 г. Комплексообразование азоксимера бромида (500 мкг) с чистыми антигенами позволило добиться снижения дозы вирусных антигенов (по 5 мкг гемагглютинаина двух вирусов гриппа А и 11 мкг гемагглютинаина 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 Гриппол® (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 противозидемическая эффективность: заболеваемость привитых и непривитых в коллективе с иммунной прослойкой 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 (%): А/Н1N1 – 75%; А/Н3N2 – 90%, В – 73% Safety: the most common reactions: malaise (16.7%), headache (13.0%). The most common local reaction: pain at the injection site (30%) Immunogenicity: seroconversion (%): А/Н1N1 – 75%; А/Н3N2 – 90%, В – 73%
1997–1998	Здоровые дети Healthy children 7–17 лет 7–17 years old n = 1835	Клиническая безопасность (выборочный анализ крови и мочи), Профилактическая и противозидемическая эффективность: заболеваемость привитых и непривитых в коллективе с иммунной прослойкой 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 control – 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 Hematological parameters and urine biochemistry are normal Isolated cases of low temperature reaction in both groups (influenza and placebo)
1998–1999	Пожилые 60–90 лет, 82% –ХОБЛ*** БСК**** Elderly 60–90 years old, 82% –COPD***, CSD****, n = 99	Реактогенность, иммуногенность Reactogenicity, immunogenicity	Безопасность: отсутствие общих реакций. Местная реакция – боль в месте введения (9.4%). Иммуногенность: кратность нарастания титров к штаммам А/Н1N1, А/Н3N2 и В: 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 А/Н1N1, А/Н3N2 and В: 3-10, 2-6 and 2-21 respectively. Seroprotection: 50-83% Seroprotection: 57-100%
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 А/Н1N1, А/Н3N2 и В соответственно СГТА** : 1:64; 1:40; 1:80. При двукратной вакцинации половинной дозы: сероконверсии: 75%, 57.9%; 61.5% к штаммам А/Н1N1, А/Н3N2 и В, соответственно. СГТА: 1:100; 1:100; 1:80. Выбрана схема вакцинации: двукратно половинной дозы с 3-4-недельным интервалом. Safety: single general and local reactions (1-2%). Immunogenicity: Children 6 months-3 years: with a single full dose vaccination: seroconversions: 41.6%, 28.6%, 80.6% to strain А/Н1N1, А/Н3N2 and В. МТ** : 1:64; 1:40; 1:80. When two-time vaccination of a half dose: seroconversions: 75%, 57.9%; 61.5% to strains А/Н1N1, А/Н3N2 and В, GMT: 1:100; 1:100; 1:80 The selected vaccination: twice half-dose with 3-4-week intervals

Примечание: \*ГА – геммагглютинин; \*\*СГТА – среднее геометрическое титров антител; \*\*\*ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; \*\*\*\*БСК – болезни системы кровообращения  
Note: \*GA – hemagglutinin; \*\*GMAT – 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 Results
<p>Дети 3,5 – 16 лет с аллергическими заболеваниями (*БА, **АД, поллиноз) Children 3.5 – 16 years old with *BA, **AD n = 65 [60]</p>	<p>Безопасность, иммуногенность и влияние вакцин Гриппол и Инфлювак на: - частоту обострений основного заболевания; - частоту случаев ОРВИ The safety, immunogenicity and impact of vaccine Grippol and Influvac on - frequency of exacerbation of the main disease; the incidence of common cold</p>	<p>Безопасность: Отсутствие общих реакций Местные реакции: покраснение и зуд в месте введения (4.4%) Отсутствие негативного влияния на течение базового заболевания Иммуногенность: уровень серопротекций 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</p>
<p>Взрослые пациенты с разными формами туберкулеза, 17–71 год Adult patients with different forms of tuberculosis, 17–71 years old n = 166 [61]</p>	<p>Безопасность Иммуногенность вакцин Гриппол и Флюарикс Safety Immunogenicity of vaccine Grippol and Fluarycs</p>	<p>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: серопротекции: 95,1, 81,9, 94,4 к штаммам А/Н1N1, А/Н3N2 и В соответственно. Сероконверсии: 76,4, 37,5, 55,6 к штаммам А/Н1N1, А/Н3N2 и В соответственно. Кратность прироста: среди исходно серонегативных 6,2–21,4; среди исходно серопозитивных 2,0–3,9. Выводы: обе вакцины сопоставимо безопасны и высоко иммуногенны Safety: General reactions: fever (mostly low grade) – 24%; runny nose and headache – 1.2%. 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</p>
<p>Дети 2–17 лет с сахарным диабетом 1-го типа Children 2–17 years old with type 1 diabetes n = 130 [62]</p>	<p>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</p>	<p>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</p>

Популяция, количество Population, number	Оцениваемые параметры Estimated parameters	Результат Results
<p>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]</p>	<p>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</p>	<p>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</p>
<p>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]</p>	<p>Оценка возможности патологических сдвигов аутоиммунного гомеостаза у вакцинированных (отдельно для каждой вакцины). Оцениваемые параметры: содержание ревматоидного фактора (РФ), аутоантител IgG к тиреоглобулину (анти-ТГ), 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 level of rheumatoid factor (RF), autoantibodies IgG to thyroglobulin (anti-TG), autoantibodies (IgM and IgG) to double-stranded DNA and cardiolipin</p>	<p>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-th 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</p>

Примечание: \*БА – бронхиальная астма, \*\*АД – atopический 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, number	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 общие вакцинальные реакции отмечены у 6,9% вакцинированных (недомогание, субфебрильная температура). Ни у одного привитого не отмечено сильных общих вакцинальных реакций или поствакцинальных осложнений. Местные реакции (болезненность в месте введения в течение 30–60 минут) отмечены у 14,8% привитых Safety Weak 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 гемагглютинаина 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 µg 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 А/Н1N1; А/Н3N2 и В: 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 А/Н1N1; А/Н3N2 и В 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%. Seroconversion rate: Grippol: 97.5%, 78%, 63%, Grippol plus 5 µg: 89.1%, 73.5%, 79.6%; Grippol plus 10 µg: 95.5%, 88%; 90.1% for strains A / H1N1; A / H3N2 and B. The mean fold increase 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 А/Н1N1; А/Н3N2 и В титров: 96%, 87% и 100% соответственно у исходно серонегативных и 100%, 71,4% и 40% соответственно у исходно серопозитивных. Кратность нарастания титров к штаммам А/Н1N1; А/Н3N2 и В: 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 А/Н1N1; А/Н3N2 и В: 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: Seroconversion rate 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. Mean fold increase 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, number	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 reported in 16.6% of vaccinees. The reactions resolved in 3 days on their own. General reactions were reported 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%. Seroconversion rate: 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 штаммам А/Н1N1, А/Н3N2 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 AB titers 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, папулезные 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 адъювант Полиоксидоний, но при этом отличается от вакцины Гриппол® отсутствием консерванта тиомерсала.

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 гемагглютинаина 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 вакцинных 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 серопротекции 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 Гриппол® 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	Заболееваемость 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	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 поствакцинальных реакций и осложнений 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 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 vaccinees. Expressed general or local post-vaccination reactions and complications Vaccination of the drug Grippol® plus reduced the number of complications in patients: complications of influenza and acute respiratory infections were 2.5 times more common in the unvaccinated group
2008–2009 Подольск, Рос- сия 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	Эффективность вакцины, рассчитанная с учетом серологического подтверждения диагноза «грипп», составила 78,7% [72,4–90,9%]. В школах с охватом прививками ≥ 60% учащаяся общая заболеваемость ОРВИ (случаи на 1000 человек) была на 40% ниже, чем в школах с охватом прививками ≥ 60% В школах с охватом ≥ 60% отмечено в 3,4 раза меньшее количество «часто болеющих» детей по сравнению со школами с низкой «иммунной прослойкой» (3,1% и 10,6% детей соответственно, $p < 0,01$ ) 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 «sickly» children was 3.4 times lower in comparison to schools with a low «immune layer» (3.1% and 10.6% of children respectively, $p < 0.01$ )



Сезон, город Season, city	Контингент, число участников Contingent, the number of participants	Заблеваемость 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%	
Витебск, Гродно, Минск, Республика Беларусь Vitebsk, Grodno, Minsk, Republic of Belarus [76]	Школьники 6–17 лет (6 школ) Schoolkids 6–17 years old, (6 schools) n = 5391	39	113	240	557	Эффективность вакцины в отношении гриппа составила 66,2%. У вакцинированных детей достоверно меньше число случаев повторного заболевания и количество осложнений (гайморит, бронхит, пневмония) по сравнению с непривитыми. The effectiveness of the vaccine against influenza was 66.2%. Vaccinated children have a significantly lower number of cases of re-illness and the number of complications (sinusitis, bronchitis, pneumonia) compared with unvaccinated ones
	Взрослые с 18 лет и старше (3 предпри- ятия) Adults from 18 years and older (3 enterprises) n = 6917	15	31	97	187	Эффективность вакцины в отношении гриппа у взрослых составила 50,3%. Во всех 3 городах, риск заболевания (ОР) вакцинированных был достоверно ниже ( $p < 0,05$ ), чем непривитых: ОР [ДИ 95%]: Гродно: 0,63 [0,53 – 0,75]; Витебск: 0,26 [0,15 – 0,43]; Минск: 0,72 [0,60 – 0,86] The effectiveness of the vaccine against influenza in adults was 50.3% In all 3 cities, the risk of disease (RR) for vaccinated persons was reliably lower ( $p < 0.05$ ) than for those unvaccinated: RR [95% CI]: Grodno: 0.63 [0.53–0.75]; Vitebsk: 0.26 [0.15– 0.43]; Minsk: 0.72 [0.60–0.86]
2010–2011 Свердловская область 2010-2011 Sverdlovsk Region [77]	Дошкольники Preschoolers n = 140 758	–	–	115	963	В группе детей, посещающих детские дошкольные учреждения КЭЭ – 88%, ИЭ – 8,3. Охват прививками – 85,7% In the group of children attending preschool institutions epidemiological effectiveness coefficient – 88%, effectiveness index – 8.3. Vaccination coverage – 85.7%
	Школьники 1 –11 классов Schoolkids of 1–11 classes n = 357 460	–	–	141	953	В группе школьников КЭЭ – 85,2%, ИЭ – 6,7. Охват прививками – 88,3% In the group of schoolchildren epidemiological effectiveness coefficient – 85.2%, effectiveness index – 6.7. Vaccination coverage – 88.3%
2010–2011 г. Каменск- Уральский Свердловской области 2010–2011 Kamensk- Uralsky Sverdlovsk Region [78]	Взрослые 2400 человек Adults n = 2400	30	64	145	159	ИЭ – 2,15, КЭЭ – 53,5%. Охват прививками 50%. В основной группе осложнения встречались реже чем в контрольной: в 29,3 и 32,4% случаев соответственно ( $p > 0,05$ ) The effectiveness index – 2.15, the coefficient of efficiency – 53.5%. Vaccination coverage 50%. In the main group, complications were less common than in the control: 29.3 and 32.4% of cases, respectively ( $p > 0.05$ )

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 серопротекции 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, серопротекция – 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, адъювантной 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 адъювантные 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 А/Н1N1, А/Н3N2 и В/Ямагата и В/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 адъювант 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 адъювант в вакцине, эффективно

стимулируя иммунный ответ, не оказывает негативного влияния на организм вакцинируемого. Важно, что физико-химические свойства адъюванта Полиоксидоний® (МНН: Азоксимер бромид) позволяют рассматривать его в качестве универсального адъюванта 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, протей и синегнойной палочки, разработаны вакцины против ВИЧ-инфекции, алерговакцины, проводятся исследования с ветеринарными вакцинами [98,99–102].

## Литература

- Gross C.P., Sepkowitz K.A. The myth of the medical breakthrough: Smallpox, vaccination, and Jenner reconsidered // *Int. J. Infect. Dis.* 1998. N3. P. 54–60.
- Zepp F. Principles of vaccine design—lessons from nature // *Vaccine*. 2010. Vol. 28. Suppl. 3. P. 14–24.
- 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.
- WHO: <http://vaccine-safety-training.org/subunit-vaccines.html>.
- 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.
- Roux É., Yersin M.A. Contribution à l'étude de la diphtérie (2e mémoire) // *Ann. Inst. Pasteur*. 1889. N. 3. P. 273–288.
- Decker W.K., Safdar 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.
- 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.
- Ramon G. Sur la toxine et sur l'anatoxine diphtériques // *Ann. Inst. Pasteur*. 1924. Vol. 38. P. 1–10.
- Glenny A., Pope C., Waddington H., et al. The antigenic value of toxoid precipitated by potassium alum // *J. Pathol. Bacteriol.* 1926. Vol. 29. P. 31–40.
- Glenny A.T., Pope C.G., Waddington H., et al. Immunological notes. XVII–XXIV // *J. Pathol. Bacteriol.* 1929. Vol. 29. P. 31–40.
- Ramon G. Sur l'augmentation anormale de l'antitoxine chez les chevaux producteurs de serum antidiphtérique // *Bull. Soc. Centr. Med. Vet.* 1925. Vol. 101. P. 227–234.
- Freund, J. Some Aspects of Active Immunization // *Annu. Rev. Microbiol.* 1947. Vol. 1. P. 291–308.
- 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.
- Bovier P.A. Epxaxal: A virosomal vaccine to prevent hepatitis A infection // *Expert Rev. Vaccines*. 2008. Vol. 7. P. 1141–1150.
- Bovier P.A., Farinelli T., Loutan L. Interchangeability and tolerability of a virosomal and an aluminum-adsorbed hepatitis A vaccine // *Vaccine*. 2005. 23. 2424–2429.
- 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.
- 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.
- Herzog Ch., Hartmann K., Kunzi Valerie, et al. Eleven years of Inflflex® V – a virosomal adjuvanted influenza vaccine // *Vaccine*. 2009. 27.4381–4387.
- Preis, I., Langer, R.S. A single-step immunization by sustained antigen release // *J Immunol Methods*. 1979. 28 (1–2). 193–197.
- Heller, J. Polymers for controlled parenteral delivery of peptides and proteins // *Adv Drug Deliv Res*. 1993. 10. 163–204.
- Lemaître 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.
- Medzhitov R., Preston-Hurlbert P., Janeway CA Jr. A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity // *Nature*. 1997. 388(6640). 394–397.
- 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.
- Tomai MA, Solem LE, Johnson AG, Ribic 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.
- Martinson F, Tschopp J. NLRs join TLRs as innate sensors of pathogens // *Trends Immunol.* 2005. 26: 447–454.
- Palsson-McDermott EM, O'Neil LA Building an immune system from nine domains // *Biochem. Soc. Trans.* 2007. 35(Pt6): 1437–1444.
- 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.
- 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.
- Sun H.X., Xie Y., Ye Y.P. Advances in saponin-based adjuvants // *Vaccine* 2009. 27(12):1787–1796.
- Gribble 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.
- Maubec E., Pinquier L., Viguiet M., et al. Vaccination-induced cutaneous pseudolymphoma // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005. 52 (4): 623–629.
- Tomljenovic L., Shaw CA. Mechanisms of aluminum adjuvant toxicity and autoimmunity in pediatric populations // *Lupus* (2012) 21, 223–230.
- Некрасов А.В., Пучкова Н.Г., Иванова А.С. и др. Производные поли-1,4-этиленпиперазина, обладающие иммуномодулирующей, противовирусной, антибактериальной активностями. Дата подачи заявки: 06.08.1990. Дата публикации: 10.02.1997 Патент РФ № 2073031.
- 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.
- Некрасов А.В., Пучкова Н.Г. Полиоксидоний: основы синтеза и свойства // *Иммунология*. 2002. Т. 23. № 6. С. 329–333.
- Пинегин Б.В., Ильина Н.И., Латышева Т.В. и др. Полиоксидоний в клинической практике // Под ред. Караулова А.В. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 136 с.
- Петров Р.В., Хаитов Р.М., Норимов А.Ш. и др. Влияние синтетических полиэлектролитов на взаимодействие Т- и В-клеток после иммунизации мышью разного генотипа искусственными антигенами (T,G)–A–L // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1981. Т. 91. № 5. С. 590–592.
- Хаитов Р.М. Итоги и перспективы исследований по созданию искусственных вакцин // *Иммунология*. 1982. № 6. С. 35–40.
- Виноградов И.В., Кабанов В.А., Мустафаев М.И. и др. Комплексы белков с не природными поликатионами: тимус-независимые антигены // *Доклады Академии Наук СССР*. 1982. Т. 263. № 1. С. 228–230.
- Кабанов В.А., Мустафаев М.И., Некрасов А.В. и др. Критическая природа влияния степени полимеризации полиэлектролитов на их иммуностимулирующие свойства // *Доклады Академии Наук СССР*. 1984. Т. 274. № 4. С. 998–1001.
- Норимов А.Ш., Некрасов А.В., Сивук Н.Е. и др. Иммуноадъювантная активность модифицированного сополимера акриловой кислоты и N-винилпирролидона // *Иммунология*. 1983. № 4. С. 43–45.
- 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.
- Петров Р.М., Хаитов Р.В., Некрасов А.В. и др. Искусственные вакцины. В: Семенов Б.Ф. (ред.). Вакцины третьего поколения. М., ВИНТИ МЗ РФ, 1987, С. 56–61.
- 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., Тамаурщикова Н.С., Сеславина Л.С. и др. Создание новых форсифицированных вакцинирующих препаратов для специфической иммунотерапии (СИТ) больных респираторными аллергиями (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. ССХVII(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. ССХVII(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. Групп. Всемирная организация здравоохранения // WHO Influenza (Seasonal). World Health Organization. <https://www.who.int/ru/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. 5. 3–7.
54. Панфилова Л.В., Лусс Л.В., Иванова А.С. и др. Результаты вакцинации лиц пожилого и старческого возраста гриппозной тривалентной 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 иммунофармакологии. 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 иммунофармакологии. 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., Скоричилова Т.В., Воробьева 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. Матвеевич 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.  
<https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/>.
68. Войцеховская Е.М., Вакун В.С., Васильева А.А. и др. Результаты анализа иммуногенности новой вакцины «Гриппол» плюс // Эпидемиология и вакцинопрофилактика, 2009, Т. 44, № 1, С. 40–45.
69. 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.
70. 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.
71. Харит С.М., Ерофеева М.К., Никаноров И.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.
72. Романенко В.В., Осипова И.В., Леонов 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.
73. Ерофеева М.К., Никаноров 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.
74. Ильина Т.Н. Оценка эпидемиологической эффективности гриппозной инактивированной полимер–субъединичной вакцины при иммунизации школьников // Вопросы современной педиатрии. 2009. Т. 8. № 5. С. 48–52.
75. Шмелева Н.П., Шиманович В.П., Сивец Н.В. и др. Оценка профилактической эффективности вакцины Гриппол® плюс при массовой вакцинации организованных взрослых и детских коллективов в Республике Беларусь // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2017. Т. 16. № 5. С. 33–42.
76. 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.
77. 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.
78. Костинов М.П., Черданцев А.П., Сависько 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.
79. Черданцев А.П., Костинов М.П., Кусельман А.И. и др. Вакцинация беременных против гриппа А(H1N1) // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 2011, № 4, С. 46–50.
80. Костинов М.П., Черданцев А.П., Шмитько 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.
81. 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.
82. Костинов М.П., Черданцев А.П. Состояния здоровья грудных детей, рожденных от вакцинированных против гриппа беременных // Педиатрия, 2016. № 1. С. 67–71.
83. Бойцов С.А., Лукьянов 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.
84. Бойцов С.А., Лукьянов 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.
85. Чебыкина А.В., Костинов М.П., Мазаршак О.О. Оценка безопасности и эффективности вакцинации против гриппа пациентов с бронхообструктивным синдромом // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2010. Т. 55. № 6. С. 50–53.
86. Костинов М.П., Чукалин 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.
87. 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.
88. Тарасова А.А., Колбасина Е.В., Лукушкина Е.Ф. и др. Иммуногенность и безопасность тривалентной 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 типа b инфекции и гриппа у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 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., Рулева А.А., Голева 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. Рулева 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. Амурево С. Результаты сравнительного ретроспективного эпидемиологического и клинического исследования реактогенности и заболеваемости у взрослых лиц после применения двух гриппозных вакцин «Гиппол плюс» и «Инфлювак» в республике Казахстан // Вестник КазНМУ, 2017. № 4, 222–228.
96. Костинов М.П., Ахматова Н.К., Хромова Е.А. и др. Влияние адъювантной и неадъювантной 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 вакцин 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., Дерябин П.Н., Каральник Б.В. и др. Влияние полиоксидония на иммуногенную и протективную активность живой чумной вакцины // Иммунология, 2014, № 5, С. 286–290.
101. Бойко В.П., Басова Н.Ю., Староселов М.А. и др. Влияние препарата «Полиоксидоний-ветрастор» на продукцию специфических антител при вакцинации собак против чумы плотоядных // Российский ветеринарный журнал. 2015. № 6. С. 52–54.
102. Кравцов А.Л., Курылина А.Ф., Ключева 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 diphtérie (2e mémoire). *Ann. Inst. Pasteur*. 1889. 3: 273–288.
7. Decker WK, 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'antitoxine 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 antidiphtherique. *Bull. Soc. Centr. Med. Vet.* 1925; 101: 227–234.
13. Freund, J. Some Aspects of Active Immunization. *Ann. 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. Bovie PA, 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 V. et al. Eleven years of Inflflexal® 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. Lemaître 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, Smitnova 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, Ribic 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'Neill 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: 6186–6197.
29. Nuhn L, Hoeckel 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, Viguier 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, Ataullakhanov RI, Ivanova AS, Khaïtov RM, Petrov RV. Derivatives of poly (1,4-Etilenpiperazin, 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, Khaïtov 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 (TG) – A–L). *Bulleten' éksperimental'noi biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 1981; 91 (5): 590–592. (In Russ.)
39. Khaïtov RM. Results and prospects of research of artificial vaccines. *Immunologiya = Immunology*, 1982; 6: 35–40. (In Russ.)
40. Vinogradov IV, Kabanov VA, Mustafaev M I et al. Complexes of proteins with non-natural polycations: templatevalue antigens. *Doklady Akademii Nauk SSSR = Reports. USSR Academy of Sciences*, 1982; 263 (1): 228–230. (In Russ.)
41. Kabanov VA, Mustafaev 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, Khaïtov 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, Khaïtov 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, Khaïtov 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, Khaïtov 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.)

47. Sidorovich IG, Tataurov N, Soslavin HP et al. Create new foreveryoung vaccinoso 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, Serverly VI 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 V. I. 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. Slepshkin 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, Slepshkin 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. Khaitov RM, Nekrasov AV, Gorbunov MA et al. Vaccination of children with influenza. *Vaccination*. 2001; 5 (17): 56–59. (In Russ.)
57. Khaitov 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. *Pediatricheskaya 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: 10.18821/0206–4952–2016–37–5–256–261.
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.
68. <https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/>
69. Voitsekhovskaya EM, Vakin VS, Vasilieva AA et al. The results of the immunogenicity analysis of the new vaccine «Grippol plus». *Èpidemiologiya 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). *Èpidemiologiya i vakcinoprofilaktika–Epidemiology and Vaccinal Prevention*, 2009; 5 (48): 54–60. (In Russ.)
71. Romanenko VV, Ankudinova AV, Averb'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. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni. Aktualnye voprosy – Epidemiology and Infectious Diseases. Topical Issues*. 2012; 5: 75–78. (In Russ.)
72. Kharit SM, Yerofeyeva MK, Nikonorov 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, Lioznov 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. *Èpidemiologiya 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. *Èpidemiologiya 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 Sovremennoj 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. *Èpidemiologiya i vakcinoprofilaktika – Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017; 16 (5): 33–42 (In Russ.) [doi.org/10.31631/2073–3046–2017–16–5–33–42](https://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. *Èpidemiologiya 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. *Aktual'nye voprosy – Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*. 2015; 5: 65–71. (In Russ.)
79. Kostinov MP, Cherdantsev AP, Savisko 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 immunitet – 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. *Pediatrics named after G.N. Speransky (Pediatrics – Zhurnal im. Speredanskogo)*, 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. *Racionalnaã farmakoterapiã 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. *Epidemiologiya 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. Immunogenicity 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 prophylactics vaccines. *Detskii infektsii – 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. *Detskii infektsii – 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. *Èpidemiologià i vakcinoprofilaktika – Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018; 17 (3): 57–62 (In Russ.) DOI: 10.31631/2073–3046–2018–17–3–57–62.
98. Mikhailova NA, Bitkova EE, Khvatov VB et al. Experience in the use of the vaccines «Piopol» for immunization donors volunteers. *Immunologiya – Immunology*. 2006; 27 (2): 80–83. (in Russ.)
99. Lyapina AM, Polyamina TI, Ulyanova OV et al. The use of polyoxidonium to produce specific antibodies to bacterial antigens. *Sovremennyye 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. *Immunologiya – 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. *Immunologiya – Immunology*, 2016; 37 (6): 320–325. (in Russ.)

## Об авторах

- **Александр Викторович Караулов** – 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@imail.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@imail.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.



# Гриппол® плюс

Вакцина для профилактики гриппа у детей в возрасте от 6-ти месяцев и старше



## ГРИПП. ВАКЦИНАЦИЯ С ПЛЮСОМ!

**Гриппол® плюс** – современная противогриппозная тривалентная инактивированная субъединичная адъювантная вакцина

- Содержит высокоочищенные антигены актуальных штаммов вируса гриппа
- Иммуoadъювант Полиоксидоний® позволяет снизить в три раза количество антигенов в составе вакцины
- Соответствует международным требованиям по эффективности, безопасности и качеству
- Не содержит консервантов и антибиотиков
- Выпускается в индивидуальной шприц-дозе с атравматичной иглой
- Производится по мировым стандартам GMP

