

ВЛИЯНИЕ ИММУНОАДЬЮВАНТНОЙ И БЕЗАДЬЮВАНТНЫХ ВАКЦИН ПРОТИВ ГРИППА НА ИММУНОФЕНОТИП ЛИМФОЦИТОВ *IN VITRO*

Е.А. Хромова¹, Н.К. Ахматова¹, М.П. Костинов^{1,2}, С.А. Сходова¹, В.Н. Столпникова¹, А.Е. Власенко³, В.Б. Полищук¹, А.Д. Шмитько¹

¹ ФГБНУ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия

³ Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — Филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, г. Новокузнецк, Россия

Резюме. Вакцинация является наиболее эффективным средством профилактики гриппа и, как следствие, снижения количества и тяжести осложнений. В настоящее время для профилактики гриппа чаще используют инактивированные сплит- и субъединичные вакцины как наиболее безопасные и способствующие образованию защитного уровня штаммоспецифических вируснейтрализующих антител к глобулярному домену белка гемагглютинина и белку нейраминидазе актуальных серотипов вируса гриппа. Известно, что не все инактивированные вакцины являются достаточно эффективными для определенных категорий привитых. Учитывая низкий индекс здоровья населения на современном этапе, возникает необходимость повышения эффективности вакцин, которые должны активировать все звенья иммунной системы. С целью усиления интенсивности синтеза специфических антител к штаммам вируса гриппа стали применяться адьювантные вакцины, которые имеют иные механизмы активации параметров гуморального и клеточного иммунитета в сравнении с безадьювантными вакцинами. Однако в соответствии с требованиями Европейского комитета иммуногенность вакцин против гриппа оценивается только по показателям гуморального иммунитета. Целью данной работы было изучение иммунофенотипа лимфоцитов 27 здоровых доноров под влиянием полимер-субъединичной вакцины (иммуноадьювантной) и безадьювантных сплит- и субъединичной вакцин против гриппа. *Материалы и методы.* Субпопуляционную структуру лимфоцитов периферической крови у здоровых женщин под воздействием вакцин против гриппа исследовали *in vitro* методом проточной цитометрии на приборе FC-500 (Beckman Coulter, США) с использованием моноклональных антител (mAb) к CD3-FITC/CD8-PE, HLA-DR-FITC/CD8-PE, CD3-FITC/CD16/56-PE, CD3-FITC/CD20-PE, CD45-FITC/CD3-PE/CD4-PC5, CD45-FITC/CD3-PE/CD8-PC5, CD45-FITC/CD3-PE/HLA-DR-PC5, CD45FITC/CD3-PE/CD25-ECD/CD4-PC5, CD45-FITC/CD3-PE/CD25ECD/CD4PC5/CD20-PC7, Foxp3-FITC/CD25-ECD/CD4-PC5 (Immunotech, Франция). *Результаты.* Все исследуемые вакцины против гриппа, кроме индукции гуморального иммунного ответа, активируют эффекторы клеточного иммунитета, увеличивая количество NK-клеток (CD16/56), NKT-лимфоцитов (CD3/CD16/56), В-лимфоцитов (CD45/CD20), активированных (CD3/HLA-DR) и цитотоксических (CD8/HLA-DR) Т-лимфоцитов, а также клеток с маркером ранней активации (CD45/CD25). Среди исследован-

Адрес для переписки:

Хромова Екатерина Александровна
105064, Россия, Москва, Малый Казенный пер., 5А,
ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова.
Тел.: 8 (495) 917-41-49.
E-mail: Kate.khromova@mail.ru

Contacts:

Ekaterina A. Khromova
105064, Russian Federation, Moscow, Malyy Kazenny lane, 5A,
I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera.
Phone: +7 (495) 917-41-49.
E-mail: Kate.khromova@mail.ru

Для цитирования:

Хромова Е.А., Ахматова Н.К., Костинов М.П., Сходова С.А., Столпникова В.Н., Власенко А.Е., Полищук В.Б., Шмитько А.Д. Влияние иммуноадьювантной и безадьювантных вакцин против гриппа на иммунофенотип лимфоцитов *in vitro* // Инфекция и иммунитет. 2023. Т. 13, № 3. С. 430–438. doi: 10.15789/2220-7619-TIO-1250

Citation:

Khromova E.A., Akhmatova N.K., Kostinov M.P., Skhodova S.A., Stolpnikova V.N., Vlasenko A.E., Polishchuk V.B., Shmitko A.D. The impact of adjuvanted and non-adjuvanted influenza vaccines on *in vitro* lymphocyte immunophenotype // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2023, vol. 13, no. 3, pp. 430–438. doi: 10.15789/2220-7619-TIO-1250

ных вакцин наибольшим потенциалом в индукции клеточного ответа с включением регуляторных механизмов, предупреждающих гиперактивацию, обладает иммуноадьювантная вакцина, стимулирующая нарастание численности NK (CD16/56), NKT-клеток (CD3/CD16/56), В-лимфоцитов (CD45/CD20), активированных (CD3/HLA-DR) и цитотоксических (CD8/HLA-DR) Т-лимфоцитов, Т-регуляторных клеток (Tregs, CD4/CD25/Foxp3). **Заключение.** Вакцинация против гриппа, кроме формирования специфических антител, оказывает транзиторное, иммуномодулирующее влияние, что наиболее выражено при использовании иммуноадьювантной вакцины. Можно предположить, что при вакцинации лиц с дисфункциями в различных звеньях иммунной системы будет наблюдаться дополнительный профилактический эффект.

Ключевые слова: иммуноадьювантная вакцина, безадьювантная вакцина, вакцины против гриппа, иммунофенотип лимфоцитов, клеточный иммунитет, иммуногенность вакцин.

THE IMPACT OF ADJUVANTED AND NON-ADJUVANTED INFLUENZA VACCINES ON *IN VITRO* LYMPHOCYTE IMMUNOPHENOTYPE

Khromova E.A.^a, Akhmatova N.K.^a, Kostinov M.P.^{a,b}, Skhodova S.A.^a, Stolpnikova V.N.^a, Vlasenko A.E.^c, Polishchuk V.B.^a, Shmitko A.D.^a

^a Scientific Research Institute of Vaccines and Sera named after I.I. Mechnikov, Moscow, Russian Federation

^b First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

^c Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novokuznetsk, Russian Federation

Abstract. Vaccination is the most effective method of influenza prophylaxis resulting in reduced frequency and severity of complications. Currently, for the prevention of influenza, inactivated split and subunit vaccines as the safest and promoting formation of protective level of strain-specific virus neutralizing antibodies are used. It is known that not all inactivated vaccines are effective enough for select human groups. While nowadays the level of public health is low, there is a need to improve the effectiveness of vaccines that should activate all chains of the immune system. In order to enhance intensity of influenza virus strain-specific antibody production, adjuvant vaccines exerting other mechanisms to activate humoral and cellular immunity compared to non-adjuvant vaccines have been used. The aim of the study was to examine lymphocyte immunophenotype in 27 healthy donors treated with polymer-subunit (immunoadjuvant) and non-adjuvanted split and subunit influenza vaccines. **Materials and methods.** Peripheral blood lymphocyte subpopulations were studied *in vitro* by flow cytometer FC-500 Cytomics (Beckman Coulter, USA) using FITC- and PE-labeled monoclonal antibodies (mAbs). **Results.** All examined influenza vaccines activate the effectors of cellular immunity, increasing the number of NK-cells (CD16/56), NKT-lymphocytes (CD3/CD16/56), B-lymphocytes (CD45/CD20), activated (CD3/HLA-DR) and cytotoxic (CD8/HLA-DR) T-lymphocytes, as well as cells bearing early activation marker (CD45/CD25). Among them the immunoadjuvant vaccine showed the greatest potential to induce cellular response eliciting regulatory mechanisms that prevent hyperactivation, stimulating growth of NK (CD16/56), NKT-cells (CD3/CD16/56), B-lymphocytes (CD45/CD20), activated (CD3/HLA-DR) and cytotoxic (CD8/HLA-DR) T-lymphocytes, T-regulatory cells (Tregs, CD4/CD25/Foxp3). **Conclusion.** Vaccination against influenza besides the formation of specific antibodies render a transient, immunomodulating effect that is more noticeable after immunoadjuvant vaccine. It can be assumed that vaccination of people with dysfunctions of the immune system an additional prophylactic effect will be observed.

Key words: immunoadjuvant vaccine, non-adjuvanted vaccine, influenza vaccines, lymphocyte immunophenotype, cellular immunity, vaccine immunogenicity.

Введение

В последнее время для профилактики гриппа чаще используют инактивированные сплит- и субъединичные вакцины как наиболее безопасные и способствующие образованию защитного уровня антител. Есть данные, что не все инактивированные вакцины являются достаточно эффективными для определенных категорий пациентов [3, 4, 5, 14, 15, 26]. Из-за непрерывного антигенного дрейфа вирусов гриппа и появления пандемического гриппа представляет большой интерес изучение вакцин против гриппа, которые вызывают более широкий защитный

иммунитет. В связи с этим на пороге пандемии гриппа (2009–2010 гг.) с целью усиления интенсивности синтеза специфических антител стали применять адьювантные вакцины [1, 6, 7, 8, 10]. Несмотря на то что многие из разработанных вакцин с адьювантами как в России, так за рубежом продолжают оставаться «макетом» для пандемических вакцин, некоторые применяются по настоящее время. Примером может служить полимер-субъединичная вакцина против гриппа с доказанной эпидемиологической эффективностью. Иммуногенность и безопасность данного препарата изучалась среди всех групп риска по инфицированию гриппом, особенно

у беременных, что отражено в многочисленных публикациях [9, 14, 27, 28, 29]. Однако исследований, посвященных изучению механизмов влияния адьювантных вакцин на параметры клеточного звена иммунитета и активацию не только адаптивного, но и врожденного иммунитета у людей, недостаточно [22, 23]. Кроме того, в последние 15–20 лет в России применяется и иной способ усиления эффективности вакцинации, при котором назначается до или после прививки один из иммунокорректоров, в результате чего усиливается синтез специфических антител в короткие сроки, что приводит к значительному снижению частоты респираторных инфекций в поствакцинальный период [13, 16, 17, 20, 21, 24]. Тем не менее, такой способ профилактики применяется индивидуально только для пациентов, имеющих различные отклонения в состоянии здоровья. Иммуностропные препараты, также, как и противовирусные средства, не специфичны в отношении вируса гриппа, в связи с чем вакцинация пока считается безальтернативным методом защиты от инфекции [2, 12].

Важным моментом, который остается открытым для дискуссии, является то, по каким критериям должна оцениваться не только иммуногенность, но и безопасность адьювантных вакцин. В соответствии с требованиями Европейского комитета иммуногенность вакцин против гриппа оценивается по критериям, характеризующим только гуморальный иммунитет [32]. Это не является вполне применимым для вакцин нового типа — адьювантных — с иными механизмами активации адаптивного иммунитета. Возможно, что активация параметров клеточного иммунитета, важная в формировании иммунологической памяти, будет иной, чем при использовании безадьювантных вакцин.

Целью исследования явилось изучение иммунофенотипа лимфоцитов здоровых доноров под влиянием иммуноадьювантной и безадьювантных вакцин против гриппа.

Материалы и методы

Клиническая характеристика пациентов. В одноцентровом, открытом, нерандомизированном исследовании приняли участие 27 здоровых женщин детородного возраста (18–40 лет) без сопутствующей патологии, которые в предыдущем сезоне не были вакцинированы против гриппа и не болели в течение последних 6 месяцев гриппом и гриппоподобными заболеваниями.

Правовая основа исследования. После подписания информированного согласия об участии в исследовании, согласно протоколу исследования, утвержденному на заседании этического комитета ФГБНУ НИИ ВС им. Мечникова

(Москва) в 2015 г., у добровольцев были взяты образцы венозной крови с соблюдением всех правил асептики и антисептики. Исследование проводилось в аккредитованной лаборатории ФГБНУ НИИ ВС им. Мечникова с использованием современных реактивов и оборудования.

Оценка субпопуляционной структуры лимфоцитов. Изменение субпопуляционной структуры лимфоцитов периферической крови у здоровых женщин под воздействием вакцин против гриппа исследовали *in vitro* методом проточной цитометрии на приборе FC-500 (Beckman Coulter, США) с использованием моноклональных антител (mAb) к CD3-FITC/CD8-PE, HLA-DR-FITC/CD8-PE, CD3-FITC/CD16/56-PE, CD3-FITC/CD20-PE, CD45-FITC/CD3-PE/CD4-PC5, CD45-FITC/CD3-PE/CD8-PC5, CD45-FITC/CD3-PE/HLA-DR-PC5, CD45-FITC/CD3-PE/CD25-ECD/CD4-PC5, CD45-FITC/CD3-PE/CD25ECD/CD4PC5/CD20-PC7, Foxp3-FITC/CD25-ECD/CD4-PC5 (Immunotech, Франция).

Мононуклеарные лейкоциты периферической крови (МЛПК) были выделены из цельной крови в градиенте плотности фиколл-урографина (ПанЭко, Россия). 10^6 клеток в 1 мл среды RPMI-1640 с Нерес (ПанЭко, Россия), содержащей 0,1 мг/мл гентамицина сульфата (Sigma, США), глутамин (0,32 мг/мл) и 10% термоактивированной эмбриональной телячьей сыворотки (ПанЭко, Россия), инкубировали с 10 мкл соответствующей вакцины в течение 72 ч.

Жизнеспособность клеток *in vitro* определяли с помощью окрашивания трипановым синим [19].

Клетки каждого пациента инкубировались отдельно с каждой вакциной против гриппа. Контрольный образец инкубировался без присутствия вакцины.

Исследуемые вакцины. Инфлювак — вакцина гриппозная субъединичная инактивированная, Ваксигрип — инактивированная сплит-вакцина для профилактики гриппа. Данные вакцины содержат 2 штамма вируса гриппа А по 15 мкг, один штамм вируса гриппа В — 15 мкг. Гриппол плюс — вакцина гриппозная тривалентная инактивированная полимер-субъединичная. Содержит 2 штамма вируса гриппа А, один штамм вируса гриппа В — по 5 мкг и иммуноадьювант Азоксимера бромид (Полиоксидоний) — 500 мкг. Все вакцины содержали актуальные штаммы вируса гриппа сезонов 2015–2016 и 2016–2017 гг.

Статистическая обработка данных. Для выявления различий процента клеток между экспериментальными группами применялся робастный дисперсионный анализ повторных измерений (программа R, пакет WRS2, функция *gmanova*) с проведением последующих попарных сравнений (программа R, пакет WRS2, функция *gmcsp*), коррекция достигнутого

уровня значимости осуществлялась методом Холма [30]. Коррекция на множественные сравнения (контроль false discovery rate) проводилась методом Беньямини–Хохберга [35]. Описание данных проводилось с помощью медианы и интерквартильного размаха.

Результаты и обсуждение

Перед началом работы была поставлена задача по подбору оптимальной активирующей дозы каждого вакцинного препарата для изучения влияния вакцин на субпопуляционную структуру лимфоцитов в культуре МЛПК. В культуру МЛПК (10^6 кл/мл) вносили вакцины против гриппа в дозе 5, 10, 20 мкл. Вакцины в дозе 5 мкл в недостаточной степени активировали субпопуляции лимфоцитов ($p > 0,05$ по сравнению с контролем). Доза в 10 мкл при добавлении к МЛПК всех исследуемых вакцин стимулировала изменение численности клеток с различными маркерами ($p < 0,05$ по сравнению с контролем). При введении в культуру МЛПК вакцин в дозе 20 мкл изменение субпопуляционной структуры было сопоставимо по сравнению с дозой 10 мкл ($p < 0,05$). Таким образом, была подобрана активирующая доза каждого вакцинного препарата в 10 мкл.

Результаты иммунофенотипирования показали изменение числа Т-лимфоцитов ($CD45^+/CD3^+$), NK ($CD3-CD16/56^+$), NKT ($CD3^+CD16/56^+$) клеток, В-лимфоцитов ($CD45^+/CD20^+$), а также активированных клеток (табл., рис., II обложка).

Выявлены статистически значимые различия ($F = 12,6$, $p < 0,001$, $q = 0,001$) распределения количества Т-лимфоцитов ($CD45^+/CD3^+$) после инкубации в зависимости от типа вакцины. Сравнительная оценка содержания Т-лимфоцитов в группах с вакцинами показала, что статистически значимое снижение численности клеток выявлялось между контролем (79,1%) и субъединичной вакциной (69,6%) ($p = 0,008$), контролем (79,1%) и иммуноадьювантной вакциной (67,1%) ($p = 0,001$), контролем (79,1%) и сплит-вакциной (72,4%) ($p = 0,009$) (табл., рис., II обложка). Следует отметить, что все вакцины приводили к снижению числа Т-лимфоцитов (%) относительно контроля (культура без вакцины), но при этом абсолютное содержание их не менялось, что может свидетельствовать о смещении численности пула клеток за счет увеличения числа других популяций.

Активация эффекторов врожденного звена иммунной системы является ключевым моментом в реализации иммунных реакций противовирусной защиты, в результате чего запускаются триггерные механизмы адаптивного иммунитета, что является кульминационным моментом в борьбе в патогенами.

Анализ также выявил существенную разницу ($F = 89,01$, $p < 0,001$, $q < 0,001$) распределения процента естественных киллеров (NK, $CD3-CD16/56^+$) после инкубации клеток в зависимости от типа вакцины (табл., рис., II обложка). В целом по группам отмечалось повышение содержания численности NK-клеток с 7,2% (контроль) до 13,2% под воздействием субъединичной, до 15,7% — иммуноадьювантной и до 13,0% — сплит вакцин. Выявлены статистически значимые различия между контролем (7,2%) и субъединичной вакциной (13,2%) ($p < 0,001$), контролем (7,2%) и иммуноадьювантной вакциной (15,7%) ($p < 0,001$), контролем (7,2%) и сплит-вакциной (13%) ($p < 0,001$), субъединичной (13,2%) и иммуноадьювантной (15,7%) вакцинами ($p = 0,013$), иммуноадьювантной (15,7%) и сплит-вакциной (13%) ($p = 0,002$). Субъединичная вакцина и сплит-вакцина статистически значимо не различаются ($p = 0,94$). То есть во всех культурах отмечалось повышение численности NK-клеток при культивировании их с вакцинами против гриппа. NK-клетки являются важным компонентом врожденного иммунитета при гриппе, функцией которых является лизис инфицированных вирусами клеток и регуляция врожденного и адаптивного иммунного ответа [36].

При взаимодействии с мононуклеарами периферической крови человека Азоксимера бромид, входящий в состав полимер-субъединичной вакцины, существенно повышает функциональную активность NK-клеток, их цитотоксичность по отношению к клеткам-мишеням. В исследованиях Ивановой А.С. и соавт. было показано, что функциональная активность NK-клеток увеличивалась под воздействием Азоксимера бромида практически у всех исследованных доноров, причем повышающий эффект особенно выражен у индивидуумов, у которых активность NK-клеток находилась на нижней границе нормы или была понижена [11].

В отношении содержания NKT-клеток (естественные киллерные Т-лимфоциты, $CD3^+CD16/56^+$) наблюдались следующие особенности. Выявлены статистически значимые различия ($F = 57,52$, $p < 0,001$, $q < 0,001$) распределения NKT-клеток после инкубации в зависимости от типа вакцины: между контролем (1,6%) и субъединичной вакциной (3,6%) ($p = 0,006$), контролем (1,6%) и иммуноадьювантной вакциной (7,5%) ($p < 0,001$), контролем (1,6%) и сплит-вакциной (5%) ($p < 0,001$), субъединичной (3,6%) и иммуноадьювантной (7,5%) вакцинами ($p < 0,001$), субъединичной (3,6%) и сплит- (5%) вакцинами ($p = 0,007$), иммуноадьювантной (7,5%) и сплит (5%) вакцинами ($p = 0,006$). Таким образом, субъединичная вакцина повышала численность NKT-клеток в 2,2 раза,

Таблица. Субпопуляционная структура лимфоцитов периферической крови добровольцев при инкубации клеток с вакцинами против гриппа
 Table. Distribution pattern of peripheral blood lymphocyte subpopulations incubated with influenza vaccines

Субпопуляции лимфоцитов Lymphocyte subpopulations	N	Содержание клеток в группах сравнения, % Me (LQ-UQ) % in comparison groups — Me (LQ-UQ)					Frb	p	q
		Контроль Control (without vaccine)	Субъединичная Subunit	Иммуноаdjувантная Immunoadjuvanted	Сплит Split-product				
Т-лимфоциты (CD45/CD3⁺) T lymphocytes (CD45/CD3 ⁺)	20	79,1 (71,9–83,1)	69,6 (63,2–78,8)	67,1 (65,0–70,3)	72,4 (65,6–77,4)	12,6	< 0,001	0,001	
Т-хелперы (CD45/CD3/CD4⁺) Helper T cells (CD45/CD3/CD4 ⁺)	21	43,5 (41–49,8)	37,5 (32,7–43,8)	40,2 (31,8–46,5)	41,9 (35,6–47,7)	2,50	0,071	0,107	
Цитотоксические Т-лимфоциты, CTL (CD45/CD3/CD8⁺) Cytotoxic T lymphocytes, CTL (CD45/CD3/CD8 ⁺)	21	23,5 (17,3–24,7)	21,2 (17,4–23,6)	22,5 (16,9–26,9)	21,5 (18,4–25,8)	0,64	0,533	0,601	
Естественные киллеры, НК-клетки (CD16/56⁺) Natural killer cells, NK cells (CD16/56 ⁺)	24	7,2 (6,4–8,2)	13,2 (11,15–14,85)	15,7 (14,2–17,2)	13 (11,7–14,4)	89,01	< 0,001	< 0,001	
Естественные киллерные Т-лимфоциты, НКТ (CD3/CD16/56⁺) Natural killer T cells, NKT (CD3/CD16/56 ⁺)	24	1,6 (1,3–2,25)	3,6 (2,77–5,82)	7,5 (6,67–8,22)	5 (4,62–6,75)	57,52	< 0,001	0,00001	
В-клетки (CD45/CD20⁺) B lymphocytes (CD45/CD20 ⁺)	24	8,2 (7,5–9,9)	16,36 (15,47–17,7)	20,5 (18,2–21,4)	14,1 (11,9–15,8)	96,9	< 0,001	< 0,001	
Активированные цитотоксические Т-лимфоциты, CTL (CD8/HLA-DR⁺) Activated cytotoxic T lymphocytes, CTL(CD8/HLA-DR ⁺)	20	0,4 (0,27–0,5)	0,7 (0,3–1,2)	1,6 (1,2–2,4)	1,35 (0,48–1,97)	13,36	< 0,001	< 0,001	
Активированные Т-лимфоциты (CD3/HLA-DR⁺) Activated T lymphocytes (CD3/HLA-DR ⁺)	12	1,05 (0,65–1,65)	2,7 (1,87–3,37)	4,95 (3,77–7,1)	2,6 (1,9–3,57)	8,92	< 0,001	0,002	
Актив. лимфоциты (CD45/CD25⁺) Activated lymphocytes (CD45/CD25 ⁺)	16	1,45 (1–1,77)	3,7 (2,6–4,85)	4,15 (3,2–9,0)	4,15 (3,07–5,27)	12,94	< 0,001	0,001	
Т-регуляторные клетки, Tregs (CD4/CD25/Foxp3⁺) Regulatory T cells, Tregs (CD4/CD25/Foxp3 ⁺)	13	2,7 (1,7–2,9)	3,5 (3,2–4,9)	3,7 (3,2–5,5)	4,2 (2,2–4,5)	4,27	0,017	0,032	
ИРИ (CD4/CD8) IRI (CD4/CD8)	20	1,82 (1,5–3,27)	1,85 (1,45–2,325)	1,85 (1,4–2,5)	1,65 (1,475–2,525)	1,26	0,300	0,389	

Примечание. Me — медиана значений, LQ-UQ — нижний и верхний квартили, Frb — значение критерия Фишера, полученное в результате робастного дисперсионного анализа повторных измерений.
 p — достигнутый уровень статистической значимости, q — скорректированный на множественный сравнения уровень статистической значимости, проводился методом Беньямини-Хохберга. N — объем выборки.
 Note. Me — median of values, LQ-UQ — lower and upper quartiles. Frb — Fisher criterion analysis of repeated measurements. p — achieved level of statistical significance. q — corrected for multiple comparisons of statistical significance, carried out by the Benjamini-Hochberg method. N — sample size.

иммуноадьювантная — в 4,6 раза, а сплит-вакцина — в 3,1 раза по сравнению с контролем (табл., рис., II обложка). НКТ-клетки, являясь фенотипически неоднородной популяцией клеток, дублируют функции НК-клеток и служат связующим звеном между врожденным и приобретенным иммунитетом [31, 35, 37].

Нами также были выявлены статистически значимые различия ($F = 96,9$, $p < 0,001$, $q < 0,001$) распределения содержания В-лимфоцитов в культуре МЛПК ($CD45/CD20^+$) после инкубации в зависимости от типа вакцины: между контролем (8,2%) и субъединичной вакциной (16,3%) ($p < 0,001$) (повышение в 2 раза); контролем (8,2%) и иммуноадьювантной вакциной (20,5%) ($p < 0,001$) (повышение в 2,5 раза); контролем (8,2%) и сплит-вакциной (14,1%) ($p = 0,001$) (повышение в 1,7 раз); субъединичной (16,3%) и иммуноадьювантной (20,5%) вакцинами ($p = 0,001$) (повышение в 1,2 раза), субъединичной (16,3%) и сплит-вакцинами (14,1%) ($p = 0,003$) (повышение в 1,1 раз), иммуноадьювантной (20,5%) и сплит (14,1%) вакцинами ($p < 0,001$) (повышение в 1,4 раз). Таким образом, активность иммуноадьювантной вакцины была самой высокой (табл., рис., II обложка). В-клетки относятся к ключевым эффекторам адаптивного иммунитета при гриппе, так как вырабатывают вируснейтрализующие антитела к гемагглютинину (в основном на его глобулярный домен), и препятствующие его контакту с клеточными рецепторами. Кроме того, благодаря Fc-фрагменту они способствуют фагоцитозу вириона и стимуляции антителозависимой клеточной цитотоксичности [39].

Исследования также выявили статистически значимые различия ($F = 13,36$, $p < 0,001$, $q < 0,001$) в распределении субпопуляций активированных цитотоксических Т-клеток ($CD8/HLA-DR^+$) после инкубации с вакцинами против гриппа в зависимости от их типа, была отмечена более высокая активность иммуноадьювантной и сплит-вакцин в отношении стимуляции численности данного типа клеток (табл., рис., II обложка). Выявлены существенные различия между контролем (0,4%) и иммуноадьювантной вакциной (1,6%) ($p < 0,001$), контролем (0,4%) и сплит-вакциной (1,3%) ($p = 0,050$), субъединичной (0,7%) и иммуноадьювантной (1,6%) вакцинами ($p = 0,002$), субъединичной (0,7%) и сплит (1,3) вакцинами ($p = 0,046$). Известно, что функции цитотоксических Т-лимфоцитов заключаются в распознавании и уничтожении клеток, зараженных вирусом гриппа. Специфические цитотоксические лимфоциты не могут предотвратить первичного инфицирования клеток вирусом, но они могут ограничить репродукцию вируса и ускорить процесс его элиминирования из организма [38].

$CD8^+$ Т-клетки способны обеспечивать гетеросубтипический иммунный ответ в отсутствие антител благодаря своей способности распознавать высококонсервативные эпитопы белков вируса гриппа, таких как NP, M1, PB1 [34].

Тип вакцины также оказывал существенное влияние на содержание популяции Т-лимфоцитов с маркером поздней активации ($CD3/HLA-DR^+$) ($F = 8,92$, $p < 0,001$, $q = 0,002$) (табл., рис., II обложка). Были выявлены статистически значимые различия между контрольной группой клеток (1%) и субъединичной вакциной (2,7%) ($p = 0,044$), контролем (1%) и иммуноадьювантной вакциной (4,9%) ($p = 0,006$), контролем (1%) и сплит-вакциной (2,6%) ($p = 0,010$), субъединичной (2,7%) и иммуноадьювантной (4,9%) вакцинами ($p = 0,015$), иммуноадьювантной (4,9%) и сплит (2,6%) вакцинами ($p = 0,044$). Известно, что HLA-DR является маркером не только поздней, но и длительной активации клеток, то есть HLA-DR-позитивные лимфоциты отражают активационное состояние клеток. Согласно современным представлениям, система HLA, обеспечивая регуляцию иммунного ответа, осуществляет такие важные функции, как взаимодействие иммунокомпетентных клеток организма, распознавание своих и чужеродных клеток, запуск и реализацию иммунного ответа [25].

В отношении клеток с маркером ранней активации ($CD45/CD25^+$) нами было отмечено статистически значимое повышение их численности ($F = 12,94$, $p < 0,001$, $q = 0,001$) в зависимости от типа вакцин (табл., рис., II обложка). Все исследуемые вакцины увеличивали количество клеток с маркером ранней активации. При этом выявлены статистически значимые различия между контролем (1,4%) и субъединичной вакциной (3,7%) ($p = 0,007$), контролем (1,45%) и иммуноадьювантной вакциной (4,1%) ($p = 0,049$), контролем (1,4%) и сплит-вакциной (4,1%) ($p = 0,003$). Между собой экспериментальные группы статистически значимо также не различались. Экспрессия молекулы CD25 отражает способность клеток (лимфоцитов) к пролиферации и дифференцировке [33].

Исследования также определили статистически значимые различия ($F = 4,27$, $p = 0,017$, $q = 0,032$) в содержании Т-регуляторных клеток с фенотипом $CD4/CD25/Foxp3^+$ после инкубации МЛПК в зависимости от типа вакцины (табл., рис., II обложка): иммуноадьювантная вакцина значимо повышала численность Tregs (3,7%) в культуре МЛПК по сравнению с контролем (2,7%) (повышение в 1,4 раза) ($p = 0,005$). Остальные вакцины не оказывали существенного влияния на эти клетки. Иммунорегуляторная функция nTreg реализуется как посредством секреции цитокинов, таких как TGF- β и IL-10, так

и контактного взаимодействия с эффекторными Т-лимфоцитами и антигенпрезентирующими клетками [12, 18]. Известно, что функция регуляторных Т-клеток заключается в предотвращении чрезмерного воспаления и в обеспечении иммунологического гомеостаза. Однако эти клетки могут также участвовать в разрешении инфекций или в иммунных реакциях после вакцинации. Нарастание численности Tregs можно объяснить иммунорегулирующим влиянием вакцины, содержащей адьювант.

Заключение

Резюмируя вышеизложенное, можно сделать вывод, что субъединичная, полимер-субъединичная и сплит-вакцины против гриппа, помимо индукции гуморального иммунитета также оказывают активирующее влияние на эффекторы клеточного иммунитета. Иммуноадьювантная

вакцина обладает большим потенциалом в стимуляции численности NK (CD16/56), NKT-клеток (CD3/CD16/56), В-клеток (CD45/CD20), активированных (CD3/HLA-DR) и цитотоксических (CD8/HLA-DR) Т-лимфоцитов, Tregs (CD4/CD25/Foxp3) по сравнению с исследованными вакцинами. То есть под ее воздействием происходит более значимая стимуляция клеточного иммунитета с включением регуляторных механизмов, предупреждающих ее гиперактивацию. Можно предположить, что вакцинация против гриппа, кроме формирования специфических АТ, может оказать транзитное иммуномодулирующее влияние, что положительно отражается на состоянии лиц с дисфункциями в различных звеньях иммунной системы. Как показывают длительные практические наблюдения, среди привитой когорты снижается не только заболеваемость гриппом, но и другими респираторными заболеваниями.

Список литературы/References

1. Авдеева Ж.И., Алпатова Н.А., Бондарев В.П., Волкова Р.А., Лонская Н.И., Лебединская Е.В., Медуницын Н.В., Миронов А.Н., Озеретковский Н.А., Солдатов А.А., Шевцов В.А. Вакцины с адьювантами. Доклинические исследования // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2015. № 1 (53). С. 15–20. [Avdeeva Zh.I., Alpatova N.A., Bondarev V.P., Volkova R.A., Lonskaya N.I., Lebedinskaya E.V., Medunitsyn N.V., Mironov A.N., Ozeretskovsky N.A., Soldatov A.A., Shevtsov V.A. Vaccines with adjuvants. Preclinical studies. Biopreparaty. *Profilaktika, diagnostika, lechenie = Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment, 2015, no. 1 (53), pp. 15–20. (In Russ.)*]
2. Аверьянов А.В., Бабкин А.П., Барт Б.Я., Волчецкий А.Л., Минина Е.С., Козырев О.А., Костинов М.П., Петров Д.В., Селькова Е.П., Путиловский М.А., Нечаев В.Б., Эпштейн О.И., Андрианова Е.Н. Эргоферон и Осельтамивир в лечении гриппа — результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования // Антибиотики и химиотерапия. 2012. Т. 57, № 7–8. С. 23–30. [Averyanov A.V., Babkin A.P., Bart B.Ya., Volchetsky A.L., Minin E.S., Kozurev O.A., Kostinov M.P., Petrov D.V., Selkova E.P., Putilovsky M.A., Nechaev V.B., Epstein O.I., Andrianova E.N. Ergoferon and oseltamivir in the fight against influenza — the results of a multicenter comparative randomized clinical trial. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy, 2012, vol. 57, no. 7–8, pp. 23–30. (In Russ.)*]
3. Аллергология и иммунология: национальное руководство. Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 656 с. [Allergology and immunology: national manual. Eds. R.M. Khaitov, N.I. Ilyina. *Moscow: GEOTAR-Media, 2014. 656 p. (In Russ.)*]
4. Вакцинация взрослых с бронхолегочной патологией. Руководство для врачей. Под ред. М.П. Костинова. М.: Арт-студия «Созвездие», 2013. 109 с. [Vaccination of adults with bronchopulmonary pathology. Guide for doctors. Ed. M.P. Kostinov. *Moscow: Art Studio "Constellation", 2013. 109 p. (In Russ.)*]
5. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья. 4-е изд. Под ред. М.П. Костинова. М.: 4Мпресс, 2013. 432 с. [Vaccination of children with impaired health. 4th ed. Ed. M.P. Kostinov. *Moscow: 4Mpress, 2013. 432 p. (In Russ.)*]
6. Вакцины и вакцинация: национальное руководство. Краткое издание / Под ред. В.В. Зверева, Р.М. Хаитова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 640 с. [Vaccines and vaccination: national leadership. Concise edition. Ed. by V.V. Zverev, R.M. Khaitov. *Moscow: GEOTAR-Media, 2014. 640 p. (In Russ.)*]
7. Есмагамбетов И.Б., Алексеева С.В., Саядян Х.С., Шмаров М.М. Современные подходы к созданию универсальной вакцины против вируса гриппа // Инфекция и иммунитет. 2016. Т. 6, № 2. С. 117–132. [Esmagambetov I.B., Alekseeva S.V., Sayadyan K.S., Shmarov M.M. Current approaches to universal vaccine against influenza virus. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity, 2016, vol. 6, no. 2, pp. 117–132. (In Russ.)*] doi: 10.15789/2220-7619-2016-2-117-132
8. Зверев В.В., Костинов М.П., Михайлова Н.А., Жирова С.Н., Миронов А.Н., Теркачева О.А., Романова А.А., Черданцев А.П. Иммуногенность вакцины гриппозной инактивированной субъединичной адсорбированной моновалентной, штамм А/California/7/2009/(H1N1) // Вопросы вирусологии. 2011. № 56 (3). С. 20–23. [Zverev V.V., Kostinov M.P., Mikhailova N.A., Zhironova S.N., Mironov A.N., Terkacheva O.A., Romanova A.A., Cherdantsev A.P. Immunogenicity of inactivated subunit adsorbed monovalent vaccine against influenza A/CALIFORNIA/7/2009 (H1N1) strain. *Voprosy virusologii = Problems of Virology, 2011, no. 56 (3), pp. 20–23. (In Russ.)*]
9. Зверев В.В., Костинов М.П., Черданцев А.П., Кусельман А.И., Киселев О.И., Ерофеева М.К., Краснополянский В.И., Новикова С.В., Серова О.Ф., Брико Н.И., Чучалин А.Г. Вакцинация беременных против гриппа: федеральные клинические рекомендации. Н. Новгород: Ремедиум Приволжье, 2015. 42 с. [Zverev V.V., Kostinov M.P., Cherdantsev A.P., Kuselman A.I., Kiselev O.I., Erofeeva M.K., Krasnopolskiy V.I., Novikov S.V., Serova O.F., Briko N.I., Chuchalin A.G. Vaktinsatsiya beremennykh protiv grippa: federal'nye klinicheskie rekomendatsii [Vaccination of pregnant women against influenza: federal guidelines]. *N. Novgorod: Remedium Privolzhje, 2015, 42 p. (In Russ.)*]
10. Зверев В.В., Миронов А.Н., Костинов М.П., Михайлова Н.А., Жирова С.Н., Теркачева О.А., Дылдина Н.В., Романова А.А., Бушменков Д.С., Цаан А.А. Результаты клинических исследований безопасности и реактогенности

- гриппозной вакцины (штамм А(Н1N1)/California/7,2009) Пандефлю // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2010. № 4 (53). С. 86–90. [Zverev V.V., Mironov A.M., Kostinov M.P., Mikhailova N.A., Zhironova S.N., Terkhacheva O.A., Dyldina N.V., Romanova A.A., Bushmenkov D.S., Tsaan A.A. Results of clinical studies of vaccine safety and reactogenicity of an inactivated influenza subunit adsorbed monovalent (strain A(H1N1)/California/7/2009) Pandeflyu. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*, 2010, no. 4 (53), pp. 86–90. (In Russ.)]
11. Иванова А.С., Пучкова Н.Г., Некрасов А.В., Гурковская Я.И., Апрытина В.А., Пашенков М.В., Дагиль Ю.А., Мастернак Т.Б., Пинегин Б.В., Абрамова М.А. Механизмы адьювантных эффектов полиоксидония // Иммунология гемопоеза. 2015. Т. 13, № 2. С. 30–92. [Ivanova A.S., Puchkova N.G., Nekrasov A.V., Gurkovskaya Ya.I., Apryatina V.A., Pashchenkov M.V., Dagil' Yu.A., Masternak T.B., Pinegin B.V., Abramova M.A. Polyoxidonium adjuvant effect mechanisms. *Immunologiya gemopoeza = Haematopoiesis Immunology*, 2015, vol. 13, no. 2, pp. 30–92. (In Russ.)]
 12. Казимирко Н.К., Акимова Е.Е., Завацкий В.Ю., Поляков А.С., Татаренко Д.П. Иммунология физиологической беременности // Молодой ученый. 2014. Т. 3, № 6. С. 132–137. Kazimirko N.K., Akimova E.E., Zavatsky V.Yu., Polyakov A.S., Tatarenko D.P. Immunology of physiological pregnancy. *Molodoi uchenyi = Young Scientist*, 2014, vol. 3, no. 6, pp. 132–137. (In Russ.)]
 13. Костинов М.П. Иммунокоррекция вакцинального процесса у лиц с нарушенным состоянием здоровья. М.: Медицина для всех, 2006. 172 с. [Kostinov M.P. Immunocorrection of the vaccination process in persons with disabilities. *Moscow: Medicina dlja vseh*, 2006. 172 p. (In Russ.)]
 14. Костинов М.П., Ерофеева М.К., Харит С.М. Эффективность и безопасность вакцинопрофилактики гриппа у разных контингентов // Terra Medica. 2011. № 2 (65). С. 7–12. [Kostinov M.P., Erofeeva M.K., Kharit S.M. Efficacy and safety of influenza vaccination of different contingents. *Terra Medica*, 2011, no. 2, pp. 7–11. (In Russ.)]
 15. Костинов М.П., Зверев В.В. Вакцинация против гепатита В, гриппа и краснухи взрослых пациентов с хроническими заболеваниями. М.: МДВ, 2009. 196 с. [Kostinov M.P., Zverev V.V. Vaccination against hepatitis B, influenza and rubella adult patients with chronic diseases. *Moscow: MDV*, 2009. 196 p. (In Russ.)]
 16. Костинов М.П., Кулакова Н.А. Иммуномодуляции при вакцинации больных ХОБЛ. Saarbrücken: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2018. 100 с. [Kostinov M.P., Kulakova N.A. Immunomodulation in vaccination of COPD patients. *Saarbrücken: LAP LAMBERT Academic Publishing*, 2018. 100 c. (In Russ.)]
 17. Костинов М.П., Соловьева И.Л. Иммуномодуляторы и вакцинация. М.: 4Мпресс, 2013. 272 с. [Kostinov M.P., Soloviev I.L. Immunomodulators and vaccination. *Moscow: 4mpress*, 2013. 272 p. (In Russ.)]
 18. Костинов М.П., Хромова Е.А., Сависько А.А., Костинова А.М. Функциональные особенности иммунной системы при физиологическом течении беременности и их взаимосвязь с вакцинацией против гриппа // Consilium Medicum. 2016. Т. 18, № 6. С. 59–62. [Kostinov M.P., Khromova E.A., Savisko A.A., Kostinova A.M. Features of the immune system functioning during physiological pregnancy and their relationship with vaccination against influenza. *Consilium Medicum*, 2016, vol. 18, no. 6, pp. 59–62. (In Russ.)]
 19. Митрошина Е.В., Мищенко Т.А., Ведунова М.В. Определение жизнеспособности клеточных культур: учебн.-метод. пособие для студентов. Нижний Новгород, 2015. 21 с. [Mitroshina E.V., Mishchenko T.A., Vedunova M.V. Detection of the sensitivity of cell cultures: educational and methodical manual. *Nizhny Novgorod*, 2015. 21 p. (In Russ.)]
 20. Руководство по вакцинации и иммунотерапии при ЛОР-патологии. Под ред. М.П. Костинова, И.И. Абабия. М.: Группа МДВ, 2019. 448 с. [Guidelines for vaccination and immunotherapy for ENT-pathology. Eds. Kostinov M.P., Ababiy I.I. *Moscow: MDV Grup*, 2019. 448 p. (In Russ.)]
 21. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. 1-е изд. Под ред. М.П. Костинова, А.Г. Чучалина. М.: ООО «АТМО», 2016. 128 с. [Guidelines to clinical immunology in respiratory medicine. 1st ed. Eds. Kostinov M.P., Chuchalin A.G. *Moscow: ATMO*, 2016. 128 p. (In Russ.)]
 22. Соколова Т.М., Шувалов А.Н., Полосков В.В., Шаповал И.М., Костинов М.П. Вакцины «Гриппол», «Ваксигрип» и «Инфлювак» — индукторы генов факторов врожденного и адаптивного иммунитета в клетках крови человека // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2014. № 5. С. 37–43. [Sokolova T.M., Shuvalov A.N., Poloskov V.V., Shapoval I.M., Kostinov M.P. Vaccines “Grippol”, “Vaxigrip” and “Influvac” — gene inductors of factors of innate and adaptive immunity in human blood cells. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2014, no. 5, pp. 37–43. (In Russ.)]
 23. Соколова Т.М., Шувалов А.Н., Полосков В.В., Шаповал И.М., Костинов М.П. Стимуляция экспрессии генов сигнальных рецепторов и индукция синтеза цитокинов в клетках крови человека при действии препарата «Рибонуклеат Натрия» и его комбинаций с гриппозными вакцинами in vitro // Молекулярная медицина. 2015. № 1. С. 12–17. [Sokolova T.M., Shuvalov A.N., Poloskov V.V., Shapoval I.M., Kostinov M.P. Simulation of signaling receptors gene expression and induction of synthesis of cytokines in human blood cells by drug Ribonucleat sodium and its combination with inactivated influenza vaccines. *Molekulyarnaya meditsina = Molecular Medicine*, 2015, no. 1, pp. 12–17. (In Russ.)]
 24. Соловьева И.Л., Костинов М.П., Кусельман А.И. Особенности вакцинации детей с измененным преморбидным фоном против гепатита В, кори, эпидемического паротита. Ульяновск: УлГУ, 2006. 296 с. [Solovieva I.L., Kostinov M.P., Kuselman A.I. Features of vaccination of children with changed premorbid background against hepatitis B, measles, mumps. *Ulyanovsk: UISTU*, 2006. 296 p. (In Russ.)]
 25. Хаитов Р.М. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 716 с. [Khaïtov R.M. Immunology. *Moscow: GEOTAR-Media*, 2016. 716 p. (In Russ.)]
 26. Чебыкина А.В., Костинов М.П. Поствакцинальный иммунитет против гриппа у пациентов с хронической бронхолегочной патологией // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2011. № 4. С. 76–80. [Chebykina A.V., Kostinov M.P. Postvaccination immunity against influenza in patients with chronic broncho-pulmonary pathology. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2011, no. 4, pp. 76–80. (In Russ.)]
 27. Черданцев А.П., Костинов М.П., Кусельман А.И. Вакцинация беременных против гриппа и других инфекционных заболеваний. Руководство для врачей. М.: Группа МДВ, 2018. 143 с. [Cherdantsev A.P., Kostinov M.P., Kuselman A.I. Vaccination of pregnant women against influenza and other infectious diseases. A guide for physicians. *Moscow: MDV Group*, 2018. 143 p. (In Russ.)]

28. Черданцев А.П., Костинов М.П., Кусельман А.И., Дагиль Ю.А., Сависько А.А. Поствакцинальный иммунитет к вирусу гриппа А/California/2009(H1N1)v у иммунизированных беременных // Медицинская иммунология. 2012. Т. 14, № 6. С. 527–532. [Cherdantsev A.P., Kostinov M.P., Kuselman A.I., Dagil Y.A., Savis'ko A.A. Vaccine-challenged immune resistance toward virus A/California/2009(H1N1)v in immunized pregnant women. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2012, vol. 14, no. 6, pp. 527–532. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2012-6-527-532
29. Черданцев А.П., Костинов М.П., Кусельман А.И., Лютая З.А., Кутбудинова М.Х. Анализ анте- и постнатального развития детей на фоне вакцинации беременных против гриппа // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2013. Т. 58, № 2. С. 30–34. [Cherdantsev A.P., Kostinov M.P., Kuselman A.I., Lyutaya Z.A., Kutbitdinov M.H. Analysis of anteand postnatal fetal development after influenza vaccination of pregnant women. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*, 2013, vol. 58, no. 2, pp. 30–34. (In Russ.)]
30. Cole S.L., Ho L.P. Contribution of innate immune cells to pathogenesis of severe influenza virus infection. *Clin. Sci. (Lond.)*, 2017, vol. 1, no. 131 (4), pp. 269–283. doi: 10.1042/CS20160484
31. Constantinides M.G., Bendelac A. Transcriptional regulation of the NKT cell lineage. *Transcriptional. Curr. Opin. Immunol.*, 2013, vol. 25, pp. 161–167. doi: 10.1016/j.coi.2013.01.003
32. СРМР: Note for guidelines on harmonization of requirements for influenza vaccines. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/note-guidance-harmonisation-requirements-influenza-vaccines_en.pdf (01.07.2019)
33. Graca L., Cobbold S.P. Identification of regulatory T cells in tolerated allografts. *J. Exp. Med.*, 2002, vol. 195, no. 12, pp. 1641–1646. doi: 10.1084/jem.20012097
34. Grant E., Wu C., Chan K.F., Eckle S., Bharadwaj M., Zou Q.M., Kedzierska K., Chen W. Nucleoprotein of influenza A virus is a major target of immunodominant CD8⁺ T-cell responses. *Immunol. Cell. Biol.*, 2013, vol. 91, no. 2, pp. 184–194. doi: 10.1038/icb.2012.78
35. McDonald J.H. Handbook of biological statistics. Baltimore. Maryland: Sparky House Publishing, 2nd ed., 2009. 313 p.
36. Moser M. Natural killer cells. In: Fundamental immunology. Ed. W. Paul. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008, pp. 395–430.
37. Slauenwhite D., Johnston B. Regulation of NKT Cell Localization in Homeostasis and Infection. *Front. Immunol.*, 2015, vol. 6: 255. doi: 10.3389/fimmu.2015.00255
38. Sridhar S., Begom S., Bermingham A., Hoschler K., Adamson W., Carman W., Bean T., Barclay W., Deeks J.J., Lalvani A. Cellular immune correlates of protection against symptomatic pandemic influenza. *Nat. Med.*, 2013, vol. 19, no. 10, pp. 1305–1312. doi: 10.1038/nm.3350
39. Xiang K., Ying G., Yan Z., Shanshan Y., Lei Z., Hongjun L., Maosheng S. Progress on adenovirus-vectored universal influenza vaccines. *Hum. Vaccin. Immunother.*, 2015, vol. 11, no. 5, pp. 1209–1222. doi: 10.1080/21645515.2015.1016674

Авторы:

Хромова Е.А., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия;
Ахматова Н.К., д.м.н., научный консультант лаборатории механизмов регуляции иммунитета ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия;
Костинов М.П., член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, зав. лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия; зав. кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации ИПО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия;
Сходова С.А., к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов регуляции иммунитета ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия;
Столпникова В.Н., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории механизмов регуляции иммунитета ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия;
Власенко А.Е., к.т.н., преподаватель кафедры медицинской кибернетики и информатики Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей — Филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, г. Новокузнецк, Россия;
Полищук В.Б., к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия;
Шмитко А.Д., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия.

Authors:

Khromova E.A., PhD (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Vaccine Prophylaxis and Immunotherapy, Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation;
Akhmatova N.K., DSc (Medicine), Scientific Adviser, Laboratory of Immunity Regulation Mechanisms, Mechnikov Scientific Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation;
Kostinov M.P., RAS Corresponding Member, DSc (Medicine), Professor, Head of the Laboratory of Vaccine Prophylaxis and Immunotherapy, Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation; Head of the Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation;
Skhodova S.A., PhD (Medicine), Leading Researcher, Laboratory of Mechanisms of Immunity Regulation, Mechnikov Scientific Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation;
Stolpnikova V.N., PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Mechanisms of Immunity Regulation, Mechnikov Scientific Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation;
Vlasenko A.E., PhD (Engineering), Lecturer of the Medical Cybernetics and Informatics Department, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novokuznetsk, Russian Federation;
Polischuk V.B., PhD (Medicine), Leading Researcher, Laboratory of Vaccine Prophylaxis and Immunotherapy, Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation;
Shmitko A.D., PhD (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Vaccine Prophylaxis and Immunotherapy, Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation.

Поступила в редакцию 18.07.2019
 Отправлена на доработку 13.02.2020
 Принята к печати 22.06.2023

Received 18.07.2019
 Revision received 13.02.2020
 Accepted 22.06.2023

Иллюстрации к статье «Влияние иммуoadъювантной и безадъювантных вакцин против гриппа на иммунофенотип лимфоцитов *in vitro*» (авторы: Е.А. Хромова, Н.К. Ахматова, М.П. Костинов, С.А. Сходова, В.Н. Столпникова, А.Е. Власенко, В.Б. Полищук, А.Д. Шмитко) (с. 430–438)

Illustrations for the article “The impact of adjuvanted and non-adjuvanted influenza vaccines on *in vitro* lymphocyte immunophenotype” (authors: Khromova E.A., Akhmatova N.K., Kostinov M.P., Skhodova S.A., Stolpnikova V.N., Vlasenko A.E., Polishchuk V.B., Shmitko A.D.) (pp. 430–438)

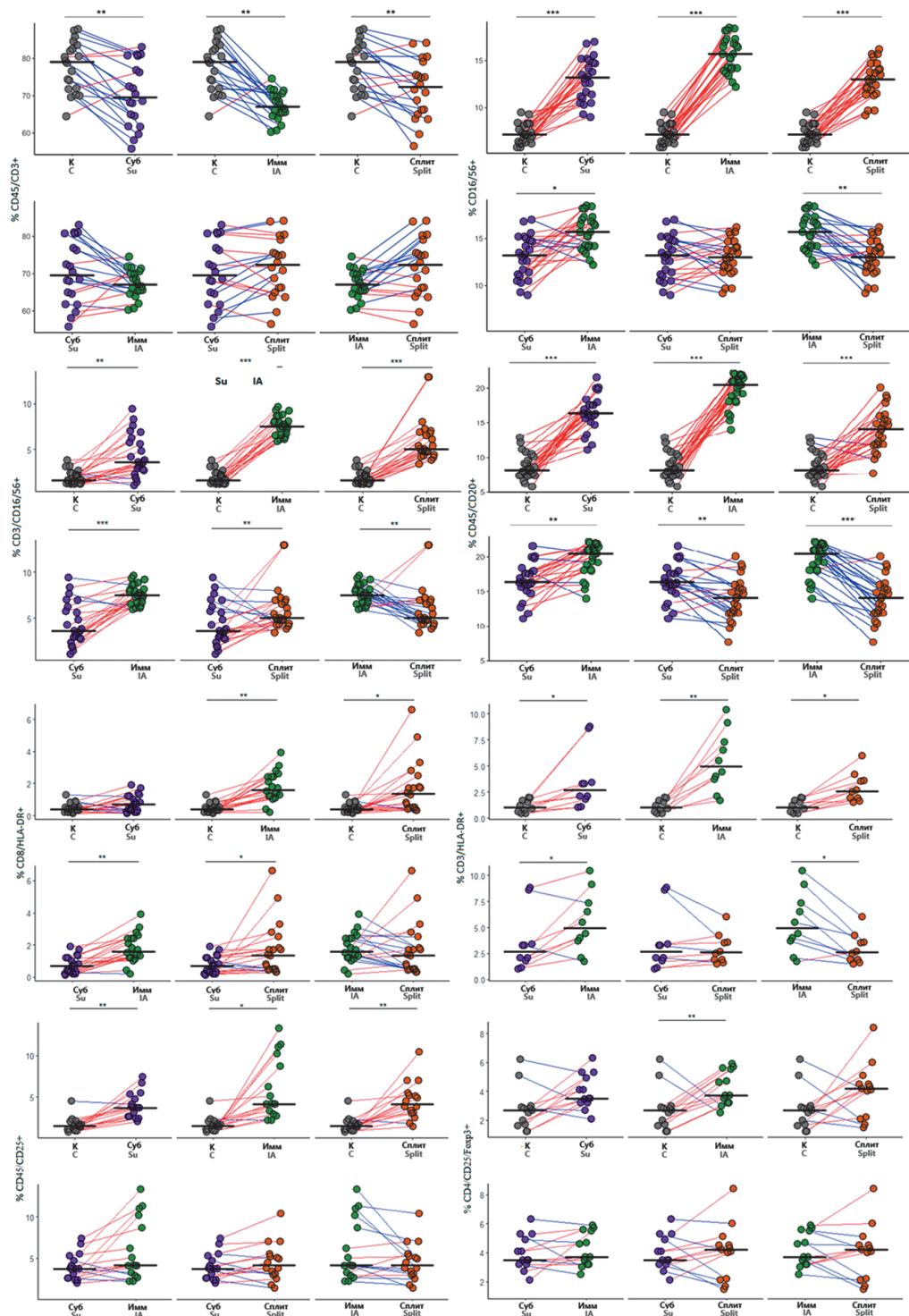


Рисунок. Содержание лимфоцитов (индивидуальные значения и групповые медианы, %) в культуре МЛПК после инкубации с вакцинами против гриппа

Figure. Lymphocyte count (individual values and group medians, %) in PBMC culture after incubation with influenza vaccines

Примечание. К — контроль, Суб — вакцина гриппозная субъединичная инактивированная, Имм — вакцина гриппозная тривалентная инактивированная полимер-субъединичная, Сплит — инактивированная сплит-вакцина для профилактики гриппа. Достоверность различий: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Note. C — control; Su — inactivated subunit influenza vaccine; IA — trivalent inactivated polymer-subunit influenza vaccine; Split — inactivated split-product influenza vaccine. Statistical significance: $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.