ВАКЦИНА ПРОТИВ ГРИППА СПОСОБНА ИНДУЦИРОВАТЬ ПОСТИНФЕКЦИОННЫЕ АНТИТЕЛА К SARS-CoV-2 У МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА

Костинов М.П.^{1,2}, Настаева Н.Ю.³, Никитюк Н.Ф.^{1,2}, Ахматова Н.К.¹, Альбаханса М.И.², Юшкова С.В.², Андреева Н.П.^{4,5}, Костинова А.М.², Линок А.В.^{1,2}, Локтионова М.Н.², Храпунова И.А.²

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

³ ФГБУЗ «Новороссийский клинический центр Федерального медико-биологического агентства», г. Новороссийск, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», г. Чебоксары, Чувашская Республика, Россия

⁵ БУ «Городская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Чувашской Республики, г. Чебоксары, Чувашская Республика, Россия

Резюме. Вакцинация против гриппа способствует благоприятному течению и исходу COVID-19. Цель исследования – изучить влияние вакцин против гриппа и пневмококка на уровень IgG антител (АТ) к SARS-CoV-2 среди медицинского персонала в начале пандемии COVID-19.

Представлена оценка иммунного ответа к вирусу гриппа и SARS-CoV-2 у 266 медицинских работников через 6 мес. после иммунизации против гриппа и/или против пневмококковой инфекции (без прививок против COVID-19) в сезоне 2020-2021 гг. со сравнительной характеристикой у 281 сотрудников не имеющих в анамнезе вакцинаций.

Установлено, что доля медицинских работников с защитным ($\geq 1:40$) уровнем к вирусу гриппа через 6 месяцев после вакцинации по группам участников достигает протективного ($\geq 70\%$) значения только у лиц, получавших моновакцину против пневмококковой инфекции (78,6%), в сравнении с лицами, которые были привитыми моновакциной против гриппа (61,7%) ($p < 0,001$), а также с группой работников иммунизированных против гриппа в сочетании с вакциной против *S. pneumoniae* (68,9%) ($p < 0,01$). Т. е. вакцина против пневмококка способна индуцировать синтез IgG-АТ к вирусу гриппа, достигающих протективных значений.

Адрес для переписки:

Линок Андрей Викторович
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»
105064, Россия, Москва, Малый Казенный пер., 5а.
Тел.: 8 (926) 157-97-07.
E-mail: linok_a_v@staff.sechenov.ru

Address for correspondence:

Andrey V. Linok
I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera
5a Malyy Kazenny Lane
Moscow
105064 Russian Federation
Phone: +7 (926) 157-97-07.
E-mail: linok_a_v@staff.sechenov.ru

Образец цитирования:

М.П. Костинов, Н.Ю. Настаева, Н.Ф. Никитюк, Н.К. Ахматова, М.И. Альбаханса, С.В. Юшкова, Н.П. Андреева, А.М. Костинова, А.В. Линок, М.Н. Локтионова, И.А. Храпунова «Вакцина против гриппа способна индуцировать постинфекционные антитела к SARS-CoV-2 у медицинского персонала» // Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 1. С. 169-178. doi: 10.15789/1563-0625-IVI-2982

© Костинов М.П. и соавт., 2025

Эта статья распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

M.P. Kostinov, N.Yu. Nastaeva, N.F. Nikityuk, N.K. Akhmatova, M.I. Albahansa, S.V. Yushkova, N.P. Andreeva, A.M. Kostinova, A.V. Linok, M.N. Loktionova, I.A. Khrapunova "Influenza vaccine is able to induce post-infection antibodies to SARS-CoV-2 in medical staff", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2025, Vol. 27, no. 1, pp. 169-178. doi: 10.15789/1563-0625-IVI-2982

© Kostinov M.P. et al., 2025

The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-IVI-2982

Анализ результатов серопозитивных ($\geq 1:10$) IgG-АТ к штаммам вируса гриппа и их сопоставимости с серопревалентными к COVID-19 лиц показал, что среди медицинского персонала, вакцинированного против сезонного гриппа через 6 месяцев, доля серопозитивных лиц (свидетельствующая о вероятной перенесенной бессимптомной формы COVID-19) выше и составляет от 65,4% ($p = 0,026$) в группе привитых моногриппом до 64,5% ($p = 0,04$) в группе привитых сочетано гриппом и пневмококком в сравнении с неиммунизированными работниками — 48,8%.

Результаты показывают, что вакцинация против гриппа выступает в роли индуктора гуморального иммунитета не только к вирусу гриппа, но и к недавно перенесенной инфекции SARS-CoV-2.

Ключевые слова: иммунитет к гриппу, антитела SARS-CoV-2, вакцинация, гетерологичная защита, адаптивный иммунитет, пандемия

INFLUENZA VACCINE IS ABLE TO INDUCE POST-INFECTION ANTIBODIES TO SARS-CoV-2 IN MEDICAL STAFF

Kostinov M.P.^{a, b}, Nastaeva N.Yu.^c, Nikityuk N.F.^{a, b}, Akhmatova N.K.^a, Albahansa M.I.^b, Yushkova S.V.^b, Andreeva N.P.^{d, e}, Kostinova A.M.^b, Linok A.V.^{a, b}, Loktionova M.N.^b, Khrapunova I.A.^b

^a I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

^b I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

^c Novorossiysk Clinical Center, Federal Medical and Biological Agency, Novorossiysk, Russian Federation

^d I. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Chuvash Republic, Russian Federation

^e City Children's Clinical Hospital of Cheboksary, Cheboksary, Chuvash Republic, Russian Federation

Abstract. Influenza vaccination contributes to the favorable course and outcome of COVID-19. The aim of our study was to study the effect of influenza and pneumococcal vaccines on the level of IgG antibodies (AT) to SARS-CoV-2 among medical personnel at the beginning of the COVID-19 pandemic. We present the data on assessment of specific immune response to the influenza virus and SARS-CoV-2 in 266 medical workers 6 months after immunization against influenza and/or pneumococcal infection (without vaccinations against COVID-19) over the 2020–2021, by comparing the results with respective characteristic in 281 employees with no history of vaccinations is presented.

We have found that the proportion of medical workers with a protective ($\geq 1:40$) antibody levels to influenza virus 6 months after vaccination in groups of participants reaches a protective ($\geq 70\%$) value only in persons who received a monovaccine against pneumococcal infection (78.6%) as compared with persons vaccinated with a monovaccine against influenza (61.7%) ($p < 0.001$), as well as with a group of workers immunized against influenza in combination with the *S. pneumoniae* vaccine (68.9%) ($p < 0.01$). Hence, the pneumococcal vaccine is able to induce the synthesis of IgG-AT to influenza virus reaching protective values.

An analysis of the group with seropositivity to influenza virus (IgG-AT $\geq 1:10$) and their comparisons with persons seroprevalent to COVID-19 showed that the proportion of seropositive individuals among medical staff vaccinated against seasonal influenza after 6 months (indicating a probable asymptomatic form of COVID-19) is increased. It comprised 65.4% ($p = 0.026$) in the group vaccinated with mono-flu, and 64.5% ($p = 0.04$) in the group vaccinated with combined influenza and pneumococcus, being higher than among the non-immunized workers (48.8%).

In summary, the results of our study show that influenza vaccination acts as an inducer of humoral immunity not only to the influenza virus, but also to the recently transmitted SARS-CoV-2 infection.

Keywords: influenza immunity, SARS-CoV-2 antibodies, vaccination, heterologous protection, adaptive immunity, pandemic

Введение

В настоящее время нет сомнений в опосредованном профилактическом эффекте против COVID-19 при вакцинации против других инфекций в рамках национальных календарей профи-

лактических прививок. Приоритетная роль принадлежит вакцине против туберкулеза, которая проводится детям в первую неделю жизни, при этом ее эффект неспецифической защиты против множества патогенов, в том числе и SARS-CoV-2, может сохраняться десятилетия [5, 11, 13,

14]. Что касается вакцин против пневмококковой инфекции и особенно против сезонного гриппа, которые проводятся как у детей, так и у взрослых, о их взаимосвязи с благоприятным прогнозом в специфической профилактике конкретных заболеваний, а также исходом COVID-19, отражено в многочисленных работах [7, 8, 21, 24, 26].

Однако исследования по изучению роли адаптивного иммунитета после вакцинации против гриппа и/или пневмококка в формировании или активации постинфекционных антител к SARS-CoV-2 находятся в процессе изучения. Имеются единичные исследования, где указывается, что предшествующие вакцины против гриппа и пневмококковой инфекции оказывают влияние на гуморальный и клеточный ответ при вакцинации против SARS-CoV-2 с использованием РНК BNT162b2 вакцин [12, 22]. Также отмечено, что у невакцинированных, но переболевших легкой формой COVID-19, через месяц после выздоровления выявлены более высокие частота и уровни IgG антител против Spike-белков N и RBD к SARS-CoV-2 среди лиц, получивших вакцину против гриппа в эпидемическом сезоне 2019/2020 [20]. Не исключено, что у таких пациентов риск повторного заражения SARS-CoV-2 с течением времени может быть ниже, чем в когорте с не выявленными позитивными антителами [16].

Цель исследования — изучить влияние вакцин против гриппа и пневмококка на уровень IgG антител к SARS-CoV-2 среди медицинского персонала в начале пандемии COVID-19.

Материалы и методы

Дизайн исследования

В исследовании участвовали 547 медицинских работников старше 18 лет. Участники были распределены на 4 группы: I группа — не имеющие в анамнезе вакцинаций против гриппа в сезоне 2020-2021 гг. и против пневмококковой инфекции ($n = 281$), II группа — вакцинированы против гриппа ($n = 98$), III группа — вакцинированы против пневмококковой инфекции ($n = 60$), IV группа — получили сочетанную вакцинацию против гриппа и пневмококка ($n = 108$).

При отборе участников ориентировались на требования к проведению клинических исследований, с учетом критериев включения и критериев исключения.

Этапы исследования

— первый этап исследования (с августа 2020 г. по январь 2021 г.) включал вакцинацию медицинских работников против гриппа и пневмококка;

— второй этап исследования (с февраля по март 2021 г.) — через 6 месяцев после вакцинации от гриппа и пневмококковой инфекции. Проводилось исследование напряженности иммуни-

тета к гриппу среди участников исследования, определение уровня АТ к гриппу по группам вакцинации, ПЦР-тестирование на SARS-CoV-2, расчет серопревалентных к COVID-19 среди серопозитивных ($\geq 1:10$) к гриппу, проведение эпидемиологического и статистического анализа.

Сбор проспективных данных выполнен по статистическим отчетным формам: № 060у «Карта профилактических прививок»; № 058у «Экстренное извещение об инфекционном заболевании, пищевом, остром профессиональном отравлении, необычной реакции на прививку»; № 060у «Журнал учета инфекционных заболеваний».

Для проведения исследования получено одобрение локального этического комитета ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» № 3 от 14.02.2022 г. и оформлено письменное информированное согласие от респондентов (медицинских работников организации).

Критерии соответствия

Исследование было проведено с соблюдением этических норм в соответствии с Хельсинкской декларацией ВОЗ «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266

Условия проведения

Исследование проводилось на базах ФГБУЗ «Новороссийский клинический центр Федерального медико-биологического агентства», ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения РФ и ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» в соответствии с протоколом исследования от 12.02.2022 г., утвержденной на ученом совете ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» темой НИР.

Вакцинные препараты, применяемые в исследовании, и правила их введения:

— Совигрипп, вакцина гриппозная инактивированная субъединичная (АО «Национальная иммунобиологическая компания», Россия). Вакцина с консервантом для вакцинации лиц от 18 до 60 лет. Включает штаммы, соответствующие рекомендациям ВОЗ для сезона гриппа в северном полушарии 2020-2021 годов для трехвалентных вакцин: А/Н1N1/pdm09 Гуандонг-Маонань/SWL1536/19-подобный штамм; А/Н3N2/Гонконг/2671/19-подобный штамм; В/Вашингтон/02/19-подобный штамм, выделенные из вирусосодержащей аллантаоисной жидкости куриных эмбрионов, связанные с иммуноадьювантом — сополимер N-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина (Совидон).

— Превенар 13 (ПКВ13), вакцина пневмококковая конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная (Pfizer Inc., США, первичная упаковка — ООО «НПО Петровакс Фарм» Россия) представляет собой капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19А, 19F и 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM₁₉₇ и адсорбированные на алюминия фосфате. Введение вакцины ПКВ13 вызывает выработку антител к капсулярным полисахаридам *Streptococcus pneumoniae*, обеспечивая тем самым специфическую защиту от инфекций, вызываемых включенными в вакцину 13 серотипами пневмококка.

Вакцинацию против гриппа и пневмококковой инфекции проводили после осмотра терапевта в кабинете иммунопрофилактики. Одна доза вакцины составляет 0,5 мл. Вакцина вводилась в/м (против гриппа и пневмококковой инфекции — однократно).

Определение уровня АТ

Определение IgG антител к вирусу гриппа

Уровень антител к штаммам вируса гриппа А (А/Н1N1, А/Н3N2) и В определяли в реакции торможения гемагглютинации с использованием 0,75%-ной взвеси эритроцитов петуха с предварительным нагреванием исследуемых сывороток до 56 °С в течение 1 ч. В качестве антигенов использовали:

- А/Н1N1/pdm09 Гуандонг-Маонань/SWL1536/19-подобный штамм;
- А/Н3N2/Гонконг/2671/19-подобный штамм;
- В/Вашингтон/02/19-подобный штамм.

В качестве эталона оценки иммуногенности вакцины ориентировались на критерии эффективности вакцин, разработанные для стандартного взрослого человека, установленные Комитетом по патентам медицинских продуктов (Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)) — протокол CPMP/ BWP/214/96: уровень серопротекции — процент привитых, у которых титр гемагглютинин-ингибирующих антител составляет более 1:40 к 21-му дню после проведения вакцинации (должен быть более 70%); уровень сероконверсии или иммунологическая активность вакцины — относительное число привитых, у которых титр гемагглютинин-ингибирующих антител повысился более чем в 4 раза по сравнению с исходным уровнем среди всех иммунопротективных людей (должен быть более 40%); фактор сероконверсии или средний геометрический прирост — повышение средних геометрических титров гемагглютинин-ингибирующих антител на 21-й день по сравнению с исходным уровнем, выражающийся в кратности увеличения (должен быть более 2,5). Вакцина признается достаточно иммуногенной и эффективной, если

она удовлетворяет по крайней мере одному из трех критериев [1].

Определение IgG антител к SARS-CoV-2

Для выявления IgG к SARS-CoV-2 использовали двухстадийный непрямой вариант твердофазного ИФА тест-системы «SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ» АО «Вектор-Бест», Россия. Рассчитывали коэффициент позитивности (КП) — соотношение значения оптической плотности опытного образца (ОП обр.) к значению оптической плотности отрицательного контрольного образца (ОП К) + 0,2. Результат считался отрицательным при КП < 0,9, положительным — при КП ≥ 1,1 и пограничным — при 0,9 < КП < 1,1.

Статистические методы

Статистический анализ представлен расчетом частот и долей для категориальных переменных, проверки на нормальность количественных переменных с помощью критерием Колмогорова—Смирнова (с коррекцией значимости Лилефорса) и Шапиро—Уилка. Для сравнения долей использован критерий хи-квадрат, для сравнения количественных показателей — непараметрический критерий Манна—Уитни. При проверке гипотез использованы уровни значимости 0,01 (1%) и 0,05 (5%). Визуализация результатов выполнена в табличной и графической форме. Для расчетов использованы электронные таблицы Excel 2010 и статистический пакет SPSS v. 26.

Для выявления IgG к SARS-CoV-2 использовали двухстадийный непрямой вариант твердофазного ИФА тест-системы «SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ» АО «Вектор-Бест», Россия. Рассчитывали коэффициент позитивности (КП) — соотношение значения оптической плотности опытного образца (ОП обр.) к значению оптической плотности отрицательного контрольного образца (ОП К) + 0,2. Результат считался отрицательным при КП < 0,8, положительным — при КП ≥ 1,1 и пограничным — при 0,8 < КП < 1,1.

Результаты

Исследования уровня поствакцинальных IgG-АТ к штаммам вируса гриппа показали, что доля медицинских работников с защитным (≥ 1:40) уровнем к вирусу гриппа через 6 месяцев после вакцинации по группам участников достигает протективного (≥ 70%) значения только у лиц, получавших моновакцину против пневмококковой инфекции (табл. 1) в сравнении с лицами которые были привитыми моновакциной против гриппа (61,7%) (p < 0,001), а также с группой работников иммунизированных против гриппа в сочетании с вакциной против *S. pneumoniae* (68,9%) (p < 0,01). Т. е. вакцина против пневмококка способно индуцировать синтез IgG-АТ к вирусу гриппа достигающих протективных значений.

Иная картина раскрывается по распределению лиц с высокими ($\geq 1:160$) поствакцинальными IgG-АТ к вирусу гриппа через 6 месяцев среди привитых и неиммунизированных медицинских работников, где заметно, что в группах, имеющих сезонную вакцинацию против гриппа, их доля выше и регистрируется в пределах от 31,7% до 33,8% соответственно в группе II ($p = 0,043$) и группе IV ($p = 0,04$), чем в группе без специфической профилактики респираторных инфекций (группа I).

Одной из важных задач проведенного исследования являлось выявление взаимосвязи между гуморальным специфическим иммунитетом после вакцинации против гриппа и наличием постинфекционных IgG-АТ к SARS-CoV-2 среди медицинского персонала, ранее не получавших вакцину против COVID-19. В начале пандемии изучение популяционного иммунитета к коронавирусной инфекции в Российской Федерации (РФ), инициированного Роспотребнадзором,

было важным этапом для усовершенствования комплекса противоэпидемических мероприятий, которое проводилось на всей территории РФ [2]. Анализ результатов серопозитивных ($\geq 1:10$) IgG-АТ к штаммам вируса гриппа и их сопоставимости с серопревалентными к COVID-19 лиц показал, что среди медицинского персонала, вакцинированного против сезонного гриппа через 6 месяцев, доля серопозитивных лиц (свидетельствующая о вероятной перенесенной бессимптомной формы COVID-19) выше и составляет от 65,4% ($p = 0,026$) до 64,5% ($p = 0,04$) в сравнении с непривитыми работниками – 48,8% (табл. 2).

Поиск взаимосвязи между долей лиц, имеющих серопротективные ($\geq 1:40$) значения IgG-АТ к гриппу и одновременно имевших постинфекционные IgG-АТ к SARS-CoV-2 (серопревалентными к COVID-19) не выявил связи, хотя прослеживалась аналогичная тенденция, указанная выше (табл. 2).

ТАБЛИЦА 1. ДОЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА С ЗАЩИТНЫМ И ВЫСОКИМ УРОВНЕМ IgG-АТ К ВИРУСУ ГРИППА ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ ПО ГРУППАМ УЧАСТНИКОВ

TABLE 1. PROPORTION OF MEDICAL PERSONNEL WITH PROTECTIVE AND HIGH IgG-AT LEVELS TO THE INFLUENZA VIRUS 6 MONTHS AFTER VACCINATION BY PARTICIPANT GROUPS

Группы Groups	Всего чел. Total ppl.	Исследованы на наличие IgG-АТ к гриппу Investigated for the presence of IgG-AT for the flu	С защитным уровнем ($\geq 1:40$) With a protection level ($\geq 1:40$)		p	С высоким уровнем IgG-АТ ($\geq 1:160$) With high IgG-AT levels ($\geq 1:160$)		p
			Абс. Abs.	%		Абс. Abs.	%	
Группа I (непривитые) Group I (unvaccinated)	281	141	85	60,3	(I, II) = 0,392 (I, III) = 0,120 (I, IV) = 0,226 (II, III) < 0,001 (II, IV) = 0,305 (III, IV) = 0,010	28	19,8	(I, II) = 0,043 (I, III) = 0,698 (I, IV) = 0,04 (II, III) = 0,123 (II, IV) = 0,164 (III, IV) = 0,113
Группа II (V грипп) Group II (V flu)	98	60	37	61,7		19	31,7	
Группа III (V пневмококк) Group III (V pneumococcus)	60	14	11	78,6		2	14,3	
Группа IV (V сочетанная) Group IV (V combined)	108	45	31	68,9		15	33,8	

Примечание. V – вакцинация; p – различия между показателями лиц, серопревалентных к COVID-19.

Note. V, vaccination; p, differences between indicators of seroprevalent individuals to COVID-19.

ТАБЛИЦА 2. ДОЛЯ МЕДИЦИНСКИХ СОТРУДНИКОВ, СЕРОПРЕВАЛЕНТНЫХ К COVID-19, СРЕДИ ЛИЦ, СЕРОПОЗИТИВНЫХ ($\geq 1:10$) К ГРИППУ, ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ ПО ГРУППАМ УЧАСТНИКОВ

TABLE 2. PROPORTION OF MEDICAL STAFF SEROPREVALENT TO COVID-19 AMONG PERSONS SEROPOSITIVE ($\geq 1:10$) TO INFLUENZA 6 MONTHS AFTER VACCINATION BY PARTICIPANT GROUPS

Группы Groups	Всего Total	Серопозитивные к гриппу ($\geq 1:10$) Seropositive to influenza ($\geq 1:10$)		Серопревалентные к COVID-19 из числа обследованных Seroprevalent to COVID-19 from among the examined		p
		Абс. Abs.	Абс. Abs.	%	Абс. Abs.	
Группа I (непривитые) Group I (unvaccinated)	141	131	92,9	64	48,8	(I, II) = 0,026 (I, III) = 0,313 (I, IV) = 0,040 (II, III) = 0,242 (II, IV) = 0,187 (III, IV) = 0,262
Группа II (V грипп) Group II (V flu)	60	52	86,7	34	65,4	
Группа III (V пневмококк) Group III (V pneumococcus)	14	13	92,8	8	61,5	
Группа IV (V сочетанная) Group IV (V combined)	45	31	68,9	20	64,5	

Примечание. V – вакцинация; p – различия между показателями лиц, серопревалентных к COVID-19.

Note. V, vaccination; p, differences between indicators of seroprevalent individuals to COVID-19.

Обсуждение

В настоящее время существуют много гипотез с возможными вариантами реагирования иммунной системы, объясняющих положительный клинический ответ применения сезонной вакцинации против гриппа в противодействии проникновению SARS-CoV-2 и благоприятному исходу инфекции. Одна из них – давно известная гипотеза «тренированного иммунитета» при применении вакцины БЦЖ, живой вакцины против полиомиелита, кори, которая свидетельствует, что клетки врожденного иммунитета могут быть активированы при встрече с экзогенными или эндогенными антигенами, вызывая долгосрочное метаболическое и эпигенетическое перепрограммирование этих клеток и приводя к усилению иммунного ответа при повторном инфицировании [6, 18, 23].

В последнее время привлекает особое внимание инактивированная вакцина против гриппа, которая кроме индукции гуморального иммунного ответа, активирует эффекторы клеточного иммунитета, с увеличением количества 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) [3]. При этом, 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/HLADR) Т-лимфоцитов, Т-регуляторных клеток (Tregs, CD4/CD25/FoxP3). Следовательно, исследованная нами вакцина с иммуноадьювантом – сополимер N-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина может способствовать формированию не только специфических антител, но и оказывать транзитное, иммуномодулирующее влияние при встрече с иными возбудителями.

В период пандемии COVID-19 экспериментально было подтверждено индуцированное влияние инактивированной вакцины против гриппа в роли «тренированного иммунитета» против SARS-CoV-2 [9]. После демонстрации снижения

относительного риска заражения SARS-CoV-2 на 37–49% среди медицинских работников, привитых квадριвалентной инактивированной вакциной против гриппа (по сравнению с невакцированными лицами), авторы при использовании *in vitro* модели показали, что после стимуляции мононуклеарных клеток периферической крови тем же препаратом и вакциной против туберкулеза (БЦЖ) наблюдалось увеличение продукции цитокинов. Повторная стимуляция этих клеток инактивированным путем нагревания штаммом SARS-CoV-2 вызывала более высокую выработку антагониста рецептора IL-1, IL-1ra, в то время как продукция провоспалительных IL-1 β и IL-16 снижалась [9].

Были предложены другие иммунологические механизмы влияния инактивированной вакцины против гриппа на механизмы адаптивного иммунитета (активация клеток и перекрестная реактивность) [10, 15]. Активация клеточных эффекторов происходила по типу гетерологичной реакции, которая распространялась на Т-клетки с различной специфичностью. Возможно, эти гетерологичные Т-клетки, активируются под воздействием цитокинов во время формирования классического иммунного ответа под влиянием вакцины [25]. Теория перекрестной реактивности утверждает, что Т-клетки, участвующие в адаптивном иммунном ответе, могут перекрестно реагировать с антигенами, имеющим некоторую степень сходства аминокислот [15]. Так, при исследовании поликлональных сывороток, полученных от SARS-CoV-2-положительных пациентов с высокими титрами нейтрализующих антител против различных Spike-белков вируса, обнаружена некоторая степень перекрестной реактивности с гемагглютинином вируса гриппа как при использовании иммуноферментного анализа (ELISA), так и в вестерн-блоттинга [17]. Однако последующий анализ показал, что эти перекрестно-реактивные связывающие гемагглютинин антитела не нейтрализуют. В другой работе авторы исследовали роль небольшого пептида NGVEGF, который идентичен или очень похож на пептид, обнаруженный в большинстве современных штаммов A(H1N1)pdm09, в индукции перекрестно-реактивных антител [4]. Этот пептид присутствует в наиболее критической части (N481-F486) рецептор-связывающего домена (RBD) белка-шипа SARS-CoV-2, который взаимодействует с рецептором ACE2, тогда как у штаммов гриппа A(H1N1)pdm09. Пептид NGVEGF/NGVKGKGF расположен в иммунодоминантной области нейраминидазы. Примерно две трети обследованных доноров имели обнаруживаемые уровни антител к этому пептиду. Им-

мунизация инактивированной вакциной против гриппа усиливала иммунный ответ против SARS-CoV-2: пациенты, не зараженные гриппом, имели низкую активность связывания (в среднем 32,7%), которая повышалась при введении данной вакцины (в среднем 55%) и дополнительно возрастала под влиянием вакцины BNT162b2 (в среднем 94%). Пептиды NGVEGF также активировали клетки CD8⁺ у 20% доноров. Всего авторы идентифицировали 11 дополнительных пептидов клеток CD8⁺, которые потенциально вступали в перекрестную реакцию как с SARS-CoV-2, так и с вирусами гриппа; в зависимости от типа человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) эти пептиды могут защищать от SARS-CoV-2 примерно у 40–71% людей [4].

Механизм активации клеток был частично доказан и другими авторами, в частности, в когорте медицинских работников антиген-специфичные CD4⁺ клетки A(H1N1) присутствовали у 92% и 76% SARS-CoV-2-положительных и SARS-CoV-2-отрицательных лиц соответственно [19]. Ответ CD4⁺ A(H1N1) клеток также показал сильную положительную корреляцию со специфичными для SARS-CoV-2 CD4⁺ клетками [19].

Возникают и другие вопросы по полученным нами результатам исследования относительно выявленной высокой доли серопозитивных к гриппу ($\geq 1:10$) лиц среди непривитых против сезонного гриппа (92,9%) и привитых только против пневмококка (92,8%), но при этом у обследованных не прослеживается значимой взаимосвязи серопозитивных к гриппу лиц (невакцинированных) с долей серопревалентных к COVID-19. Возможно, что только специфическая вакцинация против гриппа, в отличие от естественной бустеризации циркулирующими сезонными разновидностями вирусов гриппа, способна к стимуляции постинфекционных антител SARS-CoV-2. Т. е. можно предположить, что вакцинация против гриппа выступает в роли индуктора гуморального иммунитета не только к вирусу гриппа, но и к недавно перенесенным вирусным инфекциям.

Заключение

Таким образом, полученные нами результаты, выявили наличие большой доли серопозитивных лиц к SARS-CoV-2 среди медперсонала, вакцинированного против сезонного гриппа. Эти данные согласуются многочисленными публикациями других авторов о возможности неспецифической стимуляции различных механизмов иммунного ответа при введении вакцины против гриппа, сопровождающейся клиническим эффектом по отношению к течению и исходу COVID-19.

Список литературы / References

1. Методические указания МУ 3.3.2.1758-03. 3.3.2. Медицинские иммунобиологические препараты. Методы определения показателей качества иммунобиологических препаратов для профилактики и диагностики гриппа. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. 14 с. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/951/mu-3.3.2.2437_09.pdf. [Methodological guidelines MU 3.3.2.1758-03. 3.3.2. Medical immunobiological preparations. Methods for determining the quality indicators of immunobiological preparations for the prevention and diagnosis of influenza]. Moscow: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor, 2009. 14 p. [Electronic resource]. Available at: https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/951/mu-3.3.2.2437_09.pdf.
2. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Башкетова Н.С., Фридман Р.К., Лялина Л.В., Смирнов В.С., Чхинджерия И.Г., Гречанинова Т.А., Агапов К.А., Арсентьева Н.А., Баженова Н.А., Бацунов О.К., Данилова Е.М., Зуева Е.В., Комкова Д.В., Кузнецова Р.Н., Любимова Н.Е., Маркова А.Н., Хамитова И.В., Ветров В.В., Миличкина А.М., Дедков В.Г., Тотолян А.А. Популяционный иммунитет к вирусу SARS-CoV-2 среди населения Санкт-Петербурга в активную фазу эпидемии COVID-19. COVID19-PREPRINTS.MICROBE.RU. [Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Melnikova A.A., Bashketova N.S., Fridman R.K., Lyalina L.V., Smirnov V.S., Chkhindzherya I.G., Grechaninova T.A., Agapov K.A., Arsentieva N.A., Bazhenova N.A., Batsunov O.K., Danilova E.M., Zueva E.V., Komkova D.V., Kuznetsova R.N., Lyubimova N.E., Markova A.N., Khamitova I.V., Vetrov V.V., Milichkina A.M., Dedkov V.G., Totolian A.A. Seroprevalence to SARS-CoV-2 virus among population in Saint-Petersburg in the active phase of the epidemic COVID-19. COVID19PREPRINTS.MICROBE.RU. 2020. (In Russ.)] doi: 10.21055/preprints-3111752.10.
3. Хромова Е.А., Ахматова Н.К., Костинов М.П., Сходова С.А., Столпникова В.Н., Власенко А.Е., Полищук В.Б., Шмитко А.Д. Влияние иммуноадьювантной и безадьювантных вакцин против гриппа на иммунофенотип лимфоцитов *in vitro* // Инфекция и иммунитет, 2023. Т. 13, № 3. С. 430-438. [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. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2023, Vol. 13, no. 3, pp. 430-438. doi: 10.15789/2220-7619-TIO-1250.
4. Almazán N.M., Rahbar A., Carlsson M., Hoffman T., Kolstad L., Rönnerberg B., Pantalone M.R., Fuchs I.L., Naucler A., Ohlin M., Sacharczuk M., Religa P., Amér S., Molnár C., Lundkvist A., Susrud A., Sörensen B., Söderberg-Naucler C. Influenza A H1N1-mediated pre-existing immunity to SARS-CoV-2 predicts COVID-19 outbreak dynamics. *medRxiv*, 2022. doi: 10.1101/2021.12.23.21268321.
5. Arts R.J.W., Moorlag S.J.C.F.M., Novakovic B., Li Y., Wang S.-Y., Oosting M., Kumar V., Xavier R.J., Wijmenga C., Joosten L.A.B., Reusken C.B.E.M., Benn C.S., Aaby P., Koopmans M.P., Stunnenberg H.G., van Crevel R., Netea M.G. BCG Vaccination Protects against Experimental Viral Infection in Humans through the Induction of Cytokines Associated with Trained Immunity. *Cell Host Microbe*, 2018, Vol. 23, no. 1, pp. 89-100e5.
6. Bekkering S., Domínguez-Andrés J., Joosten L.A.B., Riksen N.P., Netea M.G. Trained immunity: Reprogramming innate immunity in health and disease. *Annu. Rev. Immunol.*, 2021, Vol. 39, pp.667-693.
7. Candelli M., Pignataro G., Torelli E., Gulli A., Nista E.C., Petrucci M., Saviano A., Marchesini D., Covino M., Ojetti V., Antonelli M., Gasbarrini A., Franceschi F. Effect of influenza vaccine on COVID-19 mortality: a retrospective study. *Intern. Emerg. Med.*, 2021, Vol. 16, no. 7, pp. 1849-1855.
8. Conlon A., Ashur C., Washer L., Eagle K.A., Hofmann Bowman M.A. Impact of the influenza vaccine on COVID-19 infection rates and severity. *Am. J. Infect. Control*, 2021, Vol. 49, no. 6, pp. 694-700.
9. Debisarun P.A., Gössling K.L., Bulut O., Kilic G., Zoodsma M., Liu Z., Oldenburg M., Rüchel N., Zhang B., Xu C.J., Struycken P., Koeken V.A.C.M., Domínguez-Andrés J., Moorlag S.J.C.F.M., Taks E., Ostermann P.N., Müller L., Schaal H., Adams O., Borkhardt A., Oever J.T., Crevel R.V., Li Y., Netea M.G. Induction of trained immunity by influenza vaccination – impact on COVID-19. *PLoS Pathog.*, 2021, Vol. 17, e1009928. doi: 10.1371/journal.ppat.1009928.
10. Domnich A., Orsi A., Trombetta C.S., Guarona G., Panatto D., Icardi G. COVID-19 and seasonal influenza vaccination: cross-protection, co-administration, combination vaccines, and hesitancy. *Pharmaceuticals*, 2022, Vol. 15, no. 3, 322. doi: 10.3390/ph15030322.
11. Escobar L.E., Molina-Cruz A., Barillas-Mury C. BCG vaccine protection from severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2020, Vol. 117, no. 30, pp. 17720-17726.
12. Greco M., Cucci F., Portulano P., Lazzari R.A., Caldararo C., Sicuro F., Catanese C., Lobreglio G. Effects of Influenza Vaccination on the Response to BNT162b2 Messenger RNA COVID-19 Vaccine in Healthcare Workers. *J. Clin. Med. Res.*, 2021, Vol. 13, pp. 549-555.
13. Kleinnijenhuis J., Quintin J., Preijers F., Joosten L.A.B., Ifrim D.C., Saeed S., Jacobs C., van Loenhout J., de Jong D., Stunnenberg H.G., Xavier R.J., van der Meera J.W.M., van Crevela R., Netea M.G. Bacille Calmette-Guérin Induces NOD2-dependent nonspecific protection from reinfection via epigenetic reprogramming of monocytes. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2012, Vol. 109, pp. 17537-17542.
14. Kovačić D., Gajić A.A., Latinović D., Softić A. Hypothetical immunological and immunogenetic model of heterogenous effects of BCG Vaccination in SARS-CoV-2 infections: BCG-induced trained and heterologous immunity. *J. Med. Sci.*, 2021, Vol. 90, e551. doi: 10.20883/medical.e551.
15. Marín-Hernández D., Nixon D.F., Hupert N. Heterologous vaccine interventions: Boosting immunity against future pandemics. *Mol. Med.* 2021, Vol. 27, no. 1, 54. doi: 10.1186/s10020-021-00317-z.

16. Murchu E.O., Byrne P., Carty P.G., Gascun C.D., Keogan M., O'Neill M., Harrington P., Ryan M. Quantifying the Risk of SARS-CoV-2 Reinfection over Time. *Rev. Med. Virol.*, 2022, Vol. 32, e2260. doi: 10.1002/rmv.2260.
17. Murugavelu P., Reshma Perween R., Shrivastava T., Singh V., Parray H.A., Singh S., Chiranjivi A.K., Thiruvengadam R., Singh S., Yadav N., Jakhar K., Sonar S., Mani S., Bhattacharyya S., Sharma C., Vishwakarma P., Khatri R., Panchal A.K., Das S., Ahmed S., Samal S., Kshetrapal P., Bhatnagar S., Luthra K., Kumar R. Non-neutralizing SARS-CoV-2 directed polyclonal antibodies demonstrate cross-reactivity with the HA glycans of influenza virus. *Int. Immunopharmacol.*, 2021, Vol. 99, 108020. doi: 10.1016/j.intimp.2021.108020.
18. Netea M.G., Domínguez-Andrés J., Barreiro L.B., Chavakis T., Divangahi M., Fuchs E., Joosten L.A.B., van der Meer J.W.M., Mhlanga M.M., Mulder W.J.M., Riksen N.P., Schlitzer A., Schultze J.L., Benn C.S., Sun J.C., Xavier R.J., Latz E. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.*, 2020, Vol. 20, pp. 375-388.
19. Pallikkuth S., Williams E., Pahwa R., Hoffer M., Pahwa S. Association of flu specific and SARS-CoV-2 specific CD4 T cell responses in SARS-CoV-2 infected asymptomatic health care workers. *Vaccine*, 2021, Vol. 39, no. 41, pp. 6019-6024.
20. Poniedziałek B., Hallmann E., Sikora D., Szymański K., Kondratiuk K., Żurawski J., Rzymek P., Brydak L. Relationship between Humoral Response in COVID-19 and Seasonal Influenza Vaccination. *Vaccines (Basel)*, 2022, Vol. 10, no. 10, 1621. doi: 10.3390/vaccines10101621.
21. Pontiroli A.E., Scovenna F., Carlini V., Tagliabue E., Martin-Delgado J., Sala L., Tanzi E., Zanoni I. Effect of vaccination against influenza viruses on infection, hospitalization, and death from respiratory COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. SSRN, 2023. doi: 10.2139/ssrn.4519551.
22. Puro V., Castilletti C., Agrati C., Goletti D., Leone S., Agresta A., Cimini E., Tartaglia E., Casetti R., Colavita F., Meschi S., Matusali G., Lapa D., Fard S.N., Aiello A., Farrone C., Galli P., Capobianchi M.R., Ippolito G. Impact of prior influenza and pneumococcal vaccines on humoral and cellular response to SARS-CoV-2 BNT162b2 Vaccination. *Vaccines*, 2021, Vol. 9, 615. doi: 10.3390/vaccines9060615.
23. Sánchez-Ramón S., Conejero L., Netea M.G., Sancho D., Palomares Ó., Subiza J.L. Trained immunity-based vaccines: A new paradigm for the development of broad-spectrum anti-infectious formulations. *Front. Immunol.* 2018, Vol. 9, 2936. doi: 10.3389/fimmu.2018.02936.
24. Su W., Wang H., Sun C., Li N., Guo X., Song Q., Liang Q., Liang M., Ding X., Sun Y. The Association between previous influenza vaccination and COVID-19 infection risk and severity: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Prev. Med.*, 2022, Vol. 63, no. 1, pp. 121-130.
25. van Aalst S., Ludwig I.S., van der Zee R., van Eden W., Broere F. Bystander activation of irrelevant CD4⁺ T cells following antigen-specific vaccination occurs in the presence and absence of adjuvant. *PLoS One*, 2017, Vol. 12, e0177365. doi: 10.1371/journal.pone.0177365.
26. Wilcox C.R., Islam N., Dambha-Miller H. Association between influenza vaccination and hospitalisation or all-cause mortality in people with COVID-19: A retrospective cohort study. *BMJ Open Respir. Res.*, 2021 Vol. 8, no. 1, e000857. doi: 10.1136/bmjresp-2020-000857.

Авторы:

Костинов М.П. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»; заведующий кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

Настаева Н.Ю. — врач-эпидемиолог ФГБУЗ «Новороссийский клинический центр Федерального медико-биологического агентства», г. Новороссийск, Россия

Никитюк Н.Ф. — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»; преподаватель кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

Authors:

Kostinov M.P., PhD, MD (Medicine), Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Head, Laboratory of Vaccine Prophylaxis and Immunotherapy of Allergic Diseases, I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera; Head, Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies of the Professional Education Institute, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Nastaeva N.Yu., Epidemiologist, Novorossiysk Clinical Center, Federal Medical and Biological Agency, Novorossiysk, Russian Federation

Nikityuk N.F., PhD, MD (Medicine), Professor, Leading Research Associate, Laboratory of Vaccine Prophylaxis and Immunotherapy of Allergic Diseases, I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera; Lecturer, Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies of the Professional Education Institute, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Ахматова Н.К. — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов регуляции иммунитета ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

Akhmatova N.K., PhD, MD (Medicine), Professor, Leading Research Associate, Laboratory of Immunity Regulation Mechanisms, I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

Албаханса Мана Иветт — аспирант кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

Albahansa Mana Yvette, Postgraduate Student, Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies of Professional Education Institute, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Юшкова С.В. — аспирант кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

Yushkova S.V., Postgraduate Student, Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies of Professional Education Institute, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Андреева Н.П. — к.м.н., доцент кафедры организации здравоохранения и информационных технологий в медицине ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»; врач — аллерголог-иммунолог БУ «Городская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Чувашской Республики; главный внештатный детский специалист аллерголог-иммунолог Министерства здравоохранения Чувашской Республики, г. Чебоксары, Чувашская Республика, Россия

Andreeva N.P., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Health Organization and Information Technologies in Medicine, I. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary; Allergologist-Immunologist, City Children's Clinical Hospital of Cheboksary; Chief Freelance Pediatric Specialist Allergologist-Immunologist of the Ministry of Health of the Chuvash Republic, Cheboksary, Chuvash Republic, Russian Federation

Костинова А.М. — к.м.н., ассистент кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

Kostinova A.M., PhD (Medicine), Assistant Professor, Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies of the Institute of Professional Education, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Линок А.В. — к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет); научный сотрудник лаборатории эпидемиологического анализа и мониторинга инфекционных заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

Linok A.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies of the Institute of Professional Education, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation; Research Associate, Laboratory for Epidemiological Analysis and Monitoring of Infectious Diseases, I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

Локтионова М.Н. — к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

Loktionova M.N., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies of the Professional Education Institute, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Храпунова И.А. — д.м.н., профессор кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

Khrapunova I.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies of the Institute of Professional Education, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation