

ОБЗОР ТЕКУЩЕЙ СИТУАЦИИ ПО ВАКЦИНАМ ПРОТИВ СЕЗОННОГО ГРИППА

Дж.А. Байызбекова 

Республиканский научно-практический центр инфекционного контроля, Национальный институт общественного здоровья, Кыргызстан
djayna2001@mail.ru

Аннотация. Заражение вирусом гриппа вызывает сезонные эпидемии и периодические пандемии, приводящие к огромной заболеваемости и смертности во всем мире. Вакцинация является важнейшим инструментом профилактики гриппа, при этом требуется ежегодное обновление состава вакцины из-за постоянной изменчивости вируса гриппа. Эпидемиологический надзор за вирусом играет важную роль для лучшего выбора вирусов-кандидатов для вакцин и раннего выявления штаммов, устойчивых к лекарствам.

В данной работе представлен обзор текущих вариантов вакцин и существующих разработок-кандидатов в вакцины. На сегодняшний день в мире лицензированы три типа вакцин против гриппа: инактивированные, живые ослабленные и рекомбинантные. Эффективность текущего варианта вакцин против гриппа является субоптимальной и оценивается в 40–60 %, когда штаммы вакцин антигенно хорошо соответствуют циркулирующим вирусам. В целом вакцины против гриппа эффективны против заболеваемости и смертности среди населения от данной инфекции. Однако эффективность вакцины зависит от ряда факторов, таких как возраст вакцинируемых, соответствие штамма, входящего в состав вакцины, циркулирующему вирусу, сам процесс производства, а также история предыдущей вакцинации субъекта. Вакцины следующего поколения, универсальные вакцины и комбинированные вакцины являются результатом современных достижений и основой для перспективы развития противогриппозных вакцин.

Ключевые слова: грипп; вакцинопрофилактика; иммунная система.

1. Введение

Грипп – респираторное инфекционное заболевание, распространяющееся по всему миру посредством сезонных эпидемий и периодических пандемий, что имело значительные негативные последствия для мировой экономики и общественного здравоохранения. Грипп ежегодно становится причиной серьезных заболеваний и смертей во всем мире. Вакцины необходимы как для предотвращения будущих эпидемий, так и для управления текущими. Вакцины используются уже более 60 лет, поскольку они помогают укрепить иммунную систему организма. Со временем иммунитет к вирусу естественным образом снижается, поэтому рекомендуется ежегодная вакцинация от гриппа.

Исторически, вакцины против гриппа были главным образом изготовлены из инактивированных вирусов, которые обеспечивают защиту против гриппа через индукцию не продолжительного гуморального иммунитета. Развитие новых стратегий вакцинации, которые более близки к естественной стимуляции иммунной системы, вызванной инфицированием вирусом гриппа, было центром развития противогриппозных вакцин за

прошлые десятилетия. Таким образом, были разработаны современные вакцины, составленные или из живого ослабленного вируса гриппа, плазмид ДНК или векторного кодирования для вирусных белков гриппа, и некоторые из них были коммерциализированы. Сегодня, новый подход к вакцинации с использованием живого ослабленного вируса гриппа, спроектированный обратной генетикой, находится также под развитием. Эта работа описывает вирус гриппа, его эпидемиологию и различные подходы в вакцинопрофилактике.

2. Вирус гриппа

2.1 Структура вируса

Вирусы гриппа принадлежат к семейству Orthomyxoviridae, имеют восьмисегментный одноцепочечный отрицательно-полярный РНК-геном, который можно разделить на семь (подтипы С и D) или восемь (подтипы А и В) отдельных сегментов [1]. Эти сегменты кодируют различные белки, включая гемагглютинин (НА), нейраминидазу (NA), нуклеопротеин (NP), матричный белок 1 (M1) и (M2), субъединицы полимеразы (РА, РВ1 и РВ2), неструктурные белки, белки ядерного экспорта (NEP) и недавно идентифицированные белки, такие как РВ1, М42, РВ1-Ф2 и РА-Х [2].

Вирусы гриппа могут быть сферическими (диаметром 80-120 нм) или реже нитевидными (до 300 нм). Структура вируса включает 2 основных модуля: наружную липопротеидную оболочку и внутренний рибонуклеопротеид (РНП), содержащий геномную отрицательно-полярную РНК. В состав липопротеидной оболочки входят 4 вирусных белка: наружные гликопротеиды НА, NA, трансмембранный белок ионных каналов М2 и минорное количество белка ядерного экспорта (NEP). РНП состоит из вирусной РНК и четырех полипептидов: главного нуклеокапсидного белка NP и трех полимеразных белков РВ1, РВ2, РА. Оба модуля соединены в вирусной частице сетью белкового матрикса М1, который поддерживает структурную целостность вириона - так называемая функция структурной интеграции вириона. В соответствии со структурной функцией белки NP и М1 доминируют в вирионе и содержатся в количестве 1000 и 3000 молекул соответственно. Помимо структурной функции матриксный белок выполняет ряд функций по регуляции внутриклеточного транспорта и ядерного экспорта вирусного РНП и сборки вирусных частиц на плазматической мембране в инфицированных клетках.

2.2 Течение болезни

Восприимчивость к вирусу гриппа всеобщая. Гриппом болеют в любом возрасте, особенно часто дети. Вирус преимущественно передается между людьми воздушно-капельным, непрямым контактом и аэрозольным путем [3]. Вирус гриппа избирательно поражает клетки мерцательного эпителия дыхательных путей, в которых развивается дегенеративно-некротический процесс. Нередко этому способствует катаральное состояние слизистой оболочки, сопровождающееся кашлем и чиханьем. Частицы отмерших клеток, капли слюны, слизи и мокроты, содержащие вирус, в зависимости от величины остаются взвешенными в воздухе или оседают на различные объекты в окружении больного. Возможна также передача инфекции через предметы обихода, загрязненные выделениями больного (посуда, соски, игрушки, носовые платки и т.д.). Такой путь распространения инфекции имеет второстепенное значение.

Инкубационный период при гриппе колеблется от 1-го до 4-х дней, в среднем составляя 2 дня. Источник инфекции – больной гриппом человек. Передача инфекции сезонного гриппа происходит очень быстро в местах большого скопления людей, в особенности

детских садах, школах. Инфекция может протекать и бессимптомно, и в тяжелой форме, и приводить к смерти. Симптомы гриппа могут быть такие как повышение температуры, кашель, ларингит, фарингит, першение и боль в горле, отсутствие аппетита, насморк или заложенность носа, отит, синусит, боль при движении глазных яблок, резь в глазах (конъюнктивит), головные, мышечные и суставные боли, общая слабость. Повреждение клеток эпителия респираторного тракта предрасполагает к развитию вторичной бактериальной инфекции, обычно вызванной стафилококками, стрептококками (пневмококками) и гемофильными бактериями. При гриппе также развивается транзиторный вторичный иммунодефицит, который влечет за собой развитие вторичной бактериальной инфекции. Вторичная бактериальная пневмония – частая причина смерти. Кроме пневмонии к возможным серьезным осложнениям относятся энцефалит, миокардит и т.д. Особенно тяжело переносят заболевание гриппом пожилые люди, больные сахарным диабетом, онкологическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями, беременные и дети. Для этих групп населения очень опасны осложнения, которые могут развиваться во время и после заболевания.

2.3 Эпидемиология

2.3.1 Субтипы вируса гриппа

Вирусы гриппа разделены на типы (роды) основываясь на отличиях в структуре внутренних белков – матрикса и нуклеопротеина, и включают в себя четыре типа (А, В, С и D). Вирусы гриппа типа А заражают птиц и млекопитающих, причем свиньи и домашняя птица являются двумя основными резервуарами, и является наиболее опасным для жизни типом, приводя к смертности и различным респираторным заболеваниям. Вирусы гриппа типа В являются исключительно человеческими, за исключением тюленей, и также ответственны за сезонные пандемии гриппа у людей. Известно, что вирусы гриппа типа С в основном являются человеческими патогенами и вызывают инфекции нижних дыхательных путей, особенно в детском возрасте, не вызывая эпидемий. Однако они также были обнаружены у свиней, собак и крупного рогатого скота. Самым последним вирусом является вирус гриппа типа D, который был впервые выделен в 2011 году от свиньи с респираторным заболеванием. Было обнаружено, что вирусы гриппа D заражают животных, таких как свиньи, крупный рогатый скот и овец [4]. На сегодняшний день нет прямых доказательств заболевания вирусом гриппа типа D людей, но были обнаружены антитела к вирусу гриппа типа D, что подчеркивает потенциальную способность этого вируса инфицировать и вызывать иммунный ответ у людей, особенно у людей, работающих с животными и/или контактирующих со скотом [5, 6, 7, 8, 9, 10].

Исходя из комбинаций поверхностных гликопротеинов – HA и NA вирус гриппа А подразделяется на субтипы (подтипы). На данный момент существуют 18 подтипов HA (H1-H18) и 11 подтипов NA (N1-N11). Как правило, только 1 или 2 подтипа вируса гриппа А циркулируют среди людей в течение сезона гриппа. Что касается вирусов типа В, то для разработки вакцин против сезонного гриппа необходимо учитывать 2 разные антигенные линии, Виктория и Ямагата. Среди вирусов гриппа С насчитывается шесть генетических линий: C/Taylor/1233/47- подобные, C/Aichi/1/81- подобные, C/Sao Paulo/378/82-подобные, C/Kanagawa/1/76- подобные, C/Yamagata-26/81-подобные, C/Mississippi/80-подобные вирусы. В свою очередь, вирус гриппа D разделяется на две генетические линии: D/swine/Oklahoma/13342011, D/bovine/Oklahoma/660/2013.

Вирусы гриппа А и В подвержены частым мутациям своих гликопротеиновых последовательностей — в основном, HA и, с меньшей скоростью, NA — из-за отсутствия корректирующей полимеразной активности [11, 12]. «Антигенный дрейф» относится к незначительным антигенным изменениям, которые позволяют вирусу избегать иммунного ответа хозяина и ответственны за ежегодные эпидемии гриппа. Антигенный дрейф иногда может включать изменения в паттернах гликозилирования вирусных гликопротеинов. Вирусы H3N2 развиваются особенно быстро и более непредсказуемо, чем другие сезонные вирусы гриппа. «Антигенный сдвиг», который происходит только у вирусов гриппа типа А, состоит из резких, серьезных изменений в HA или HA/NA, что приводит к появлению новых подтипов гриппа, неизвестных иммунной системе человека, а это в свою очередь — к отсутствию иммунологической защиты; поэтому новый подтип может иметь пандемический потенциал. Антигенный сдвиг может быть результатом прямых мутационных изменений зоонозного гриппа, позволяющих вирусу напрямую заражать людей и поддерживать эффективную передачу от человека к человеку. В качестве альтернативы это может произойти посредством реассортации между зоонозными вирусами гриппа и сезонными вирусами гриппа человека. Последнее означает, что два вируса гриппа заражают общего хозяина, например свинью, в результате чего появляется новый вирус гриппа, который имеет некоторые антигенные детерминанты одного вируса и тропизм хозяина и патогенность другого [5, 13, 14]. Пандемии гриппа происходят примерно каждые 10–40 лет. Однако, как мы узнали из пандемии COVID-19, до сих пор невозможно предсказать, когда, где и насколько серьезно они ударят [5, 15]. Первая пандемия XXI века была вызвана новым вирусом гриппа A/H1N1 свиного происхождения, который появился в Мексике в марте и начале апреля 2009 года, заменив прежний человеческий сезонный вирус гриппа H1N1. Эта пандемия была относительно мягкой и поражала детей, лиц молодого и среднего возраста сильнее, чем другие группы. Эта необычная картина возрастной заболеваемости и смертности была обусловлена уже существующей перекрестной защитой от нового вируса H1N1 у лиц старше 60 лет. Самой разрушительной пандемией в истории человечества была так называемая «испанка» в 1918–1919 годах, которая унесла почти 50 миллионов жизней во всем мире и была названа «матерью всех пандемий». С тех пор все пандемии гриппа А были вызваны потомками вируса 1918 года [16, 17, 18, 19, 20]. Другими двумя крупными пандемиями были «азиатский грипп» 1957 года, вызванный вирусом H2N2, и «гонконгский грипп» 1968 года, вызванный вирусом H3N2, который заменил H2N2 и который до сих пор циркулирует по всему миру как сезонный вирус гриппа А [21, 22, 23].

2.3.2 Межвидовая передача

Хотя высокопатогенный грипп птиц в первую очередь поражает домашнюю и дикую птицу, грипп птиц иногда может передаваться млекопитающим, включая человека. Ключевым шагом в готовности к пандемии является быстрое обнаружение новых штаммов гриппа по мере их появления и до того, как они эффективно передаются среди людей. Особую озабоченность вызывают некоторые вирусы гриппа птиц, хотя они еще не вызывали пандемию. За последние два года регистрируется возрастающее число случаев гриппа птиц H5N1 у наземных и водных млекопитающих. С момента первой вспышки птичьего гриппа в Гонконге в 1997 году ВОЗ сообщила о 889 случаях заражения людей вирусом A/H5N1 по состоянию на 3 мая 2024 года, из которых 463 закончились смертью (летальность: 52 %) [24]. С 2014 г. спорадические случаи инфицирования людей вирусами гриппа птиц A(H5N6)

регистрируются почти исключительно в Китае. Регистрируются спорадические случаи заражения людей и другими вирусами гриппа птиц. Помимо H5N1, H9N2, и другие птичьих вирусы, такие как H10N3, являются потенциальными кандидатами на пандемию. Это подчеркивает важность надзора как за людьми, так и за животными, такими как дикие птицы и домашняя птица, что по-прежнему является ключом к контролю за появлением новых штаммов птичьего гриппа [25, 26].

В 2013 г. в Китае были впервые зарегистрированы случаи инфицирования людей вирусом A(H7N9). В период с 2013 по 2019 г. он распространился среди поголовья домашней птицы по всей стране. С начала 2013 года лабораторно подтвержденное инфицирование людей вирусом птичьего гриппа H7N9 составило 1568, из которых 616 закончились летальным исходом [21]. Из 1568 случаев мутации в гене HA были зарегистрированы в 33 случаях, что свидетельствует об изменении патогенности у домашней птицы. После 2019 г. сообщений о новых случаях заражения людей этим вирусом в ВОЗ не поступало. Несмотря на то что пока нет доказательств устойчивой передачи от человека к человеку, и инфицирование людей встречается редко, тщательный мониторинг имеет решающее значение для оперативного выявления вирусных изменений и схем передачи, которые могут сделать вирус угрозой для людей [21, 27, 28, 29, 30].

Что касается вирусов свиного гриппа, факторами риска являются нахождение в непосредственной близости от инфицированных свиней или посещение мест, где содержатся свиньи. Известно, что вирусы свиного гриппа подтипов A(H1) и A(H3) также могут вызывать спорадические случаи заражения среди людей. Недавно зарегистрированные случаи обнаружения высокопатогенного гриппа птиц у молочного скота и первый случай заражения человека вирусом A (H5N1), полученный в результате контакта с инфицированным млекопитающим в США, вызывает обеспокоенность международного сообщества. Эти инфекции у крупного рогатого скота могут указывать на повышенный риск того, что вирусы H5N1 станут лучше адаптированы к млекопитающим и потенциально передадутся людям и другому домашнему скоту [31, 32].

2.3.3 Эпидемиологический надзор

Гриппозные эпидемии влекут за собой значительные экономические затраты, связанные с временной потерей трудоспособности работающего населения и прямыми и косвенными расходами на лечение. Актуальной задачей является мониторинг циркулирующих вирусных возбудителей респираторных инфекций, в особенности гриппа, для возможности создания эффективной вакцинопрофилактики гриппа. Эта задача возложена на созданную в 1952 году в структуре Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) *Глобальную систему эпиднадзора за гриппом и принятия ответственных мер – ГСЭГО (Global Influenza Surveillance and Response System – GISRS)*. Работа системы заключается в сборе данных о вирусах, которые циркулируют по всему миру. Полученную информацию собирают в единую базу, а затем анализируют и утверждают *Стратегической консультативной группой экспертов ВОЗ по иммунизации (СКГЭ)*. Каждый год в феврале месяце проходит заседание ВОЗ, на котором по данным GISRS сообщаются рекомендации производителям о включении в будущие вакцины штаммов, которые циркулируют на момент предстоящего сезона. По данным мониторинга ВОЗ, ежегодно инфекция поражает до 10 % взрослых и до 20% детей, при этом только грипп становится причиной 290 000–650 000 смертей из-за респираторных заболеваний, не принимая во внимание случаи смерти от других заболеваний, потенциально связанных с

гриппом [33]. До появления нового коронавируса (SARS-CoV-2) в декабре 2019 года считалось, что грипп оказывает одно из наибольших воздействий на продолжительность жизни с поправкой на инвалидность среди всех инфекционных заболеваний в развитых странах [34, 35]. Исследование, проведенное в течение сезонов гриппа с 2013–2014 по 2016–2017 гг., сообщило о высокой доле смертей среди пожилых людей (сезоны 2014–2015 и 2016–2017 гг.), а также о высоких показателях среди детей в возрасте от 0 до 4 лет [36, 37].

В Казахстане по данным Комитета санитарно-эпидемиологического контроля ежегодно регистрируется от 600 тысяч до 1,2 млн. случаев острых респираторных заболеваний (ОРВИ) и гриппа, поражая 2,6-6 % населения РК. При этом выделить показатели заболеваемости по гриппу не представляется возможным, т.к. в клинической практике тестирование на вирус на регулярной основе не проводится [38].

2.3.4 Вакцинопрофилактика

Иммунизация является важной стратегией профилактики гриппа, в частности для предотвращения тяжелых форм заболеваний среди пожилых лиц, лиц с сопутствующими заболеваниями и беременных женщин. Эффективность сезонных вакцинаций зависит от различных факторов, таких как циркулирующий штамм(ы), включая антигенный дрейф; иммунитет населения после перенесенного инфицирования и степень охвата вакцинацией [39, 40].

Способность вируса изменять свой генетический состав позволяет ему обходить иммунитет и снова заражать хозяев. Крупные пандемии гриппа обычно вызываются антигенными сдвигами, значительными изменениями антигенных свойств вируса в результате генетических перестроек с участием двух коинфицирующих штаммов подтипов [41].

ВОЗ рекомендует ежегодную вакцинацию для следующих групп населения беременных женщин, детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет, пожилых людей (старше 65 лет), населения с хроническими заболеваниями, работников здравоохранения. В Казахстане грипп входит в перечень заболеваний, против которых проводят обязательные профилактические прививки в рамках гарантированного объема медицинской помощи, наряду с гепатитом, сибирской язвой, чумой и т.д. для отдельных контингентов населения, по эпидемиологическим показаниям

Вакцинация по-прежнему является наиболее эффективным способом профилактики и контроля заболеваемости и смертности от гриппа, и, как следствие, ВОЗ рекомендует 75% охват вакцинацией пожилых людей как уязвимой группы риска [42]. Тем не менее, ежегодные показатели охвата по-прежнему не достигают целевого показателя 70 % у здоровых людей [43, 44].

2.3.5 Выбор штаммов для вакцин

Состав штаммов гриппа в вакцине обновляется два раза в год на основе рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), которая отслеживает клинические данные о текущих и новых штаммах в течение сезонов гриппа как в северном, так и в южном полушарии. Это позволяет производить эпидемиологически актуальную вакцину, хотя дальнейшие генетические изменения преобладающих вирусных штаммов могут привести к несоответствию между циркулирующими и вакцинными штаммами, что приведет к снижению эффективности вакцины к моменту ее внедрения (например, 2001-2002 гг., 2010-2011 гг., 2017-2018 гг.), когда преобладающая циркулирующая линия отличалась от той, которая была включена в вакцину, что приводило к ограниченной эффективности вакцины

[27, 45, 46, 47, 48]. В широком смысле вакцины против гриппа выпускаются в двух формах: трехвалентные (содержащие антигены гриппа А подтипов H1N1 и H3N2 и один из двух подтипов гриппа В) или четырехвалентные (содержащие штаммы H1N1, H3N2 и линии гриппа Виктория и Ямагата). Начиная с сезона гриппа 2013–2014 гг. в Северном полушарии, ВОЗ рекомендовала включать обе линии В, поскольку это, как считалось, обеспечивало более широкую защиту от вируса гриппа типа В. Но, согласно последним данным ВОЗ, начиная с марта 2020 года не было подтвержденных случаев обнаружения циркулирующих вирусов линии В/Yamagata, поэтому консультативный комитет ВОЗ по составу вакцины против гриппа рекомендовал исключить антиген линии В/Yamagata из вакцин против гриппа, поскольку это может представлять теоретический риск повторного внедрения вируса линии В/Yamagata в популяцию [49]. Рекомендации ВОЗ содержат руководство по тому, какие вирусы гриппа следует включать в вакцины против гриппа для использования в следующем сезоне гриппа. Однако ответственность за утверждение или изменение состава вакцины лежит на каждом национальном регулирующем органе [50, 51, 52]. Сеть GISRS, глобальная система учреждений общественного здравоохранения, координируется ВОЗ и в настоящее время состоит из 148 национальных центров по гриппу (NIC), 7 сотрудничающих центров ВОЗ (CCs) по гриппу, 4 основных контрольных лабораторий ВОЗ (ERLs) и 13 референтных лабораторий H5. GISRS играет ключевую роль в глобальной оценке риска гриппа и осуществляет круглогодичный вирусологический надзор. Рекомендации ВОЗ по вирусам для включения в ежегодные сезонные вакцины основаны на надзоре GISRS [50].

Производство вакцины занимает от 6 до 8 месяцев с момента рекомендаций ВОЗ. Это плотный график и сложный процесс с ограниченной гибкостью, требующий компромиссов. Поэтому, производители вакцин иногда предпочитают начать производство по крайней мере одного антигена до выпуска официальной рекомендации, чтобы иметь возможность управлять непредвиденными событиями. Однако нынешняя система не позволяет производителям предвосхищать рекомендации ВОЗ; таким образом, в случае несоответствия в апреле/мае недостаточно времени для тщательного изучения появившегося вирусного варианта и, при необходимости, для подготовки хорошо соответствующей вакцины. Это может повлиять на эффективность вакцины, как это произошло в сезоне 2014–2015 гг. в Северном полушарии, когда появилась антигенная вариация вируса H3N2 и наблюдалось лишь незначительная или отсутствие эффективности вакцины [13, 46, 52, 53].

Однако есть и другие важные факторы, способствующие своевременному производству, оценке и доставке вакцин до следующего сезона гриппа. Во-первых, подготовка вируса-кандидата для вакцины (КВВ). Кандидатный вакцинный вирус (КВВ) — это вирус, подготовленный СС для потенциального использования в производстве вакцин, и он должен быть антигенно похож на вирус, рекомендованный для следующего сезона гриппа. Поскольку большинство вакцин по-прежнему производятся в яйцах, КВВ должен хорошо реплицироваться в яйцах. КВВ имеют решающее значение для своевременного производства вакцин на основе яиц. В случае производства на основе клеток готовится другой КВВ, в то время как вакцины против гриппа, основанные на технологии рекомбинантной ДНК, не требуют КВВ, поскольку они основаны на генетической информации рекомендуемых вирусов вакцин [54, 49].

После того, как установлено, что КВВ антигенно связаны с рекомендуемыми штаммами вакцины (определяются как «подобные»), они поставляются производителям,

которые генерируют «посевные вирусы» для производства инактивированных вакцин. Ключевым этапом процесса производства является доступность «высокопродуктивных» КВВ. Вирусы дикого типа КВВ, плохо выращенные в яйцах, увеличат время для производства достаточного количества вакцинного антигена. Высокопродуктивный реассортант был предложен Килборном в 1969 году и разработан путем коинфекции A/PR/8/34 (PR8), вируса-донора, вместе с рекомендуемым вирусом «целевого» дикого типа. Генерация реассортантных высокопродуктивных посевных вакцинных вирусов является результатом объединения HA и NA из вируса «целевого» дикого типа с 1–6 оставшимися генами из вируса-донора hu PR8 [52, 53]. Другие факторы, которые могут отрицательно повлиять на производство вакцины, включают несвоевременное производство реагентов для определения содержания антигена HA в вакцине и антисыворотки хорьков для подтверждения антигенной идентичности [46, 52].

GISRS ВОЗ в сотрудничестве с партнерами по охране здоровья животных также осуществляет надзор за зоонозными событиями, и решения принимаются не реже двух раз в год относительно необходимости разработки КВВ в целях обеспечения готовности к пандемии [25]. За последние 20 лет было выявлено несколько зоонозных событий гриппа. Отбор и разработка зоонозных КВВ направлены на поддержание банка вирусов, которые можно оперативно использовать для разработки вакцин, а также на оказание помощи производителям, желающим разработать пилотные партии вакцин [25, 27].

3. Вакцины против гриппа

Степень защиты, обеспечиваемая вакцинацией, зависит от сложного взаимодействия между составом вакцины и циркулирующими вирусами гриппа, возрастом вакцинируемых и историей их предыдущего контакта с вирусами гриппа и/или вакцинацией против гриппа, а также от факторов, специфичных для продукта, таких как формула вакцины.

На сегодняшний день лицензированы три типа вакцин против гриппа: инактивированные, живые ослабленные и рекомбинантные вакцины HA. Преимущества и недостатки лицензированных сезонных вакцин против гриппа обобщены в таблице 1.

Таблица 1 Сравнительная характеристика преимуществ и недостатков существующих вакцин против сезонного гриппа

Лицензированные вакцины	Преимущества	Недостатки
Инактивированные на основе яиц	Имеются обширные данные по безопасности Экономическая эффективность Высокие выходы антигенов гриппа	Огромное количество яиц • Теоретический риск анафилактической реакции • Плохой рост некоторых вирусов (н. H3N2) • Яйце-адаптация
Инактивированные клеточные	Независимость от поставок яиц Без яичных компонентов и адаптации	• Более короткий опыт • Необходимость квалифицированных производственных мощностей • Более высокие производственные

Лицензированные вакцины	Преимущества	Недостатки
		затраты <ul style="list-style-type: none"> Расширенная программа контроля качества
Живые аттенуированные	Административный путь Более широкие гуморальные и клеточные реакции Защита как от хорошо соответствующих, так и от несоответствующих штаммов гриппа	<ul style="list-style-type: none"> Не рекомендуется для лиц с ослабленным иммунитетом.
Рекомбинантный НА	Независимость от поставок яиц Последовательность вирусной РНК для запуска процесса	<ul style="list-style-type: none"> Необходимы дополнительные исследования.

3.1. 'Убитые' вакцины

Начиная с введения вакцин IV в 1960-ых, большинства коммерчески доступных инактивированных вакцин против гриппа были цельновирионными или субъединичными. Главные преимущества этих вакцин - отсутствие патогенности, вирусной репликации и последующего распространения между хозяевами. Для изготовления этих вакцин вирус гриппа был традиционно выращен в развивающихся куриных эмбрионах. Чтобы уменьшить последующую возможную реактогенность при повторной иммунизации на яичный белок, были разработаны методы культивирования вируса на культуре клеток.

3.1.1. Инактивированные цельновирионные вакцины

Инактивированные вакцины против гриппа (ИВГ) являются наиболее широко используемыми и могут быть цельновирионными, расщепленными вирусными или субъединичными вакцинами; они вводятся внутримышечной или подкожной инъекцией. Сплит- и субъединичные ИВГ могут вводиться всем возрастным группам с шести месяцев и старше. Цельновирионные вакцины широко использовались для людей, но больше не используются в большинстве частей мира из-за их относительно высокой реактогенности. Субъединичные или расщепленные вирусные вакцины являются наиболее распространенными [5, 55, 46, 56], которые готовятся путем химического разрушения вирусной мембраны. Субъединичные вакцины содержат только гликопротеины НА и NA вируса. В настоящее время ни одна из лицензированных вакцин не является адъювантной, за исключением адъювантной субъединичной вакцины MF-59, лицензированной для лиц 65 лет и старше для преодоления ослабленного иммунного ответа в этой возрастной группе, также известного как иммуностарение [57]. Другая вакцина, лицензированная для людей в возрасте 60 (Европа) или 65 (США) лет и старше, — это высокодозная вакцина ИВГ, которая содержит в четыре раза больше антигена НА, чем стандартная доза [58, 59].

ИВГ в основном производится в эмбрионированных куриных яйцах, собранных из аллантоисной полости и изготовленных в соответствии с типом вакцины. Производство на основе яиц является давно и хорошо зарекомендовавшей себя традиционной системой. Ее

основными преимуществами являются наличие обширных данных о безопасности, экономическая эффективность и высокий выход антигенов вируса гриппа. С другой стороны, у нее есть несколько ограничений, которые побудили к разработке и внедрению других платформ. Одной из основных проблем является необходимость в огромном количестве развивающихся куриных эмбрионов; для одной дозы вакцины обычно требуется одно или два яйца. Более того, субъектам с аллергией на яичный белок не рекомендуется получать этот вид вакцины из-за теоретического риска анафилактической реакции, поскольку в вакцине могут присутствовать небольшие его количества. Текущей альтернативой для производства вакцин является платформа культуры клеток. Главным преимуществом этой платформы является ее независимость от поставок яиц, что является решающим аспектом в случае пандемии птиц, поскольку клетки могут быть криоконсервированы и использованы в любое время, когда это необходимо, в отличие от поставок яиц, которые требуют тщательного предварительного планирования в течение как минимум 6 месяцев. Еще одним преимуществом является независимость вакцины от любого компонента яйца. Еще одним важным преимуществом платформы клеточной культуры является преодоление риска мутаций, адаптированных к яйцу, которые могут повлиять на антигенность вакцинных вирусов. Четырехвалентный ИВГ на основе клеток, произведенный Seqirus, был одобрен и теперь широко доступен [59, 60]. Однако эта система производства также имеет некоторые недостатки, такие как более короткий опыт, необходимость квалификации производственных объектов, расширенная программа контроля качества, включая тестирование на наличие посторонних агентов, и более высокие производственные затраты [5, 46]. Все текущие ИВГ стандартизированы в отношении содержания НА, но не содержания NA [61].

3.2. Живые вирусные/векторные вакцины

Живые аттенуированные гриппозные вакцины (ЖАГВ) вводятся интраназально, тем самым имитируя естественную инфекцию и вызывая более широкие гуморальные и клеточные иммунные реакции, чем ИВГ, включая стимулирование выработки более высоких титров как IgA, так и IgG в верхних дыхательных путях [62, 63]. Эти ослабленные вирусы адаптированы к холоду и способны размножаться при температуре 25 °С, температуре носового хода, но не при температуре выше 35 °С, температуре дыхательных путей. ЖАГВ могут обеспечить защиту как от хорошо соответствующих, так и от не соответствующих штаммов гриппа. Эти вакцины вводятся здоровым лицам в возрасте от 2 до 49 лет в соответствии с правилами, действующими в конкретной стране; однако использование живых вирусов делает эти вакцины непригодными для лиц с ослабленным иммунитетом [5, 46]. ЖАГВ используется у детей из-за более приемлемого пути введения и в связи с лучшими иммунными и клиническими результатами [64, 65, 66].

3.3 ДНК вакцины

Первой вакциной, произведенной с помощью современной технологии рекомбинантной ДНК, была Flublok[®], разработанная Protein Science, Meriden, CT, и приобретенная Sanofi Pasteur. Первоначально одобренная Управлением по контролю за продуктами и лекарствами в 2013 году для использования у взрослых в возрасте 18–49 лет, четырехвалентная версия заменила предыдущую в 2017 году для использования у взрослых в возрасте 18 лет и старше. Четырехвалентная вакцина, названная Supemtek[®], также была разрешена Европейским агентством по лекарственным средствам в 2020 году [67, 68, 69].

Эта технология имеет свои особенности; для нее не требуются яйца или КВВ, а производство НА целевого вируса начинается с последовательности вирусной РНК путем синтеза соответствующей ДНК *in vitro* [70, 71, 72]. Клинические исследования, проведенные с такими вакцинами, полученными с помощью технологии рекомбинантной ДНК, показали хорошую иммуногенность и переносимость у молодых и особенно у пожилых людей, так как эти вакцины содержат в три раза больше антигенов НА, чем ИВГ [72, 73, 74, 75, 76].

3.4 Вакцины следующего поколения

Несколько различных типов вакцин, основанных на новых технологиях и платформах (например, на растительных, векторных, VLP/NP-технологиях, нуклеотидных технологиях, рекомбинантных репликативно-дефицитных ЖАГВ), в настоящее время находятся в стадии разработки с целью создания вакцин следующего поколения, чтобы дополнить или преодолеть недостатки текущих технологий [46, 77]. Одним из наиболее привлекательных подходов к вакцинам следующего поколения является разработка универсальной вакцины против гриппа, направленной на обеспечение надежной и длительной защиты от нескольких подтипов вирусов гриппа. Как сообщает Национальный институт аллергии и инфекционных заболеваний, универсальная вакцина должна защищать от вирусов гриппа группы 1 и 2, должна быть эффективна не менее 75 %, защита должна длиться не менее одного года и должна подходить для всех возрастных групп. В идеале введение универсальной вакцины позволит избежать необходимости ежегодного обновления штаммового состава и повторного введения сезонных вакцин. До сих пор ствол НА был идентифицирован как идеальная цель для антител, индуцируемых универсальной вакциной, поскольку он остается неизменным. Однако были исследованы другие консервативные части, такие как НА, эктодомен ионного канала М2 и внутренние вирусные белки [78, 79]. Другой инновационный подход представлен программой респираторной вакцины, запущенной Moderna. Цель состоит в том, чтобы разработать комбинированную респираторную вакцину-кандидат (мРНК-1230), нацеленную на SARS-CoV-2, вирусы гриппа и респираторно-синцитиальный вирус. Эта вакцина разработана как ежегодная ревакцинация, чтобы защитить пожилых людей от всех трех вирусов одновременно и поддерживать иммуногенность на протяжении многих лет [80].

Заключение

Грипп представляет собой значительную проблему для глобального общественного здравоохранения из-за широко распространенного вирусного антигенного дрейфа и сдвига. Иммунная система хозяина способна защищаться от гриппа, что требует ежегодного обновления вакцинации. В научных и медицинских кругах общепризнано, что вакцинация остается наиболее эффективным методом контроля заболеваемости и смертности от сезонного гриппа, особенно в отношении групп (высокого) риска, таких как маленькие дети, пожилые люди, лица с хроническими заболеваниями и лица с ослабленным иммунитетом. Однако очень сложно оценить эффективность вакцин против гриппа в этих группах риска, поскольку плацебо-контролируемые исследования эффективности по этическим причинам не принимаются большинством регулирующих органов и этических комитетов. В настоящее время доступны три типа вакцин против гриппа: инактивированные вакцины против гриппа, живые аттенуированные вакцины против гриппа и вакцины на основе рекомбинантного НА.

В последние годы произошли важные изменения в области гриппозных вакцин, были внедрены четырехвалентные гриппозные вакцины и разработаны новые технологии

изготовления вакцин, включая использование культуры клеток, рекомбинантные белковые вакцины, вакцины с наличием адьюванта и вакцины в повышенной дозировке для применения среди пожилых лиц. Трехвалентные вакцины были постепенно вытеснены четырехвалентными вакцинами, которые охватывают дополнительный штамм вируса В, но согласно последним рекомендациям ВОЗ антиген линии В/Yamagata больше не требуется включать в состав вакцин против сезонного гриппа, так как с марта 2020 года не было подтвержденных случаев обнаружения циркулирующих вирусов линии В/Yamagata.

Формула вакцин против гриппа сложна и обычно включает вирусные антигены, адьюванты, консерванты и стабилизаторы для обеспечения стабильности и эффективности. Для соответствия нормативным стандартам и обеспечения безопасности эти вакцины проходят строгие испытания качества как в процессе производства, так и по завершении.

Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования для устранения ограничений существующих вакцин против гриппа, таких как их ограниченная эффективность, длительные процессы производства и отсутствие широкой перекрестной защиты. Исследователи работают над разработкой новых вакцин против гриппа для повышения эффективности и потенциального обеспечения перекрестной защиты от нескольких штаммов, с конечной целью создания универсальной вакцины против гриппа, которая устраняет необходимость в ежегодных обновлениях.

Финансирование: Данное исследование не получало внешнего финансирования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованной литературы

1. Asha K, Kumar B (2019) Emerging influenza D virus threat: what we know so far! *J Clin Med* 8:192. <https://doi.org/10.3390/jcm8020192>
2. Dawson WK, Lazniewski M, Plewczynski D (2017) RNA structure interactions and ribonucleoprotein processes of the influenza A virus. *Brief Funct Genom* 17:402–414. <https://doi.org/10.1093/bfpg/elx028>
3. Cowling BJ, Ip DK, Fang VJ, Suntarattiwong P, Olsen SJ, Levy J, et al. Aerosol transmission is an important mode of influenza A virus spread. *Nat Commun*. 2013;4:1935.
4. Tenforde MW, Kondor RJ, Chung JR, Zimmerman RK, Nowalk MP, Jackson ML, Jackson LA, Monto AS, Martin ET, Belongia EA, McLean HQ (2021) Effect of antigenic drift on influenza vaccine effectiveness in the United States—2019–2020. *Clin Infect Dis* 73(11):e4244–e4250. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1884>
5. Nuwarda R.F., Alharbi A.A., Kayser V. An Overview of Influenza Viruses and Vaccines. *Vaccines*. 2021;9:1032. doi: 10.3390/vaccines9091032.
6. Trombetta C.M., Montomoli E., Di Bartolo I., Ostanello F., Chiapponi C., Marchi S. Detection of antibodies against influenza D virus in swine veterinarians in Italy in 2004. *J. Med. Virol.* 2021;94:2855–2859. doi: 10.1002/jmv.27466.
7. Trombetta C.M., Marchi S., Manini I., Kistner O., Li F., Piu P., Manenti A., Biuso F., Sreenivasan C., Druce J., et al. Influenza D Virus: Serological Evidence in the Italian Population from 2005 to 2017. *Viruses*. 2019;12:30. doi: 10.3390/v12010030.
8. Sederdahl B.K., Williams J.V. Epidemiology and Clinical Characteristics of Influenza C Virus. *Viruses*. 2020;12:89. doi: 10.3390/v12010089.

9. Borkenhagen L.K., Salman M.D., Ma M.J., Gray G.C. Animal influenza virus infections in humans: A commen-tary. *Int. J. Infect. Dis.* 2019;88:113–119. doi: 10.1016/j.ijid.2019.08.002.
10. Sanchez-de Prada L., Rojo-Rello S., Dominguez-Gil M., Tamayo-Gomez E., Ortiz de Lejarazu-Leonardo R., Eiros J.M., Sanz-Munoz I. Influenza B Lineages Have More in Common Than Meets the Eye. Trivalent Influenza Vaccines Trigger Heterotypic Antibodies Against Both Influenza B Viruses. *Front. Microbiol.* 2021;12:737216. doi: 10.3389/fmicb.2021.737216.
11. Rajendran M., Krammer F., McMahon M. The Human Antibody Response to the Influenza Virus Neuraminidase Following Infection or Vaccination. *Vaccines.* 2021;9:846. doi: 10.3390/vaccines9080846.
12. Boivin S., Cusack S., Ruigrok R.W., Hart D.J. Influenza A virus polymerase: Structural insights into replication and host adaptation mechanisms. *J. Biol. Chem.* 2010;285:28411–28417. doi: 10.1074/jbc.R110.117531.
13. Tosh P.K., Jacobson R.M., Poland G.A. Influenza vaccines: From surveillance through production to protection. *Mayo Clin. Proc.* 2010;85:257–273. doi: 10.4065/mcp.2009.0615.
14. Perofsky A.C., Nelson M.I. The challenges of vaccine strain selection. *Elife.* 2020;9:e62955. doi: 10.7554/eLife.62955.
15. Taubenberger J.K., Morens D.M., Fauci A.S. The next influenza pandemic: Can it be predicted? *JAMA.* 2007;297:2025–2027. doi: 10.1001/jama.297.18.2025.
16. World Health Organization. Influenza A (H1N1) Pandemic 2009–2010. Overview. [(accessed on 25 February 2022)]. Available online: [https://www.who.int/emergencies/situations/influenza-a-\(h1n1\)-outbreak](https://www.who.int/emergencies/situations/influenza-a-(h1n1)-outbreak)
17. Hancock K., Veguilla V., Lu X., Zhong W., Butler E.N., Sun H., Liu F., Dong L., DeVos J.R., Gargiullo P.M., et al. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N. Engl. J. Med.* 2009;361:1945–1952. doi: 10.1056/NEJMoa0906453.
18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2009;58:521–524.
19. Dawood F.S., Iuliano A.D., Reed C., Meltzer M.I., Shay D.K., Cheng P.Y., Bandaranayake D., Breiman R.F., Brooks W.A., Buchy P., et al. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: A modelling study. *Lancet Infect. Dis.* 2012;12:687–695. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70121-4.
20. Fineberg H.V. Pandemic preparedness and response—Lessons from the H1N1 influenza of 2009. *N. Engl. J. Med.* 2014;370:1335–1342. doi: 10.1056/NEJMra1208802.
21. World Health Organization. Avian Influenza Weekly Update Number 957. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2024.
22. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza (Flu). Past Pandemics. [(accessed on 25 February 2022)]; Available online: <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/basics/past-pandemics.html>
23. Kilbourne E.D. Influenza pandemics of the 20th century. *Emerg. Infect. Dis.* 2006;12:9–14. doi: 10.3201/eid1201.051254.
24. World Health Organization. Cumulative Number of Confirmed Human Cases for Avian Influenza A(H5N1) Reported to WHO, 2003–2024, 03 May 2024. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2024.

25. World Health Organization. Genetic and antigenic characteristics of zoonotic influenza A viruses and development of candidate vaccine viruses for pandemic preparedness. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2024. [(accessed on 02 Август 2024)]. Available online: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/influenza/who-influenza-recommendations/vcm-northern-hemisphere-recommendation-2024-2025/202402_zoonotic_vaccinivirusupdate.pdf?sfvrsn=70150120_4
26. World Health Organization. Influenza at the Human-Animal Interface. Summary and risk assessment, from 22 December 2023 to 26 February 2024. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2024.
27. Harrington W.N., Kackos C.M., Webby R.J. The evolution and future of influenza pandemic preparedness. *Exp. Mol. Med.* 2021;53:737–749. doi: 10.1038/s12276-021-00603-0.
28. Chan P.K. Outbreak of avian influenza A(H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997. *Clin. Infect. Dis.* 2002;34:S58–S64. doi: 10.1086/338820.
29. Trombetta C., Piccirella S., Perini D., Kistner O., Montomoli E. Emerging Influenza Strains in the Last Two Decades: A Threat of a New Pandemic? *Vaccines.* 2015;3:172–185. doi: 10.3390/vaccines3010172.
30. Guo Y., Ding P., Li Y., Zhang Y., Zheng Y., Yu M., Suzuki Y., Zhang H., Ping J. Genetic and biological properties of H10N3 avian influenza viruses: A potential pandemic candidate? *Transbound. Emerg. Dis.* 2022 doi: 10.1111/tbed.14458.
31. World Health Organization. Avian Influenza A(H5N1) - United States of America. [(accessed on 28 July 2024)]. Available online: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2024-DON512>
32. United States Department of Agriculture, Animal and Plant Health Inspection Service. Federal and State Veterinary, Public Health Agencies Share Update on HPAI Detection in Kansas, Texas Dairy Herds. Washington, D.C.: USDA; 2024. Available from: <https://www.aphis.usda.gov/news/agency-announcements/federal-state-veterinary-public-health-agencies-share-update-hpai>
33. World Health Organization. Global Influenza Programme. [(accessed on 30 March 2022)]. Available online: <https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/surveillance-and-monitoring/burden-of-disease#:~:text=Influenza%20economics&text=WHO%20estimates%20that%20seasonal%20influenza,which%20can%20be%20influenza%2Drelated>
34. Cassini A, Colzani E, Pini A, Mangen M-JJ, Plass D, McDonald SA, et al. Impact of infectious diseases on population health using incidence-based disability-adjusted life years (DALYs): results from the Burden of Communicable Diseases in Europe study, European Union and European Economic Area countries, 2009 to 2013. *Eurosurveillance.* 2018;23(16):17-00454.
35. Центры по контролю и профилактике заболеваний (CDC). Бремя гриппа. 2022. Доступно онлайн: <https://www.cdc.gov/flu/about/burden/index.html> (дата обращения: 5 июня 2023 г.).
36. Rosano A., Bella A., Gesualdo F., Acampora A., Pezzotti P., Marchetti S., Ricciardi W., Rizzo C. Investigating the impact of influenza on excess mortality in all ages in Italy during recent seasons (2013/14–2016/17 seasons) *Int. J. Infect. Dis.* 2019;88:127–134. doi: 10.1016/j.ijid.2019.08.003.

37. Nielsen J, Vestergaard LS, Richter L, Schmid D, Bustos N, Asikainen T, et al. European all-cause excess and influenza attributable mortality in the 2017/18 season: should the burden of influenza B be reconsidered? *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(10):1266-76.
38. Касабекова Л.К., Смагул М.А., Бейсенбинова Ж.Б., Кузиева Г.Д., Смагулова М.К., Сағымбай А. Эпидемиологическая ситуация по заболеваемости ОРВИ и гриппом за эпидемиологический сезон 2018-2019 гг. в Республике Казахстан // *Вестник КазНМУ.* 2020. №1-1. – С. 685-689.
39. Sun P., Lu X., Xu C., Sun W., Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol.* 2020; 92(6):548–551. <https://doi.org/10.1002/jmv.25722>
40. Treanor J.J. Clinical Practice. Influenza Vaccination. *N Engl J Med.* 2016;375(13):1261-8.
41. Agor J.K., Özaltın O.Y. Models for predicting the evolution of influenza to inform vaccine strain selection. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(3):678–683. <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1423152>
42. World Health Organization. Influenza Vaccination Coverage and Effectiveness. [(accessed on 7 February 2022)]. Available online: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/influenza/vaccination/influenza-vaccination-coverage-and-effectiveness>
43. Офис профилактики заболеваний и укрепления здоровья. Здоровые люди 2030: Увеличьте долю людей, которые ежегодно получают вакцину от гриппа — IID-09. Доступно онлайн: <https://health.gov/healthypeople/objectives-and-data/browse-objectives/vaccination/increase-proportion-people-who-get-flu-vaccine-every-year-iid-09> (дата обращения: 17 августа 2023 г.).
44. Ministero Della Salute Dati Coperture Vaccinali. [(accessed on 30 March 2022)]; Available online:
45. World Health Organization Influenza (Seasonal) [(accessed on 22 February 2022)]. Available online: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
46. Trombetta C.M., Marchi S., Manini I., Lazzeri G., Montomoli E. Challenges in the development of egg-independent vaccines for influenza. *Expert Rev. Vaccines.* 2019;18:737–750. doi: 10.1080/14760584.2019.1639503.
47. Ambrose C.S., Levin M.J. The rationale for quadrivalent influenza vaccines. *Hum. Vaccines Immunother.* 2012;8:81–88. doi: 10.4161/hv.8.1.17623.
48. Rondy M, Kissling E, Emborg H-D, et al.. Interim 2017/18 influenza seasonal vaccine effectiveness: combined results from five European studies. *Euro Surveill* 2018; 23: 18-00086. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.9.18-00086
- 49 World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2024-2025 northern hemisphere influenza season [(accessed on 05 июля 2024)]. Available online: <https://www.who.int/publications/m/item/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2024-2025-northern-hemisphere-influenza-season>
50. World Health Organization Celebrating 70 Years of GISRS (the Global Influenza Surveillance and Response System) [(accessed on 15 March 2022)]. Available online: [https://www.who.int/news/item/03-02-2022-2022-celebrating-70-years-of-gisrs-\(the-global-influenza-surveillance-and-response-system\)](https://www.who.int/news/item/03-02-2022-2022-celebrating-70-years-of-gisrs-(the-global-influenza-surveillance-and-response-system))

51. Centers for Disease Control and Prevention Selecting Viruses for the Seasonal Influenza Vaccine. [(accessed on 15 March 2022)]; Available online: <https://www.cdc.gov/flu/prevent/vaccine-selection.htm>
52. Weir J.P., Gruber M.F. An overview of the regulation of influenza vaccines in the United States. *Influenza Other Respir. Viruses*. 2016;10:354–360. doi: 10.1111/irv.12383.
53. Stohr K., Bucher D., Colgate T., Wood J. Influenza virus surveillance, vaccine strain selection, and manufacture. *Methods Mol. Biol.* 2012;865:147–162. doi: 10.1007/978-1-61779-621-0_9.
54. Rajaram S., Wojcik R., Moore C., Ortiz de Lejarazu R., de Lusignan S., Montomoli E., Rossi A., Perez-Rubio A., Trilla A., Baldo V., et al. The impact of candidate influenza virus and egg-based manufacture on vaccine effectiveness: Literature review and expert consensus. *Vaccine*. 2020;38:6047–6056. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.06.021.
55. Krammer F. The human antibody response to influenza A virus infection and vaccination. *Nat. Rev. Immunol.* 2019;19:383–397. doi: 10.1038/s41577-019-0143-6.
56. Trombetta C.M., Montomoli E. Influenza immunology evaluation and correlates of protection: A focus on vaccines. *Expert Rev. Vaccines*. 2016;15:967–976. doi: 10.1586/14760584.2016.1164046.
57. Squarcione S., Sgricia S., Biasio L.R., Perinetti E. Comparison of the reactogenicity and immunogenicity of a split and a subunit-adjuvanted influenza vaccine in elderly subjects. *Vaccine*. 2003;21:1268–1274. doi: 10.1016/S0264-410X(02)00401-2.
58. Centers for Disease Control and Prevention. Licensure of a High-Dose Inactivated Influenza Vaccine for Persons Aged ≥ 65 Years (Fluzone High-Dose) and Guidance for Use—United States, 2010. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2010.
59. Paul-Ehrlich-Institut Medicinal Products. Vaccines. Seasonal Influenza Vaccines. [(accessed on 1 March 2022)]. Available online: <https://www.pei.de/EN/medicinal-products/vaccines-human/influenza-flu/influenza-flu-node.html>
- 60 Administration U.S.F.D. Flucelvax Quadrivalent. [(accessed on 1 March 2022)]; Available online: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/flucelvax-quadrivalent>
61. Giurgea L.T., Morens D.M., Taubenberger J.K., Memoli M.J. Influenza Neuraminidase: A Neglected Protein and Its Potential for a Better Influenza Vaccine. *Vaccines*. 2020;8:409. doi: 10.3390/vaccines8030409.
62. Hegde NR (2015) Cell culture-based influenza vaccines: a necessary and indispensable investment for the future. *Hum Vaccin Immunother* 11(5):1223–1234. <https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1016666>
63. Suzuki T., Kawaguchi A., Aina A., Tamura S.I., Ito R., Multihartina P., Setiawaty V., Pangesti K.N., Odagiri T., Tashiro M., Hasegawa H. (2015) Relationship of the quaternary structure of human secretory IgA to neutralization of influenza virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 112:7809–7814. <https://doi.org/10.1073/pnas.1503885112>
64. Hoft DF, Lottenbach KR, Blazevic A, et al. Comparisons of the humoral and cellular immune responses induced by live attenuated influenza vaccine and inactivated influenza vaccine in adults. *Clin Vaccine Immunol* 2017; 24: e00414-16.
65. Ashkenazi S, Vertruyen A, Aristegui J, et al. Superior relative efficacy of live attenuated influenza vaccine compared with inactivated influenza vaccine in young children with recurrent

- respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 870–879. doi: 10.1097/01.inf.0000237829.66310.85
66. Belshe RB, Edwards KM, Vesikari T, et al. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *N Engl J Med* 2007; 356: 685–696. doi: 10.1056/NEJMoa065368
67. European Medicines Agency Supemtek. [(accessed on 1 March 2022)]. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/supemtek>
68. Inc., S.P. Flublok® Quadrivalent (Influenza Vaccine) Fact Sheet. Sanofi Pasteur Inc.; Paris, France: 2018.
69. Protein Sciences Corporation Superior Protection by Flublok® Influenza Vaccine in Seniors Documented in New England Journal of Medicine. [(accessed on 1 March 2022)]. Available online: <https://www.prnewswire.com/news-releases/superior-protection-by-flublok-influenza-vaccine-in-seniors-documented-in-new-england-journal-of-medicine-300478298.html>
70. Centers for Disease Control and Prevention. How Influenza (Flu) Vaccines Are Made. [(accessed on 1 March 2022)]; Available online: <https://www.cdc.gov/flu/prevent/how-fluvaccine-made.htm>
71. Felberbaum R.S. The baculovirus expression vector system: A commercial manufacturing platform for viral vaccines and gene therapy vectors. *Biotechnol. J.* 2015;10:702–714. doi: 10.1002/biot.201400438.
72. Buckland B., Boulanger R., Fino M., Srivastava I., Holtz K., Khramtsov N., McPherson C., Meghrous J., Kubera P., Cox M.M. Technology transfer and scale-up of the Flublok recombinant hemagglutinin (HA) influenza vaccine manufacturing process. *Vaccine.* 2014;32:5496–5502. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.07.074.
73. Safdar A., Rodriguez M.A., Fayad L.E., Rodriguez G.H., Pro B., Wang M., Romaguera J.E., Goy A.H., Hagemester F.B., McLaughlin P., et al. Dose-related safety and immunogenicity of baculovirus-expressed trivalent influenza vaccine: A double-blind, controlled trial in adult patients with non-Hodgkin B cell lymphoma. *J. Infect. Dis.* 2006;194:1394–1397. doi: 10.1086/508493.
74. Treanor J.J., El Sahly H., King J., Graham I., Izikson R., Kohberger R., Patriarca P., Cox M. Protective efficacy of a trivalent recombinant hemagglutinin protein vaccine (FluBlok(R)) against influenza in healthy adults: A randomized, placebo-controlled trial. *Vaccine.* 2011;29:7733–7739. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.07.128.
75. Dunkle L.M., Izikson R., Patriarca P., Goldenthal K.L., Muse D., Callahan J., Cox M.M.J. Efficacy of Recombinant Influenza Vaccine in Adults 50 Years of Age or Older. *N. Engl. J. Med.* 2017;376:2427–2436. doi: 10.1056/NEJMoa1608862.
76. Cox M.M., Izikson R., Post P., Dunkle L. Safety, efficacy, and immunogenicity of Flublok in the prevention of seasonal influenza in adults. *Ther. Adv. Vaccines.* 2015;3:97–108. doi: 10.1177/2051013615595595.
77. Trombetta C.M., Montomoli E. Progress on Seasonal and Pandemic Influenza Vaccines. *Vaccines.* 2021;9:1068. doi: 10.3390/vaccines9101068.
78. NIAID Universal Influenza Vaccine Research. [(accessed on 26 April 2022)]; Available online: <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/universal-influenza-vaccine-research>
79. Erbedding E.J., Post D.J., Stemmy E.J., Roberts P.C., Augustine A.D., Ferguson S., Paules C.I., Graham B.S., Fauci A.S. A Universal Influenza Vaccine: The Strategic Plan for the National

Institute of Allergy and Infectious Diseases. J. Infect. Dis. 2018;218:347–354. doi: 10.1093/infdis/jiy103.

80. Moderna. Moderna Announces New Development Programs Ahead of 3rd Annual Vaccines Day. [(accessed on 26 April 2022)]. Available online: <https://investors.modernatx.com/news/news-details/2022/Moderna-Announces-New-Development-Programs-Ahead-of-3rd-Annual-Vaccines-Day/default.aspx>.

МАУСЫМДЫҚ ТҰМАУҒА ҚАРСЫ ВАКЦИНАЛАР БОЙЫНША ҚАЗІРГІ ЖАҒДАЙҒА ШОЛУ

Дж.А. Байызбекова 

Инфекциялық бақылаудың республикалық ғылыми-практикалық орталығы, Қоғамдық денсаулық сақтау ұлттық институты, Қырғызстан
djauna2001@mail.ru

Аннотация. Тұмау вирусын жұқтыру маусымдық эпидемиялар мен бүкіл әлемде үлкен ауру мен өлімге алып келетін кезеңді пандемияларды тудырады. Вакцинация тұмаудың алдын алудың ең маңызды құралы болып табылады және тұмау вирусының тұрақты түрде өзгеріп тұруына байланысты вакцинаның құрамын жыл сайын жаңарту қажет. Вирусты эпидемиологиялық тұрғыда қадағалау вакцина жасауға лайықты кандидат-вирусты дұрыс таңдау және дәріге төзімді штаммдарды ерте анықтау үшін маңызды.

Бұл мақалада қазіргі вакцина нұсқалары мен вакцинаға лайықты кандидат-эзірлемелердің шолуы көрсетілген. Қазіргі уақытта тұмауға қарсы вакциналардың үш түрі лицензияланған: инактивтелген, әлсіздендірілген тірі және рекомбинантты. Ағымдағы тұмауға қарсы вакциналардың тиімділігі субоптималды және 40-60% деңгейінде бағаланады, яғни, вакцина штаммдарының айналымдағы вирустармен сәйкестігі антигендік тұрғыдан жақсы. Жалпы, тұмауға қарсы вакциналар адамдар арасында осы инфекциямен ауыруы мен өлімінен қорғауда тиімді. Дегенмен, тиімділік вакцинаны алушының жасы, вакцина құрамындағы штаммның айналымдағы вирусқа сәйкестігі, өндіріс процесі және субъектінің бұрынғы вакцинация тарихы сияқты бірқатар факторларға байланысты. Келесі ұрпақ вакциналары, әмбебап вакциналар және аралас вакциналар қазіргі жетістіктердің нәтижесі және тұмауға қарсы вакциналардың болашақта дамуының негізі болып табылады.

Түйін сөздер: тұмау; вакцинаның алдын алу; иммундық жүйе.

OVERVIEW OF THE CURRENT SITUATION ON SEASONAL INFLUENZA VACCINES

D.A. Baiyzbekova 

Republican Scientific and Practical Center for Infection Control, National Institute of Public Health,
Kyrgyzstan
djayna2001@mail.ru

Abstract. Influenza virus infection causes seasonal epidemics and periodic pandemics, resulting in high morbidity and mortality worldwide. Vaccination is the most important tool for the prevention of influenza, while annual renewal of the composition of the vaccine is required due to the constant variability of the influenza virus. Epidemiological surveillance of the virus plays an important role in the better selection of candidate viruses for vaccines and early detection of drug-resistant strains.

This work presents an overview of current vaccine options and existing vaccine candidate developments. Today, three types of influenza vaccines are licensed in the world: inactivated, live attenuated and recombinant. The effectiveness of the current version of the influenza vaccine is suboptimal and is estimated at 40–60% when the vaccine strains antigenically correspond well to the circulating viruses. In general, the influenza vaccine is effective against morbidity and mortality among the population from this infection. However, the effectiveness of the vaccine depends on a number of factors, such as the age of the vaccinated, the corresponding strain included in the vaccine, the circulating virus, the production process itself, and the subject's previous vaccination history. Next-generation vaccines, universal vaccines and combination vaccines are the result of modern achievements and the basis for the future development of influenza vaccines.

Keywords: influenza; vaccine prevention; immune system.