



ДИНАМИКА ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ ПРИ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ГРИППА У ЮНОШЕЙ В ПРИМОРСКОМ КРАЕ

Ю.А. Ли¹, М.Н. Дмитраченко¹, М.П. Костинов^{2,3}, Е.В. Маркелова¹, И.Б. Королев¹, С.Л. Сапрыкин⁴

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

² Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

⁴ Тихоокеанский флот Министерства обороны Российской Федерации, Владивосток, Россия

Influenza vaccination and cytokine profile dynamics in young men in Primorsky krai

Yu.A. Li¹, M.N. Dmitrachenko¹, M.P. Kostinov^{2,3}, E.V. Markelova¹, I.B. Korolev¹, S.L. Saprykin⁴

¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

² Research Institute of Vaccines and Serums named after I.I. Mechnikov, Moscow, Russia

³ First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia

⁴ The Pacific Fleet of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Vladivostok, Russia

Резюме

Сезонная вакцинация против гриппа рассматривается как наиболее эффективный метод специфической профилактики этой инфекции. Однако в последние годы широко изучается вопрос неспецифического, тренировочного воздействия вакцин на иммунную систему. Одним из механизмов реализации может быть изменение продукции цитокинов у привитых.

Цель: изучение динамики провоспалительных и противовоспалительных цитокинов до и после вакцинации от гриппа

Материалы и методы: в исследовании приняли участие 75 юношей, средний возраст — $18,7 \pm 0,8$ лет, которых привили вакциной «Совигрипп» и которым производился двукратный забор крови: до вакцинации и через 1 месяц после вакцинации от гриппа. В сыворотке крови путем твердофазного иммуноферментного анализа определяли уровни цитокинов: IL1 β , IL4, IL6, IL8, IL10, IL17, IFN γ , TNF α . Учет результатов проводился с помощью автоматического иммуноферментного анализатора. Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием пакета программ STATISTICA 10.

Результаты: при анализе цитокинов до вакцинации в 100 % случаев было выявлено повышение уровней IL8, IL17 и в 76 % случаев IL6. В пределах общепринятых норм у 92 % обследованного контингента определялся только TNF α . Остальные показатели были снижены: IFN γ — в 100 %, IL1 β и IL4 — более чем в 80 % и IL10 — в 50 % случаев. После вакцинации от гриппа наблюдалась заметная тенденция к снижению уровней всех цитокинов по сравнению с исходными значениями.

Заключение: результаты исследования выявили особенности в уровнях цитокинов до и после вакцинации от гриппа у здоровых молодых людей, которые характеризовались отклонениями от нормы в обе стороны.

Ключевые слова: вакцинация от гриппа, цитокиновый профиль, иммунологический статус.

Abstract

Seasonal vaccination against influenza is considered the most effective method of specific prevention of this infection. However, in recent years, the issue of non-specific, training effects of vaccines on the immune system has been widely studied. One of the mechanisms of implementation may be a change in the production of cytokines in vaccinated people.

Purpose of the study: to study the dynamics of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines before and after vaccination against influenza.

Materials and methods: The study involved 75 young men, the average age was 18.7 ± 0.8 years, who were vaccinated with the Sovigripp vaccine. Those included in the study had two blood samples: (1) — before the flu vaccination; (2) — one month after the flu vaccination. Serum levels of pro- and anti-inflammatory cytokines were determined by solid-phase enzyme immunoassay: IL1 β , IL4, IL6, IL8, IL10, IL17, IFN γ , TNF α . The results were recorded using an automatic enzyme immunoassay analyzer. Statistical processing of the obtained results was carried out using the STATISTICA 10 software package.

Results: In the analysis of cytokines before vaccination, an increase in IL8, IL17 and IL6 levels was detected in 100 % of cases — in 76 % of cases. Within the generally accepted norms, only TNF α was determined in 92 % of the surveyed population. The remaining indicators were reduced: IFN γ — in 100 %, IL1 β and IL4 — in more than 80 % and IL10 — in 50 % of cases. After influenza vaccination, there was a noticeable tendency to decrease the levels of all cytokines compared to baseline values.

Conclusion: The results of the study revealed features in cytokine levels before and after influenza vaccination in healthy young people, which were characterized by deviations from the norm in both directions.

Key words: influenza vaccination, cytokine profile, immunological status.

Введение

Вакцинация сегодня — это наиболее эффективный метод специфической профилактики инфекционных заболеваний. Поствакцинальные антигены готовят иммунную систему к встрече с реальными патогенами [1]. Препараты для вакцинации против гриппа ежегодно обновляются и совершенствуются для борьбы с наиболее распространенными штаммами вируса, ожидаемыми в предстоящем сезоне. Несмотря на это, по всему миру ежегодно регистрируется около 1 млрд случаев сезонного гриппа, из которых 3–5 млн случаев — это тяжелые формы заболевания, а количество смертей от респираторных патологий, вызванных вирусами гриппа, достигает 650 тыс. человек в год. Понимание иммунных механизмов, «включающихся» при вакцинации и лежащих в основе ее эффективности, — важная составляющая, которая до сих пор детально не изучена. Достоверно установлено, что преобладание или недостаток тех или иных про- или противовоспалительных факторов могут привести как к благоприятным, так и к различным неблагоприятным эффектам вакцинации, таким как, например, активация аутоиммунных заболеваний, развитие хронических инфекций, а также возникновение нежелательных последствий после перенесенной инфекции или вакцинации [2]. Помимо иммунологических показателей, описано огромное множество других факторов, например, климатических, которые также способны в значительной степени влиять на эффективность вакцинации [3]. Соответственно, те или иные значимые факторы эффективности вакцинации целесообразно анализировать в однородных группах населения.

Цель исследования — изучение динамики цитокинов у молодых мужчин до и после вакцинации от гриппа.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 75 юношей (средний возраст — $18,7 \pm 0,8$ лет), которых провакцинировали инактивированной субъединичной вакциной «Совигрипп» (производитель АО НПО «Микроген», Россия). Всеми включенными в исследуемую группу было подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями включения в исследование являлись: возраст 18–20 лет, отсутствие острых, хронических или аллергических и других заболеваний, отсутствие аллергических реакций на куриный белок, интервал не менее 3 месяцев после последней иммунизации другими вакцинами. Наблюдение за вакцинированным контингентом осуществлялось в течение 1 месяца после вакцинации.

Включенным в исследование юношам производился двукратный забор крови: до вакцинации и через 1 месяц после вакцинации от гриппа.

В сыворотке крови путем твердофазного иммуноферментного анализа определялись уровни про- и противовоспалительных цитокинов: IL1 β , IL4, IL6, IL8, IL10, IL17, IFN γ , TNF α , для определения уровней использовались тест-системы ЗАО «Вектор-Бест». Учет результатов проводился с помощью автоматического иммуноферментного анализатора «Multiscan» (Китай). Концентрация цитокинов выражалась в пикограммах на миллилитр (пг/мл). Для выявления антител к гриппу использовалась реакция гемагглютинации и торможения гемагглютинации с диагностикумами гриппозными (сухими) производства Научно-исследовательского института гриппа РАМН. В исследовании использовали антигены вирусов гриппа В и вирусов гриппа АН1N1, АН3N2. Учет реакции проводили визуально, сыворотки с титром торможения гемагглютинации 1:40 и выше считали иммунными. Сравнение результатов до вакцинации проводилось с референсными значениями, взятыми из литературных источников [4].

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием пакета программ STATISTICA 10. Нормальность распределения совокупностей количественных данных оценивалась по критерию Колмогорова — Смирнова. Количественные данные представлены в виде $Me (Q_{25} - Q_{75})$ и графически в виде боксплотов; качественные данные — в виде абсолютных и относительных частот (n (%)). Для определения статистической значимости при сравнении 2 попарно не связанных между собой вариационных рядов при ненормальном распределении количественных признаков использовался непараметрический U-критерий Манна — Уитни. Корреляционный анализ признаков выполнялся с использованием непараметрического метода Спирмена (коэффициент корреляции — r_s).

Результаты исследования

Антитела к гриппу АН1N1, АН3N2 и В до вакцинации определялись лишь в нескольких образцах сыворотки в титре ниже 1:40 и в среднем по группе $1:23 \pm 4,3$, а после вакцинации — средние значения титров антител к гриппу составляли $1:95 \pm 2$.

При анализе цитокинов до вакцинации в 100% случаев было выявлено повышение уровней IL8 и IL17, а уровня IL6 — в 76% случаев. В пределах общепринятых норм у 92% обследованного контингента определялся только TNF α . Остальные показатели были снижены: IFN γ — в 100% случаев, IL1 β и IL4 — более чем в 80% и IL10 — в 50% случаев (табл. 1).

Таблица 1

Процентное соотношение лиц с высокими и низкими уровнями цитокинов относительно нормальных значений до и после вакцинации исследуемой группы от гриппа (%)

Показатели (пг/мл)	До вакцинации			Через 1 мес. после вакцинации		
	↓	N	↑	↓	Исходные значения	↑
IL1 β	82%	13%	5%	89%	5%	5%
IL6	5%	19%	76%	79%	0%	21%
IL8	0%	0%	100%	74%	0%	26%
IL17	0%	0%	100%	20%	72%	8%
IFN γ	100%	0%	0%	63%	5%	32%
TNF α	8%	92%	0%	76%	7%	17%
IL4	86%	7%	7%	100%	0%	0%
IL10	50%	25%	25%	89%	0%	11%

↑ — выше нормальных значений; N — нормальные значения; ↓ — ниже нормальных значений.

После вакцинации от гриппа наблюдалась заметная тенденция к снижению уровней всех цитокинов по сравнению с исходными значениями, как провоспалительных, так и противовоспалительных — более чем в 70% случаев (см. табл. 1).

Анализ провоспалительных цитокинов показал, что IL1 β достоверно снижался после вакцинации: до вакцинации — 5,6 (3,1–14,2) пг/мл, после вакцинации — 2 (1,1–3,9) пг/мл (рис. 1.A). IL6, несмотря на повышенные значения в 76% случаев до вакцинации, после вакцинации снижался в 11,6 раза по сравнению с исходным уровнем: 27,8 (7,1–59,9) и 2,4 (1–14,8) пг/мл соответственно ($p \leq 0,01$) (рис. 1.B). IL8 в 100% случаев превышал нормальные уровни до вакцинации, но достоверно снижался после вакцинации более чем в 70% случаев, хотя при этом в некоторых случаях отмечались «выбросы» с увеличением количества данного цитокина: до вакцинации — 29,9 (19,51–32,14) пг/мл, после вакцинации — 16,45 (3,2–120,7) пг/мл (рис. 1.C), в 26% случаев уровень IL8 еще больше возрастал

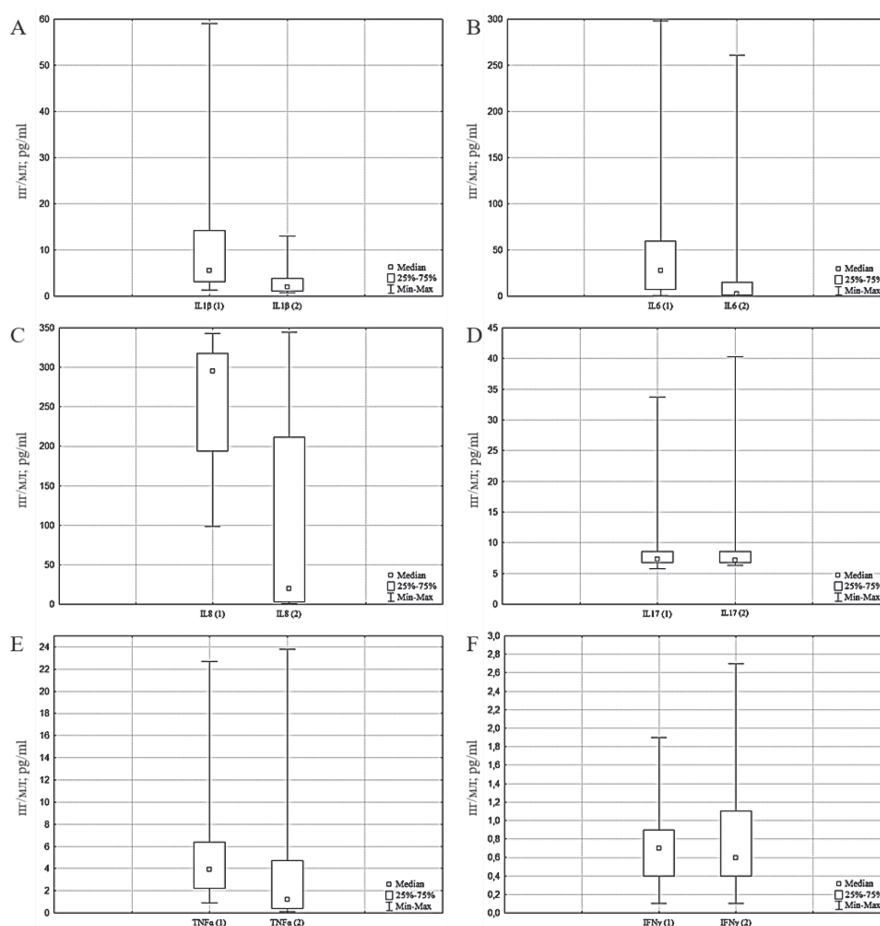


Рис. 1. Распределение уровней провоспалительных (IL1, IL6 β , IL8, IL17, TNF α , IFN γ) цитокинов до и через 1 мес. после вакцинации исследуемого контингента от гриппа: А — IL1 β (1) — до вакцинации, IL1 β (2) — после вакцинации; В — IL6(1) — до вакцинации, IL6(2) — после вакцинации; С — IL8(1) — до вакцинации, IL8(2) — после вакцинации; D — IL8(1) — до вакцинации, IL17(2) — после вакцинации; E — TNF α (1) — до вакцинации, TNF α (2) — после вакцинации; F — IFN γ (1) — до вакцинации, IFN γ (2) — после вакцинации

(см. табл. 1). Без изменений у большинства исследуемого контингента остались показатели только по IL17 — в 72% случаев. Снижения уровня IL17 статистически не подтвердилось: до вакцинации — 7,33 (6,82–8,58) пг/мл, после вакцинации — 7,19 (6,81–8,55) пг/мл (рис. 1.D). Уровень IFN γ до вакцинации был ниже использованного референсного значения у 100% исследуемого контингента, после вакцинации наблюдалось еще большее снижение его значений в 63% случаев: 0,7 (0,4–0,9) и 0,6 (0,4–1,1) пг/мл соответственно ($p \leq 0,01$) (рис. 1.E). Единственный показатель, который исходно в подавляющем большинстве случаев определялся в пределах нормальных значений, — TNF α . Он также достоверно снижался после вакцинации от гриппа: до вакцинации — 3,9 (2,2–6,4) пг/мл, после вакцинации — 1,2 (0,4–4,7) пг/мл (рис. 1.F).

Противовоспалительные цитокины IL4 и IL10 снижались после вакцинации по сравнению с исходными уровнями: IL4 до вакцинации — 1,02 (0,75–1,28) пг/мл, после вакцинации — 0,82 (0,34–1,12) пг/мл (рис. 2. A); IL10, если оценивать медианы, незначительно повышался, но при построении боксплотов или при оценке перцентилей видно, что эта разница не существенна: до вакцинации — 4,47 (1,84–14,75) пг/мл, после вакцинации 5,21 (2,56–10,83) пг/мл (рис. 2.B).

Количественные показатели для наглядности представлены в таблице 2.

Для оценки динамики цитокинового профиля на фоне вакцинации от гриппа также был рассчитан провоспалительный коэффициент К как отношение суммы провоспалительных цитокинов к сумме противовоспалительных цитокинов:

$$K = \frac{(IL1\beta + IL6 + IL8 + TNF\alpha + IFN\gamma)}{(IL4 + IL10)}$$

Было выявлено, что после вакцинации от гриппа среднее значение коэффициента воспаления

увеличилось в 6 раз с 10,00 (5,17–44,44) до 59,21 (6,98–101,16) (* $p \leq 0,05$) соответственно, что свидетельствовало об активации иммунитета в ответ на вакцинацию, несмотря на разнонаправленные количественные изменения уровней цитокинов при их оценке по отдельности.

Таблица 2

Количественные (Me (Q₂₅–Q₇₅)) показатели динамики уровней цитокинов до и через 1 мес. после вакцинации исследуемого контингента от гриппа

Показатели (пг/мл)	До вакцинации Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)	После вакцинации Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)
IL1	5,6 (3,1–14,2)	2 (1,1–3,9)*
IL6	27,8 (7,1–59,9)	2,4 (1–14,8)**
IL8	29,9 (19,51–32,14)	16,45 (3,2–120,7)*
IL17	7,33 (6,82–8,58)	7,19 (6,81–8,55)
IFN	0,7 (0,4–0,9)	0,6 (0,4–1,1)**
TNF	3,9 (2,2–6,4)	1,2 (0,4–4,7)*
IL4	1,02 (0,75–1,28)	0,82 (0,34–1,12)
IL10	4,47 (1,84–14,75)	5,21 (2,56–10,83)

Степень достоверности различий показателей между группами: * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$.

Обсуждение

В настоящее время продолжают исследования по оценке влияния вакцинации на различные параметры иммунной системы, взаимосвязь с формированием специфического иммунитета [5–7]. Основной задачей исследования являлось изучение динамики цитокинов у молодых мужчин после вакцинации против гриппа и оценка ее влияния на цитокиновый профиль привитого индивидуума. Контингент обследованных — это была практически «идеальная» контрольная группа: юноши категории годности А, I группы здоровья, одинакового

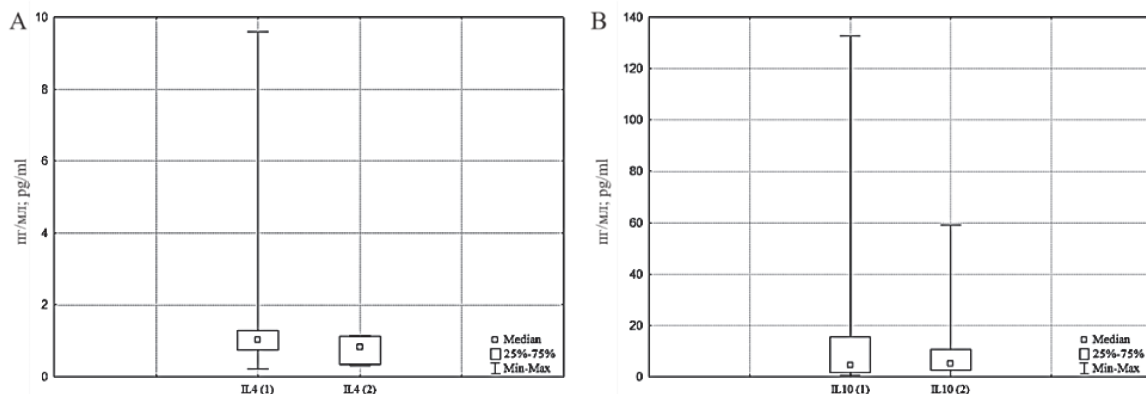


Рис. 2. Распределение уровней противовоспалительных (IL4, IL10) цитокинов до и после вакцинации исследуемого контингента от гриппа: А — IL4(1) — до вакцинации, IL4(2) — после вакцинации; В — IL10(1) — до вакцинации, IL10(2) — после вакцинации

возраста, проживавшие в одинаковых эпидемиологических условиях, что натолкнуло нас на мысль о сравнении их показателей в динамике относительно исходных данных, полученных до вакцинации у испытуемых.

При оценке исходных уровней цитокинов отмечалось, что в пределах условной нормы [4] регистрировались только значения TNF α (у 92% лиц), тогда как большинство остальных показателей были снижены. После вакцинации от гриппа выявлено снижение количественного содержания про- и противовоспалительных цитокинов, в том числе и TNF α , за исключением IL17, IL4, IL10. Наши результаты оказались сопоставимы с другими работами с похожим дизайном исследования. Например, в исследовании Weichun Tang et al. [8], в котором сравнивались живые и инактивированные вакцины от гриппа, также наблюдалось снижение уровней IL8 и TNF α после вакцинации, независимо от типа вакцины [9–11]. А в исследовании Mc Donald et al. [12] было зафиксировано, что уровни IL6, IL1 β , IFN γ и TNF α в сыворотке крови падают ниже исходных уровней у мышей через 24–48 ч после получения инактивированной вакцины против гриппа [13]. Средние уровни IFN γ , по данным различных исследований, также имели тенденцию к снижению после вакцинации, разница со средним значением до вакцинации была наиболее значимой для реципиентов инактивированной вакцины [8].

Интересно, что в исследовании, в котором проводилось сравнение уровней цитокинов после введения инактивированной вакцины от гриппа в группах заболевших и не заболевших гриппом, было выявлено, что уровни IL8 были значительно ниже в группе заболевших по сравнению с группой контроля (21,7 пг/мл против 31,5 пг/мл, $p < 0,05$). Также в группе заболевших наблюдались низкие уровни IL6 и IL10.

Уровни IL1 β после вакцинации в ряде независимых исследований также были снижены по сравнению со значениями до вакцинации (0,52 пг/мл) для группы заболевших (0,37 пг/мл) и для контрольной группы (0,39 пг/мл), при этом было показано, что большая значимость IL1 β определялась при сравнении групп, вакцинированных живой и инактивированной вакцинами [12, 13]. Это, возможно, указывает на то, что динамика изменений вышеупомянутых цитокинов после вакцинации может быть полезной для прогнозирования результата вакцинации. Модуляция интерлейкинового ответа также важна для прогнозирования эффективной вакцинации, она может отличаться от регуляции иммунного ответа, который определяет эффективность вакцинации инактивированной вакциной [14].

Существует высокая вариабельность уровней цитокинов среди различных исследуемых групп,

на которую оказывают влияние множество экзо- и эндогенных факторов, и это отражается в широком разбросе данных, поэтому в ряде случаев целесообразно оценивать полученные данные с применением математических моделей, например, с помощью расчёта коэффициентов. Интересные данные продемонстрированы при анализе соотношения sCD25/IL1 β [15]. Отмечалось, что значения коэффициента для групп заболевших после вакцинации инактивированной вакциной были значительно выше, чем средние значения до вакцинации и соответствующих контрольных групп. Это указывает на то, что определенные комбинации поствакцинального цитокинового ответа могут быть предикторами успеха вакцинации. Это было подтверждено и в проведенном нами исследовании при расчёте коэффициента К как отношения суммы провоспалительных цитокинов к сумме противовоспалительных цитокинов. Оказалось, что иммунизация против гриппа с использованием субъединичных иммуноадьювантных вакцин сопровождалась увеличением среднего значения коэффициента воспаления, который повысился в 6 раз с 10,00 (5,17–44,44) до 59,21 (6,98–101,16) (* $p \leq 0,05$) соответственно.

Следовательно, несмотря на снижение большинства цитокинов после введения вакцины от гриппа, наблюдалась активация воспалительного компонента иммунного ответа и, вероятно, с вовлечением других молекулярно-клеточных механизмов в поствакцинальный период [16–21].

Отрицательная сторона нашего исследования состоит в том, что оно проводилось на ограниченном контингенте с наблюдением в течение 1 месяца после вакцинации от гриппа. В данный период времени заболевших ни гриппом, ни другими респираторными инфекциями выявлено не было.

Заключение

Результаты исследования выявили особенности в уровнях цитокинов до и после вакцинации от гриппа у здоровых молодых людей, которые характеризовались отклонениями от нормы в обе стороны. Нельзя исключить влияние на показатели непрерывной антигенной стимуляции циркулирующим вирусом COVID-19 во время пандемии (исследование проведено в 2021 г.) [21–23]. Тем не менее, коэффициент соотношения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов К после вакцинации был значительно повышен, что свидетельствует об изменениях в сторону воспалительного ответа.

Требуются дальнейшие исследования с анализом взаимосвязей между иммунными показателями, включая оценку специфического иммунного ответа и влияния индивидуальных особенностей исследуемых субъектов.

Литература

1. Костинов, М.П. Эффективность вакцинации против гриппа в условиях пандемии COVID-19 (материал для подготовки лекции) / М.П. Костинов [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. — 2023. — Т. 12, № 4. — С. 90–99. — DOI: 10.33029/2305-3496-2023-12-4-90-99
2. Шамшева, О.В. Вакцинация и здоровье человека / О.В. Шамшева // Детские инфекции. — 2015. — Т. 14, № 4. — С. 6–12. — DOI: 10.22627/2072-8107-2015-14-4-6-12
3. Приоритетная вакцинация респираторных инфекций в период пандемии SARS-CoV-2 и после ее завершения: пособие для врачей / под ред. М.П. Костинова, А.Г. Чучалина. — М.: Группа МДВ, 2020. — 32 с. — ISBN 976-5-906748-16-4
4. Крылова, Н.В. Особенности цитокинового профиля на ранних стадиях инфицирования вирусом клещевого энцефалита у вакцинированных и невакцинированных людей / Н.В. Крылова, Г.Н. Леонова, Е.В. Павленко // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2012. — № 4. — С. 78–81.
5. Костинов, М.П. Иммунопатогенные свойства SARS-CoV-2 как основа для выбора патогенетической терапии / М.П. Костинов // Иммунология. — 2020. — Т. 41, № 1. — С. 83–91. — DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-83-91
6. Костинов М.П. Отечественные иммуностропные средства в профилактике, терапии и реабилитации пациентов с COVID-19: монография. — / М.П. Костинов. — М.: Группа МДВ, 2024. — 172 с. — ISBN 978-5-906748-27-0
7. Юшкова, С.В. Уровень антител к штаммам вируса гриппа у здоровых вакцинированных на этапе завершения пандемии COVID-19 / С.В. Юшкова [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2024. — Т. 14, №1. — С. 57–65. — DOI: 10.15789/2220-7619-LOI-17598
8. Tang W., Xie H., Ye Z. et al. Post-vaccination serum cytokines levels correlate with breakthrough influenza infections. *Sci Rep.*, 2023, Vol.13, no. 1174. DOI: 10.1038/s41598-023-28295-8
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 VACM., Domínguez-Andrés J., Moorlag SJCFM., Taks E., Ostermann P.N., Müller L., Schaal H., Adams O., Borkhardt A., Ten O.J., Crevel R., Li Y., Netea M.G. Induction of trained immunity by influenza vaccination – impact on COVID-19. *PLoS Pathog.*, 2021, Vol. 17, no. 10. DOI: 10.1371/journal.ppat.1009928.
10. Ramakrishnan A., Althoff K.N., Lopez J.A., Coles C.L., Bream J.H. Differential serum cytokine responses to inactivated and live attenuated seasonal influenza vaccines. *Cytokine.*, 2012, Vol. 60, no. 3, pp. 661-6. DOI: 10.1016/j.cyto.2012.08.004.
11. Talaat K.R., Halsey N.A., Cox A.B., Coles C.L., Durbin A.P., Ramakrishnan A., Bream J.H. Rapid changes in serum cytokines and chemokines in response to inactivated influenza vaccination. *Influenza Other Respir Viruses.*, 2018, Vol. 12, no.2, pp. 202-210. DOI: 10.1111/irv.12509.
12. McDonald J.U., Zhong Z., Groves H.T., Tregoning J.S. Inflammatory responses to influenza vaccination at the extremes of age. *Immunology.*, 2017, Vol. 151, no. 4, pp. 451-463. DOI: 10.1111/imm.12742.
13. Martin J.M., Avula R., Nowalk M.P., Lin C.J., Horne W.T., Chandran U.R., Nagg J.P., Zimmerman R.K., Cole K.S., Alcorn J.F. Inflammatory Mediator Expression Associated With Antibody Response Induced by Live Attenuated vs Inactivated Influenza Virus Vaccine in Children. *Open Forum Infect Dis.*, 2018, Vol. 5, no. 11. DOI: 10.1093/ofid/ofy277. .
14. Bouwman W., Verhaegh W., Holtzer L., van de Stolpe A. Measurement of Cellular Immune Response to Viral Infection and Vaccination. *Front Immunol.*, 2020, Vol. 11, no. 575074. DOI: 10.3389/fimmu.2020.575074.
15. Garcia-Gasalla M., Berman-Riu M., Rodriguez A., Iglesias A., Fraile-Ribot P.A., Toledo-Pons N., Pol-Pol E., Ferré-Beltrán A., Artigues-Serra F., Martín-Pena M.L., Pons J., Murillas J., Oliver A., Riera M., Ferrer J.M. Elevated complement C3 and increased CD8 and type 1 helper lymphocyte T populations in patients with post-COVID-19 condition. *Cytokine.*, 2023, Vol. 169, no. 156295. DOI: 10.1016/j.cyto.2023.156295.
16. Костинов, М.П. Эффективность вакцинации против гриппа в условиях пандемии COVID-19 (материал для подготовки лекции) / М.П. Костинов [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. — 2023. — Т. 12, № 4. — С. 90–99. — DOI: 10.33029/2305-3496-2023-12-4-90-99
17. Хромова Е.А. Влияние иммуноадаьювантной и безадаьювантных вакцин против гриппа на иммунофенотип лимфоцитов in vitro / Е.А. Хромова [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2023. — Т. 13, № 3. — С. 430–438. — DOI: 10.15789/2220-7619-ТЮ-1250
18. Хромова Е.А. Вакцины против гриппа: влияние на TLRs / Е.А. Хромова [и др.] // Российский иммунологический журнал. Тематический выпуск «Калининградский научный форум». — 2016. — Т. 10, № 2–1. — С. 505–507.
19. Хромова, Е.Е. Сравнительная активность вакцин против гриппа: влияние на субпопуляционную структуру лимфоцитов / Е.Е. Хромова [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2016. — № 6. — С. 61–65. — DOI: 10.36233/0372-9311-2016-6-61-65
20. Соколова, Т.М. Вакцины «Гриппол» и «Инфлювак» — индукторы генов факторов врожденного и адаптивного иммунитета в клетках крови человека / Т.М. Соколова [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2014. — № 5. — С. 37–43.
21. Kostinov M., Akhmatova N., Khromova E. et al. Cytokine profile in human peripheral blood mononuclear leukocytes exposed to immunoadjuvant and adjuvant-free vaccines against influenza. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, P. 1351. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01351.
22. Smith D.J., Forrest S., Ackley D.H., Perelson A.S. Variable efficacy of repeated annual influenza vaccination. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 1999, Vol. 96, no. 24. DOI: 10.1073/pnas.96.24.14001.
23. Plant E.P., Fredell L.J., Hatcher B.A., Li X., Chiang M.J., Kosikova M., Xie H., Zoueva O., Cost A.A., Ye Z., Cooper M.J. Different Repeat Annual Influenza Vaccinations Improve the Antibody Response to Drifted Influenza Strains. *Sci Rep.*, 2017, Vol.7, no. 1. DOI: 10.1038/s41598-017-05579-4.

References

1. Kostinov M.P., Tyukavkina S.Yu., Kharseeva G.G., Nas-taeva N.Yu. Efficiency of influenza vaccination in the context of the COVID-19 pandemic (material for preparing a lesson). *Infectious diseases: news, opinions, training*, 2023, Vol. 12, no. 4, pp. 90–99. DOI: 10.33029/2305-3496-2023-12-4-90-99.
2. Shamsheva O.V. Vaccination and human health. *Children's infections*, 2015, Vol. 14, no. 4, pp. 6-12. DOI: 10.22627/2072-8107-2015-14-4-6-12
3. Priority vaccination against respiratory infections during the SARS-CoV-2 pandemic and after its completion. A manual for doctors. Edited by M.P. Kostinov, A.G. Chuchalin. ulcer. Moscow: MDV Group, 2020, 32 p. ISBN 976-5-906748-16-4
4. Krylova N.V., Leonova G.N., Pavlenko E.V. Features of the cytokine profile in the early stages of infection with tick-borne encephalitis virus in vaccinated and unvaccinated people. *Pacific Medical Journal*, 2012, no. 4, pp. 78-81.
5. Kostinov M.P. Immunopathogenic properties of SARS-CoV-2 as a basis for choosing pathogenetic therapy. *Immunology*, 2020, Vol. 41, no. 1, pp. 83–91. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-83-91
6. Kostinov M.P. Domestic immunotropic agents in the prevention, therapy and rehabilitation of patients with COVID-19. Monograph. ulcer. Moscow: MDV Group, 2024, 172 p. ISBN 978-5-906748-27-0

7. Yushkova S.V., Kostinov M.P., Gladkova L.S., Kameleva A.A., Kachnova A.S., Kostinova A.M., Solovyova I.L., Andreeva N.P., Dagil Yu.A., Nastaeva N.Yu., Kryukova N.O., Loktionova M.N. Level of antibodies to influenza virus strains in healthy vaccinated people at the end of the COVID-19 pandemic. *Infection and Immunity*, 2024, Vol. 14, no. 1, pp. 57–65. DOI: 10.15789/2220-7619-LOI-17598
8. Tang W., Xie H., Ye Z. et al. Post-vaccination serum cytokines levels correlate with breakthrough influenza infections. *Sci Rep.*, 2023, Vol.13, no. 1174. DOI: 10.1038/s41598-023-28295-8
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 VACM., Domínguez-Andrés J., Moorlag SJCFM., Taks E., Ostermann P.N., Müller L., Schaal H., Adams O., Borkhardt A., Ten O.J., Crevel R., Li Y., Netea M.G. Induction of trained immunity by influenza vaccination – impact on COVID-19. *PLoS Pathog.*, 2021, Vol. 17, no. 10. DOI: 10.1371/journal.ppat.1009928.
10. Ramakrishnan A., Althoff K.N., Lopez J.A., Coles C.L., Bream J.H. Differential serum cytokine responses to inactivated and live attenuated seasonal influenza vaccines. *Cytokine.*, 2012, Vol. 60, no. 3, pp. 661-6. DOI: 10.1016/j.cyto.2012.08.004.
11. Talaat K.R., Halsey N.A., Cox A.B., Coles C.L., Durbin A.P., Ramakrishnan A., Bream J.H. Rapid changes in serum cytokines and chemokines in response to inactivated influenza vaccination. *Influenza Other Respir Viruses.*, 2018, Vol. 12, no.2, pp. 202-210. DOI: 10.1111/irv.12509.
12. McDonald J.U., Zhong Z., Groves H.T., Tregoning J.S. Inflammatory responses to influenza vaccination at the extremes of age. *Immunology.*, 2017, Vol. 151, no. 4, pp. 451-463. DOI: 10.1111/imm.12742.
13. Martin J.M., Avula R., Nowalk M.P., Lin C.J., Horne W.T., Chandran U.R., Nagg J.P., Zimmerman R.K., Cole K.S., Alcorn J.F. Inflammatory Mediator Expression Associated With Antibody Response Induced by Live Attenuated vs Inactivated Influenza Virus Vaccine in Children. *Open Forum Infect Dis.*, 2018, Vol. 5, no. 11. DOI: 10.1093/ofid/ofy277. .
14. Bouwman W., Verhaegh W., Holtzer L., van de Stolpe A. Measurement of Cellular Immune Response to Viral Infection and Vaccination. *Front Immunol.*, 2020, Vol. 11, no. 575074. DOI: 10.3389/fimmu.2020.575074.
15. Garcia-Gasalla M., Berman-Riu M., Rodriguez A., Iglesias A., Fraile-Ribot P.A., Toledo-Pons N., Pol-Pol E., Ferr -Beltrán A., Artigues-Serra F., Martín-Pena M.L., Pons J., Murillas J., Oliver A., Riera M., Ferrer J.M. Elevated complement C3 and increased CD8 and type 1 helper lymphocyte T populations in patients with post-COVID-19 condition. *Cytokine.*, 2023, Vol. 169, no. 156295. DOI: 10.1016/j.cyto.2023.156295.
16. Kostinov M.P., Tyukavkina S.Yu., Kharseeva G.G., Nastaeva N.Yu. Efficiency of influenza vaccination in the context of the COVID-19 pandemic (material for preparing a lecture). *Infectious diseases: news, opinions, training*, 2023, Vol. 12, no. 4, pp. 90 – 99. DOI: 10.33029/2305-3496-2023-12-4-90-99
17. Khromova E.A., Akhmatova N.K., Kostinov M.P., Shodova S.A., Stolpnikova V.N., Vlasenko A.E., Polischuk V.B., Shmitko A.D. Effect of immunoadjuvant and non-adjuvant influenza vaccines on the immunophenotype of lymphocytes in vitro. *Infection and immunity*, 2023, Vol. 13, no. 3, pp. 430-438. DOI: 10.15789/2220-7619-TIO-1250
18. Khromova E.A., Semochkin I.A., Akhmatova E.A., et al. Influenza vaccines: effect on TLRs. *Russian Journal of Immunology. Thematic issue "Kaliningrad Scientific Forum"*, 2016, Vol. 10, no. 2-1, pp. 505-507.
19. Khromova E.E., Semochkin I.A., Akhmatova E.A., et al. Comparative activity of influenza vaccines: influence on the subpopulation structure of lymphocytes. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2016, no. 6, pp. 61 – 65. DOI: 10.36233/0372-9311-2016-6-61-65
20. Sokolova T.M., Shuvalov A.N., Poloskov V.V., et al. Vaccines "Grippol" and "Influvac" – inducers of genes of innate and adaptive immunity factors in human blood cells. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2014, no. , pp. 37-43.
21. Kostinov M., Akhmatova N., Khromova E. et al. Cytokine profile in human peripheral blood mononuclear leukocytes exposed to immunoadjuvant and adjuvant-free vaccines against influenza. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, P. 1351. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01351].
22. Smith D.J., Forrest S., Ackley D.H., Perelson A.S. Variable efficacy of repeated annual influenza vaccination. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, Vol. 96, no. 24. DOI: 10.1073/pnas.96.24.14001.
23. Plant E.P., Fredell L.J., Hatcher B.A., Li X., Chiang M.J., Kosikova M., Xie H., Zoueva O., Cost A.A., Ye Z., Cooper M.J. Different Repeat Annual Influenza Vaccinations Improve the Antibody Response to Drifted Influenza Strains. *Sci Rep.*, 2017, Vol.7, no. 1. DOI: 10.1038/s41598-017-05579-4.

Авторский коллектив:

Ли Юлия Александровна — преподаватель военного учебного центра Тихоокеанского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(423)242-98-13, e-mail: julianochka160188@gmail.com

Дмитраченко Мария Николаевна — ординатор 1-го года специальности 31.08.35 «Инфекционные болезни» Тихоокеанского государственного медицинского университета; тел.: 8(423)242-98-13, e-mail: mdmitrachenko@gmail.com

Костинов Михаил Петрович — заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова; заведующий кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: 8(495)917-41-49, e-mail: monolit.96@mail.ru

Маркелова Елена Владимировна — заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии Тихоокеанского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(423)245-17-06, e-mail: markev2010@mail.ru

Королев Игорь Борисович — начальник военного учебного центра Тихоокеанского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(423) 242-98-14, e-mail: korolev@tgmu.ru

Сапрыкин Сергей Леонидович — флагманский врач соединения надводных кораблей Тихоокеанского флота; тел.: 8(423)274-05-26, e-mail: sls1976@list.ru