

## **ОБНАРУЖЕНИЕ У ЛЮДЕЙ КРОССРЕАКТИВНЫХ АНТИТЕЛ И Т-КЛЕТОК ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ПАМЯТИ К АНТРОПОНОЗНЫМ И ЗООНОЗНЫМ ПОДТИПАМ ВИРУСА ГРИППА А**

**Лосев И.В., Дони́на С.А., Петухова Г.Д., Кореньков Д.А.,  
Григорьева Е.П., Дорошенко Е.М., Руденко Л.Г., Найхин А.Н.**

*ФГБУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия*

**Резюме.** Существует реальная угроза прорыва в человеческую популяцию зоонозных (птичьих и свиных) вирусов гриппа А. В этом случае тяжесть таких пандемий зависит от состояния иммунитета населения к этим возбудителям. В мировой литературе неоднократно декларировалось положение о полном отсутствии у людей иммунитета к данным возбудителям. Мы исследовали состояние системного, локального и Т-клеточного иммунитета взрослых людей разного возраста к потенциально пандемическим зоонозным (H3N2sw, H5N1, H5N2, H7N3 и H7N9) и антропонозному (H2N2) вирусам гриппа А. Полученные результаты свидетельствуют, что у обследованных лиц существует (i) гетеросубтипический локальный (IgA-АТ) и Т-клеточный (CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>Т-клетки центральной (Т<sub>cm</sub>) и периферической (Т<sub>em</sub>) иммунологической памяти) иммунитет, но отсутствует системный иммунитет (антигемагглютинирующие и вируснейтрализующие сывороточные антитела) к птичьим вирусам гриппа А; (ii) локальный иммунитет (IgA-АТ) к циркулировавшему в 1957-1968 гг. антропонозному вирусу А (H2N2) не только у ранее праймированных лиц, но и людей, родившихся после 1968 г; (iii) полноценный системный и локальный иммунитет к потенциально пандемическому свиному вирусу А (H3N2sw). Вывод: для научно обоснованного прогноза эпидемиологической ситуации и планирования объема противоэпидемических мероприятий по потенциально пандемическим вирусам гриппа А необходим периодический мониторинг состояния коллективного иммунитета населения к этим возбудителям по всем его адаптивным параметрам. В этом плане опора только на данные молекулярно-биологического анализа возбудителей может приводить к существенным ошибкам.

*Ключевые слова:* вирус гриппа, иммунизация, гетеросубтипический иммунный ответ, живая гриппозная вакцина

### **Адрес для переписки:**

Лосев Игорь Владимирович  
ФГБУ «Институт экспериментальной медицины»  
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, 12.  
Тел.: 8 (812) 234-42-92.  
E-mail: iemlosev@gmail.com

### **Address for correspondence:**

Losev Igor V.  
Research Institute of Experimental Medicine  
197376, Russian Federation, St. Petersburg,  
Acad. Pavlov str., 12.  
Phone: 7 (812) 234-42-92.  
E-mail: iemlosev@gmail.com

### **Образец цитирования:**

И.В. Лосев, С.А. Дони́на, Г.Д. Петухова, Д.А. Кореньков,  
Е.П. Григорьева, Е.М. Дорошенко, Л.Г. Руденко, А.Н. Найхин,  
«Обнаружение у людей кроссреактивных антител  
и Т-клеток иммунологической памяти к антропонозным  
и зоонозным подтипам вируса гриппа А» // Медицинская  
иммунология, 2015. Т. 17, № 4. С. 347-358.  
doi: 10.15789/1563-0625-2015-4-347-358

### **For citation:**

I.V. Losev, S.A. Donina, G.D. Petukhova, D.A. Korenkov,  
E.P. Grigorieva, E.M. Doroshenko, L.G. Rudenko, A.N. Naykhin,  
“Crossreactive antibodies and memory T cells to human and  
zoonotic influenza A viruses in volunteers”, *Medical Immunology  
(Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2015, Vol. 17, no. 4,  
pp. 347-358. doi: 10.15789/1563-0625-2015-4-347-358

© Лосев И.В. и соавт., 2015

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2015-4-347-358>

## CROSSREACTIVE ANTIBODIES AND MEMORY T CELLS TO HUMAN AND ZONOTIC INFLUENZA A VIRUSES IN VOLUNTEERS

Losev I.V., Donina S.A., Petukhova G.D., Korenkov D.A., Grigorieva E.P., Doroshenko E.M., Rudenko L.G., Naykhin A.N.

Research Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

**Abstract.** There exists a real hazard of transferring zoonotic influenza A viruses, either swine, or avian, into human population. In such case, severity of such pandemics depends on the pathogen-specific immunity in the population. Virtual absence of such immunity in humans was declared in the literature. In this work, we assessed systemic, local, and T-cell immunity to potentially pandemic H3N2sw, H5N1, H5N2, H7N3, H7N9 and H2N2 influenza A viruses in a group of healthy adults of different age. Our results indicate that these subjects develop the following immune reactions: (i) local (i.e., nasal IgA) and cellular (CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> memory T cells) heterosubtypic immunity, in absence of detectable virus-specific serum antibodies to avian influenza A viruses; (ii) Local immune responses (as nasal IgA) to human A (H2N2) virus which circulated in 1957-1968 were detected both in subjects who could be primed at that time, but also in subjects born after 1968; (iii) full-scale systemic and local immunity to potentially pandemic A (H3N2sw) swine virus was found in the group. Conclusion. In order of proper epidemiological forecasts and planning appropriate preventive measures for potentially pandemic Influenza A viruses, a regular monitoring of collective immunity should be performed using different adaptive markers. In this respect, any conclusion based on molecular analysis only could lead to considerable mistakes, and should be accomplished by the mentioned immunological studies.

*Keywords:* influenza virus, live vaccine, immunization, heterosubtypic immunity

### Введение

На протяжении многих десятилетий проблема гриппа А привлекает пристальное внимание ученых и средств массовой информации. Это связано, с одной стороны, с приобретенным опытом тяжелых последствий для человечества реальных пандемий, с другой – постоянной угрозой прорыва в человеческую популяцию вирусов гриппа А, циркулирующих среди птиц и животных. На сегодняшний день зарегистрировано 18 подтипов вируса гриппа А с гемагглютинидами от Н1 до Н18 и нейраминидазами от N1 до N11. Все эти подтипы принято делить на антропонозные, то есть циркулирующие среди людей, и зоонозные, поражающие птиц и животных. К первым относятся подтипы А (Н1N1), А (Н2N2) и А (Н3N2), вступающие попеременно в новые пандемические циклы. Зоонозные вирусы могут существовать как в латентном, так и в активном состоянии, периодически вызывая эпизоотии преимущественно среди диких и домашних птиц, а также свиней (птичьих и свиных вирусы гриппа А). Однако в двухтысячных годах среди людей были зарегистрированы вспышки гриппа, вызванные птичьими вирусами с гемагглютинином Н5, Н6, Н7 и Н9. Особенно тяжелые последствия имели вспышки гриппа А(Н5N1) 2003–2005 гг., и А(Н7N9) в 2013–2014 гг., когда смертность достигала 30–60% [18, 23]. В 2011 г. отмечено локальное распростра-

нение среди людей свиного гриппа А (swH3N2) [19]. В то же время не было ни одного научно доказанного случая передачи этих зоонозных вирусов от человека к человеку. В 2009 г. приобрел пандемическое распространение вирус гриппа А (Н1N1) pdm 2009, имевший генетическое родство со свиными и птичьими вирусами [23]. Все эти события породили вполне закономерную озабоченность научного сообщества, реализовавшуюся в решении Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) о разработке арсенала резервных вакцин против потенциально пандемических зоонозных вирусов гриппа А [22]. В значительной степени это решение базировалось на довольно распространенном мнении о катастрофических последствиях развития ситуации в случае приобретения тем или иным зоонозным вирусом способности к активной трансмиссии среди людей, то есть полной адаптации к человеку. Главным аргументом в пользу возможности быстрой смены хозяина зоонозным вирусом служили бесспорные данные о способности вирусов гриппа А к генетической межтиповой реассортации и к активному эволюционному мутагенезу их РНК-генома. Поэтому основное внимание вирусологов было сосредоточено на исследовании молекулярно-генетических аспектов проблемы, включающих поиск и анализ геномных последовательностей, отвечающих за патогенность и трансмиссивность потенциально пандемических вирусов гриппа А.

При этом состояние популяционного иммунитета – важнейшего звена эпидемического процесса – было изучено значительно слабее, поскольку подразумевалось полное отсутствие у населения иммунной защиты от зоонозных вирусов гриппа А [9, 21]. В настоящем исследовании проанализирован вопрос о правомерности такой точки зрения с позиции формирования у людей гетеросубтипического противогриппозного иммунитета.

## Материалы и методы

### Волонтеры

Сыворотки крови, секреты верхних дыхательных путей, а также мононуклеары периферической крови (МПК) были отобраны у волонтеров 18–45 лет, участвовавших в 2000–2014 гг. в клинических испытаниях различных гриппозных вакцин (фоновые образцы), а также у лиц 11–85 лет, обследовавшихся в 2011–2012 гг. в различных лабораторных центрах по поводу диагностики соматических заболеваний.

### Реакция торможения гемагглютинации (РТГА)

РТГА воспроизводили по стандартной методике [13]. Сыворотки крови обрабатывали RDE (receptor destroying enzyme). Рабочая доза антигенов составляла 2АЕ, поскольку в предварительных исследованиях было показано ее преимущество перед 4АЕ. Применяли параллельно 1% взвесь человеческих эритроцитов 0(I) группы крови и эритроцитов лошади. Достоверной конверсией титров антител считали его поствакцинальное увеличение в 4 и более раза по отношению к довакцинальному.

### Реакция микронеutralизации (PMH)

PMH выполняли стандартным методом [13] на культуре клеток MDCK в концентрации 200 тыс. клеток/мл. Рабочее разведение вируса составляла 100 TC<sub>50</sub>/50 мкл. Достоверным считали увеличение титра сывороточных антител в 4 и более раза в поствакцинальный период по отношению к довакцинальному.

### Иммуноферментный анализ (ИФА)

IgA- и IgG-антитела в сыворотке крови и IgA-антитела в секретах верхних дыхательных путей выявляли в ИФА по ранее описанной методике [2]. На планшете сорбировали 16АЕ вирусов, очищенных центрифугированием в градиенте плотности сахарозы (30–60%). За титр сывороточных и локальных антител принимали наибольшее разведение исследуемого материала, при котором оптическая плотность (ОП) лунки с образцами превышала среднюю ОП в контрольных лунках (все ингредиенты реакции, не содержащие исследуемый материал) в 2 и более раза. За достоверный прирост титров антител в сыворотке крови и в СВДП принимали его увеличение в 4 и более раза.

### Определение вирусспецифических CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>T-клеток иммунологической памяти

Эти клетки тестировали в проточной цитометрии общепринятым методом внутриклеточного окрашивания цитокинов (IFN $\gamma$ ) после стимуляции клеток *in vitro* 12 MOI очищенного ультрацентрифугированием вакцинного штамма [3]. Мононуклеары периферической крови выделяли стандартным способом на градиенте плотности HISTORAUQUE-1077, отмывали и хранили до проведения анализа в жидком азоте. Для определения спонтанной продукции IFN $\gamma$  вместо стимуляции вирусом к клеткам добавляли соответствующий объем питательной среды RPMI-1640 (отрицательный контроль). В качестве положительного контроля использовали стимуляцию клеток поликлональным стимулятором – стафилококковым энтеротоксином В. После разморозки порции клеток волонтеров, отобранные во всех временных интервалах, были способны к активации продукции IFN $\gamma$ . При анализе данных показатели отрицательного контроля вычитались из аналогичных показателей, полученных для вирусстимулированных клеток. Показатели всех контролей были адекватны. В проточной цитометрии маркерами T-лимфоцитов центральной (T<sub>cm</sub>) и периферической (T<sub>em</sub>) иммунологической памяти CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> клеток служили меченные флюорохромом мононуклеарные антитела к, соответственно, CCR7<sup>+</sup>CD45RA<sup>-</sup> и CDR7<sup>-</sup>CD45RA<sup>-</sup> (Beckman Coulter, Becton Dickinson). Достоверным увеличением уровня клеток у привитых считали 3 стандартных отклонения от уровня тех же клеток у лиц контрольной группы, получавших препарат плацебо.

### Антигены

В РТГА, PMH и ИФА использовали приготовленные в отделе вирусологии НИИЭМ апатогенные вакцинные штаммы вирусов А/17/Калифорния/2009/38(H1N1) – в международной классификации А(H1N1)pdm 2009; А/17/индюк/Турция/05/133 (H5N2) – авторы И.В. Киселева и Н.В. Ларионова; А/17/утка/Потсдам/86/92 (H5N2); А/17/дикая утка/Нидерланды/00/95(H7N3) – автор Ю.А. Дешева; А/17/Ануи/2013/61(H7N9) – автор И.Н. Искова-Сивак. Штамм NIBRG-23 – (А/индюк/Турция/1/2005\*PR/8) получен из ВОЗ.

### Статистическая обработка результатов

Использовали программное обеспечение Statistica и Graph Pod Prizm 5. Для сравнения данных применяли Wilcoxon Mathed Paire Test, Friaman ANOVA и Fisher exact (two-tailed).

## Результаты

В таблице 1 представлены данные об обнаружении у взрослых людей сывороточных и локаль-

ных IgA-антител к различным птичьим вирусам гриппа А и к вирусу А (H1N1) pdm 2009 перед началом его циркуляции в 2009 году. Обращают на себя внимание два момента. Во-первых, средний геометрический титр (СГТ) сывороточных и локальных IgA-антител к вирусу А (H1N1) pdm 2009 в предэпидемический период оказался намного выше, чем СГТ антител к птичьим вирусам. Аналогичная закономерность наблюдалась и в отношении сывороточных антигемагглютинирующих антител. Во-вторых, СГТ всех типов антител (за исключением антигемагглютинирующих) к вирусам А (H5N1) и А (H5N2) были выше, чем к вирусам А (H7N3) и А (H7N9).

Таблица 2 отражает результаты выявления сывороточных и локальных IgA-антител к птичьим вирусам гриппа А (H5N1) и А (H7N3) у людей разного возраста от 18 до 84 лет. Данные приведены по двум показателям: СГТ антител и число (%) лиц со значимыми и защитными титрами антител.

Сывороточные антигемагглютинирующие антитела к этим вирусам во всех возрастных группах не были обнаружены. По данным о СГТ локальных антител в СВДП и слюне наблюдалась тенденция к их возрастному увеличению. При этом по всем показателям отмечались четкие отличия у людей, родившихся до и после 1969 г., то есть, соответственно, 1947-1957 и 1969-1995 гг. рождения. У части лиц, родившихся как до, так и после 1969 г., фиксировались защитные титры локальных антител к вирусам гриппа А (H5N2) и А (H7N3), но у первых показатели были выше.

Таким образом, данные таблицы 2 свидетельствуют, что сывороточные антигемагглютинирующие антитела к птичьим вирусам гриппа А (H5N2) и А (H7N3) отсутствовали у всех лиц, независимо от их возраста. Однако у тех же людей выявлялись локальные антитела к этим вирусам, причем у родившихся до 1969 г. в больших концентрациях, чем у родившихся после 1969 г. Обращает на себя внимание то, что первые были праймированы вирусом А (H2N2) в 1957-1968 гг., а вторые не встречались по возрасту с этим возбудителем.

Таблица 3 включает данные о присутствии сывороточных и локальных антител к другому потенциально пандемическому антропонозному вирусу – А (H2N2). Количественные показатели этих антител оценивали у лиц, праймированных и непраймированных этим вирусом (соответственно, родившихся до 1967 г. и после 1968 г.).

Сывороточные антигемагглютинирующие антитела выявлялись только у праймированных людей и в весьма высоких титрах. Локальные антитела определялись и у тех, и у других, но у праймированных – в более высоких концентрациях.

Таблица 4 дает представление о состоянии системного гуморального иммунитета (сывороточные антитела по данным РТГА) к потенциально пандемическому свиному вирусу А (swH3N2) у людей разного возраста от 11 до 85 лет. Параллельно у них тестировали эти антитела к человеческому актуальному вирусу того же подтипа.

Повозрастной профиль серограммы по всем количественным данным об антителах к обоим вирусам был очень сходным и отражал поражаемость разных возрастных контингентов актуальным вирусом гриппа А (H3N2) в эпидемический сезон. При этом у значительной части лиц активного возраста были выявлены антитела к свиному вирусу даже и в защитных титрах.

В таблице 5 приведены сравнительные данные, отражающие постэпидемические изменения СГТ локальных антител к пяти вирусам гриппа А: циркулирующим А (H1N1) и А (H3N2), к потенциально пандемическому человеческому А (H2N2) и к птичьим А (H5N2) и А (H7N3).

Наибольшая кратность прироста СГТ в постэпидемический период по отношению к предэпидемическому отмечалась к этиологическому агенту эпидемии, то есть вирусу А (H1N1) – 5,4. В то же время кратность повышения СГТ антител к нециркулирующим вирусам А (H2N2), А (H5N2) и А (H7N3) была довольно высокой – от 1,8 до 2,4.

Данные рисунка 1 отражают обнаружение у обследованных взрослых людей 18-45 лет вирусспецифических CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>Т-клеток иммунологической памяти к неактуальному человеческому вирусу А (H2N2), и к птичьим вирусам А (H5N1), А (H5N2) и А (H7N3), а также к вирусу А (H1N1) pdm 2009 до его вступления в эпидемическую циркуляцию. Эти данные свидетельствуют, во-первых, о наличии у части лиц этих клеток, во-вторых, о значительных индивидуальных отличиях в их количественных показателях.

## Обсуждение

Долговременная иммунологическая память к вирусам гриппа А является главным компонентом адаптивного иммунитета к этим возбудителям. Она формируется двумя путями. Первый путь – праймирование людей актуальными циркулирующими вирусами гриппа А при инфицировании или вакцинации. При этом иммунологическая память образуется не только непосредственно к праймирующему вирусу определенного подтипа (гомологичный иммунитет), но и к вирусам других подтипов за счет синтеза клеток памяти к консервативным иммунодоминантным эпитопам наружных и, особенно, внутренних белковых структур вириона (прямой гетеросубтипический иммунитет) [4].

ТАБЛИЦА 1. ОБНАРУЖЕНИЕ СЫВОРОТОЧНЫХ И ЛОКАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ У ВОЛОНТЕРОВ 18-45 ЛЕТ К РАЗЛИЧНЫМ СЕРОПОДТИПАМ ВИРУСА ГРИППА А

Вирусы гриппа А	Обратная величина средних геометрических титров антител**			
	РТГА (сыв. крови)	РМН (сыв. крови)	ИФА-IgA (сыв. крови)	ИФА-IgA (СВДП)****
H1N1 pdm2009*	7,1 <sup>1</sup>	НИ***	99,6 <sup>3</sup>	71,1 <sup>7</sup>
H5N1	2,5 <sup>2</sup>	5,5 <sup>3</sup>	27,6 <sup>4</sup>	7,1 <sup>8</sup>
H5N2 утка	3,4	5,3 <sup>3</sup>	31,5 <sup>4</sup>	9,7 <sup>8</sup>
H5N2 индюк	2,6 <sup>2</sup>	5,3 <sup>3</sup>	25,4 <sup>4,5</sup>	6,6 <sup>8</sup>
H7N3	2,7 <sup>2</sup>	4,5	18,4 <sup>4</sup>	3,2 <sup>8</sup>
H7N9	2,6 <sup>2</sup>	3,0 <sup>4</sup>	11,4 <sup>4,6</sup>	2,9 <sup>8</sup>

**Примечание.** \* – биологический материал отобран до вступления в циркуляцию вируса в 2009 г. \*\* – в каждой позиции обследовано от 48 до 110 человек. \*\*\* – не исследовали. \*\*\*\* – секреты верхних дыхательных путей.  
Цифры 1-8 означают наличие статистически значимых по тесту Манна-Уитни (1-6) или тесту Вилкоксона (7-8) отличий между показателями: 1-2 р < 0,05; 3-4 р < 0,01 и р > 0,001; 5-6 р < 0,01; 7-8 р < 0,01 и р > 0,001.

ТАБЛИЦА 2. ОБНАРУЖЕНИЕ АНТИТЕЛ К ПТИЧИМ ВИРУСАМ ГРИППА А H5N2 И H7N3 У ВЗРОСЛЫХ ЛЮДЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

Годы рожд.	Возраст (лет)	Число лиц	Антитела к вирусам гриппа							
			А (H5N2) индюк				А (H7N3)			
			РТГА		ИФА-IgA в СВДП***		РТГА		ИФА-IgA в СВДП***	
1989-1995	18-24	26	СТГ* ≥ 1:40**	СТГ* ≥ 1:64**	ИФА-IgA в слюне	СТГ* ≥ 1:40**	СТГ* ≥ 1:64**	ИФА-IgA в слюне	СТГ* ≥ 1:16**	
1979-1988	25-34	18	2,5	3,0 <sup>1</sup>	0	2,5	0	3,3	0	
1969-1978	35-44	24	2,6	4,2 <sup>1</sup>	0	2,5	0	3,2	0	
1947-1956	57-66	26	2,6	3,2 <sup>1</sup>	0	2,5	0	3,2	0	
1937-1946	67-76	24	2,5	14,2 <sup>2</sup>	4 (15%)	2,5	0	5,6	3 (12%)	
1927-1936	77-84	21	2,5	25,7	8 (33%)	2,5	0	6,8	1 (4%)	
			2,5	11,3	4 (19%)	2,5	0	5,2	1 (5%)	
				13,1	12 (46%)	2,5	0	14,6	13 (62%)	

**Примечание.** \* – обратная величина средних геометрических титров антител. \*\* – число и % лиц с обозначенными титрами антител. \*\*\* – СВДП – секреты верхних дыхательных путей.

ТАБЛИЦА 3. ОБНАРУЖЕНИЕ АНТИТЕЛ К ВИРУСУ ГРИППА А (H2N2) У ЛЮДЕЙ, РАНЕЕ ПРАЙМИРОВАННЫХ ЭТИМ ВИРУСОМ В 1957-1968 ГГ. И НЕ ВСТРЕЧАВШИХСЯ С НИМ

Годы рождения	Число лиц	Антитела														
		Сывороточные (РТГА)					Локальные IgA в СВДП* ИФА					Локальные IgA в слюне ИФА				
		СТГ**		Титры		СТГ**	Титры		СТГ**	Титры		СТГ**	Титры			
		≤ 1:10	≥ 1:20	≥ 1:40	≤ 1:16		≥ 1:32	≥ 1:64		≤ 1:4	≥ 1:8					
До 1968	38	21,1	12 (32%)	26 (68%)	10 (26%)	7,7	28 (74%)	10 (26%)	6 (16%)	8,8	16 (42%)	22 (58%)	19 (50%)			
После 1968	40	2,8	0	0	0	2,8	37 (93%)	3 (8%)	1 (3%)	3,7	26 (65%)	14 (35%)	6 (15%)			

Примечание. \* – секреты верхних дыхательных путей. \*\* – средние геометрические титры антител.

ТАБЛИЦА 4. ОБНАРУЖЕНИЕ У ЛЮДЕЙ СЫВОРОТОЧНЫХ АНТИГЕМАГГЛЮТИНИРУЮЩИХ АНТИТЕЛ К СВИНОМУ И ЧЕЛОВЕЧЕСКОМУ ВИРУСАМ ГРИППА А (H3N2)

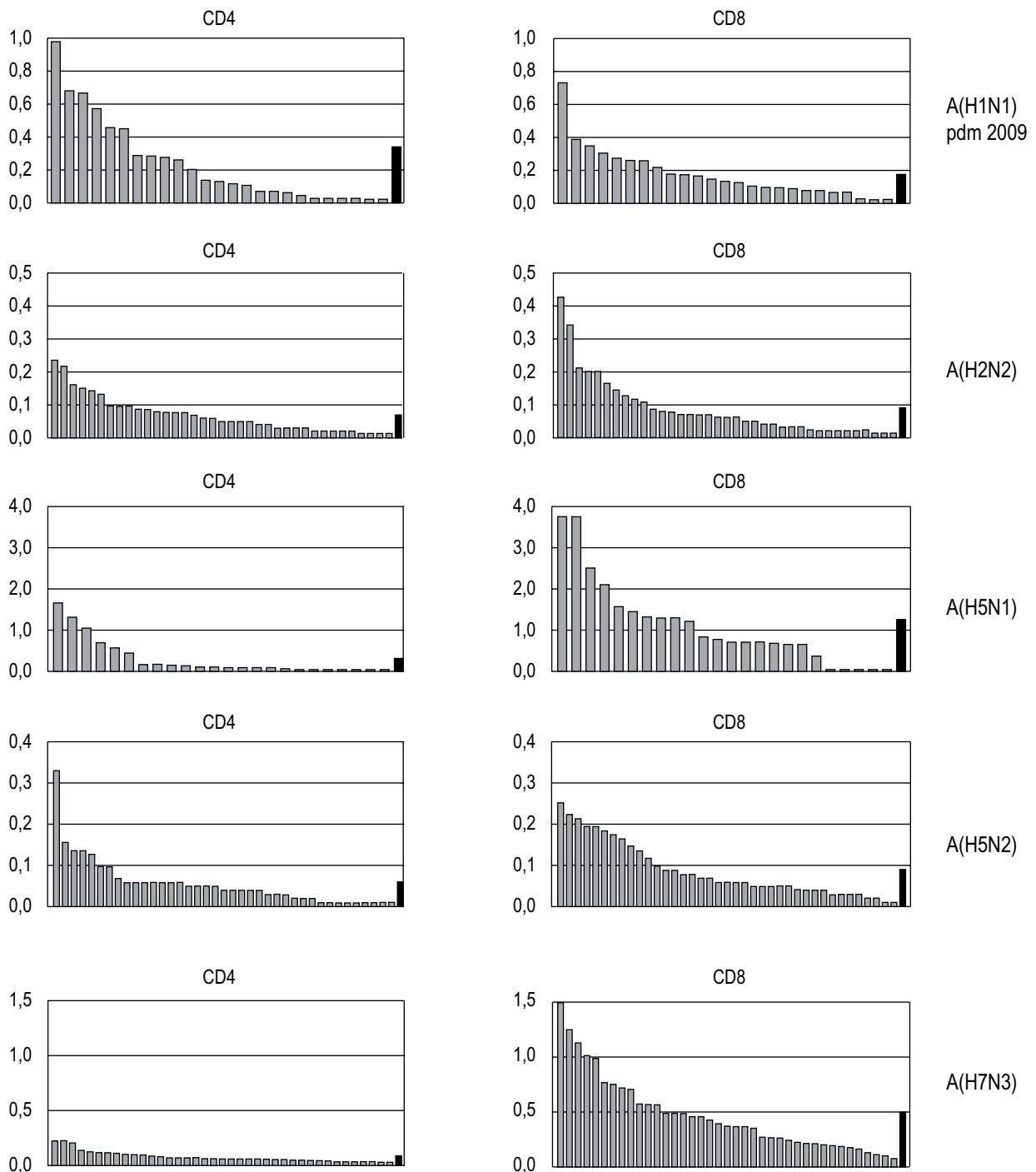
Годы рождения	Возраст (лет)	Число лиц	Титры антител по данным РТГА*									
			Свиной А/Индиана/10/2011 (swH3N2)					Человеческий А/17/Перт/ 87 (H3N2)				
			СТГ**		Титры		СТГ**	Титры		СТГ**	Титры	
≥ 1:20	≥ 1:40	≥ 1:40	≥ 1:20	≥ 1:40								
1991-2000	11-20	30	13,8	12 (40%)	8 (26,7%)	21,4 <sup>7</sup>	29 (96,8%) <sup>9</sup>	10 (33,3%) <sup>11</sup>				
1981-1990	21-30	30	33,2 <sup>1</sup>	24 (80%) <sup>3</sup>	16 (53,3%) <sup>5</sup>	30,1 <sup>7</sup>	14 (46,7%)	9 (30,0%) <sup>11</sup>				
1951-1960	51-60	30	9,3 <sup>2</sup>	6 (20%) <sup>4</sup>	3 (10%)	10,5 <sup>8</sup>	11 (36,7%) <sup>10</sup>	4 (13,3%)				
1041-1950	61-70	30	9,1 <sup>2</sup>	7 (35%) <sup>-123,3</sup>	1 (3,3%) <sup>6</sup>	12,0	9 (30,0%) <sup>10</sup>	5 (16,7%)				
1926-1940	71-85	37	8,6 <sup>2</sup>	7 (18,9%) <sup>4</sup>	3 (8,1%) <sup>6</sup>	9,5 <sup>8</sup>	2 (5,4%) <sup>10</sup>	2 (5,4%) <sup>12</sup>				

Примечание. \* – сыворотки крови отобраны в апреле-мае 2011 г. \*\* – обратные величины средних геометрических титров антител. \*\*\* – цифры 1-12 означают наличие статистически значимых отличий между показателями: 1-2 p < 0,01; 3-4 p < 0,01 или 0,001; 5-6 p < 0,05; 7-8 p < 0,01; 9-10 p < 0,05 или 0,01; 11-12 p < 0,05.

ТАБЛИЦА 5. ОБНАРУЖЕНИЕ ЛОКАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ У ЛЮДЕЙ 18-50 ЛЕТ К РАЗЛИЧНЫМ СЕРОПОДТИПАМ ВИРУСА ГРИППА А В ДО- И ПОСТ- ЭПИДЕМИЧЕСКИЙ СЕЗОН 2012-2015 ГГ.

Число лиц	Время отбора СВДП	Средние геометрические титры (СТГ) локальных IgA-антител в СВДП*				
		А (H1N1) pdm2009	А (H3N2)	А (H2N2)	А (H5N2) – индюк А (H7N3)	
71	Октябрь 2012	12,9	9,9	8,4	9,0	7,1
	Апрель 2013	69,7 5,4**	19,7 2,0**	17,8 2,1**	16,2 1,8**	17,2 2,4**

Примечание. \* – секреты верхних дыхательных путей. \*\* – кратность прироста СТГ антител в эпидемический период (апрель 2013 г.) по отношению к доэпидемическому периоду (октябрь 2012 г.).



**Рисунок 1. Обнаружение у взрослых людей 18-45 лет CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>Т-клеток к человеческим и птичьим вирусам гриппа А**

Второй путь — ретроспективное праймирование населения выбывшими из циркуляции подтипами вируса гриппа А (анамнестический гетеросубтипический иммунитет). На сегодняшний день — это вирус А (H2N2), циркулировавший в 1957-1968 гг., а в 1977 вирус А (H1N1), рециркулировавший после двадцатилетнего перерыва. Прямой и анамнестический гетеротипический

иммунитет, носителями которого являются кросс-реактивные В- и Т-клетки иммунологической памяти, служат действенными механизмами регуляции эпидемического процесса. Так, первый повышает клиренс возбудителя и снижает тяжесть гриппозной инфекции при инфицировании людей новыми дрейфовыми или шифтовыми вариантами вируса гриппа А [4], второй — защи-

щает от заболевания при рециркуляции старых подтипов этого возбудителя, как это наблюдалось в 1977 г. при возвращении в циркуляцию вируса А(Н1N1). О присутствии у людей кросс-реактивной В- и Т-клеточной памяти к конкретному подтипу вируса гриппа А можно судить по обнаружению вирусспецифических антител и Т-клеток памяти фенотипов CD4<sup>+</sup> (Т-хелперы) и CD8<sup>+</sup> (цитотоксические лимфоциты).

В настоящей работе было изучено состояние иммунитета у людей к вирусу А(Н1N1)pdm 2009, начавшему пандемическое распространение в эпидемический сезон 2009 г. В начале пандемии превалировало мнение о том, что его глобальное распространение приведет к катастрофическим последствиям для человечества, поскольку этот вирус представлял собой реассортант между свиным, птичьим и человеческим вирусами гриппа А (Н1N1) [20]. Кроме того, считалось, что у подавляющей части населения, за исключением лиц пожилого возраста, иммунитет к этому возбудителю отсутствует, так как у них не выявлялись сывороточные антигемагглютинирующие и вируснейтрализующие антитела [21]. Однако, этот прогноз не оправдался, поскольку пандемия носила весьма умеренный характер [12]. Естественно, возник вопрос о причине такой умеренности.

Наши результаты показали, что перед вступлением в циркуляцию вируса А (Н1N1)pdm 2009 у взрослых людей действительно не обнаруживались антитела данного типа, но выявлялись в значительных концентрациях перекрестно реагирующие локальные IgА – антитела и вирусспецифические CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>Т-клетки иммунологической памяти. Безусловно, что те и другие индуцировались при контактах с предшествующими актуальными вирусами А (Н1N1). Вполне вероятно, что наличие у населения хорошо выраженного локального и Т-клеточного иммунитета снижало интенсивность эпидемического процесса при гриппе А (Н1N1)pdm 2009.

Вирус гриппа А (Н2N2) считается наиболее вероятным претендентом на новый рециркуляционный цикл [11]. Нами изучено состояние гуморального иммунитета к этому вирусу в двух группах людей: встречавшихся с ним в 1957-1968 гг. и родившихся после 1068 г., то есть у непраймированных лиц.

Сывороточные антигемагглютинирующие антитела к вирусу А (Н2N2) у праймированных лиц фиксировались в довольно высоких титрах, а у непраймированных они отсутствовали. Эти данные подтверждают сохранение хорошо выраженной системной В-клеточной иммунологической памяти к данному возбудителю у людей, встречавшихся с ним ранее. В отличие от антигемагглютинирующих, локальные IgА-антитела

выявлялись и у праймированных и у непраймированных людей, но у первых их уровень был выше, чем у вторых. Это свидетельствует, что существует не только долговременная системная, но и долговременная локальная В-клеточная иммунологическая память. По сравнению с системной памятью ее некоторая стертость проявления объясняется за счет фиксации в ИФА у непраймированных лиц кросс-реактивных IgА – антител к общим антигенным структурам вируса гриппа А. Ранее существование долговременной локальной В-клеточной памяти относили к неизученной проблеме [7].

В 2011 г. появились сообщения о локальных заболеваниях людей свинным вирусом А/Индиана/10/2011(swH3N2) с инкорпорированным геном матриксного белка от вируса А (Н1N1)pdm2009 [8]. В связи с этим настораживающим фактором даже возник вопрос о создании специальной вакцины против этого вируса [14]. Проведенные исследования (табл. 4) показали, что по возрастной профиль уровня выявленных сывороточных антигемагглютинирующих антител к человеческому и данному свиному вирусам гриппа А (Н3N2) почти полностью совпадает. Это свидетельствует о том, что иммунная система людей практически не отличает оба вируса, то есть при встрече человека с актуальным вирусом гриппа А (Н3N2) В-клетки секретируют антитела не только против праймирующего человеческого, но и свиного варианта этого вируса. Учитывая факт длительной циркуляции вирусов гриппа А(Н3N2) и, как следствие, формирование к нему мощной иммунологической памяти у населения, зоонозные вирусы с аналогичными антигенными формулами не имеют шанса вызвать тяжелые пандемии. Это подтвердилось в отношении «свиного» вируса А(Н1N1)pdm2009. Об этом же свидетельствуют наши и зарубежные [14] данные об обнаружении антител к свиному вирусу А (swH3N2).

Нами проанализирован вопрос о гетеросубтипическом локальном иммунитете к потенциально-пандемическим птичьим вирусом с гемагглютинами H5 и H7. При этом одна группа вирусов имела нейраминидазу, общую с циркулирующими подтипами вируса гриппа А (N1 и N2), а у другой это сходство отсутствовало (N3 и N9).

У взрослых людей были выявлены кросс-реактивные локальные IgА-антитела ко всем изученным птичьим вирусам, а у части даже в защитных титрах (табл. 1 и 2). При этом сывороточные антигемагглютинирующие и вируснейтрализующие антитела отсутствовали, что подтверждает данные других авторов [9, 16]. В отношении локальных IgА антител к птичьим вирусам обращает на себя внимание три момента. Во-первых,



сам факт их обнаружения, во-вторых, их уровень был намного ниже уровня этих антител к вирусу А(Н1N1)pdм2009 в предвакцинальный период времени, в-третьих, СТГ данных антител к птичьим вирусам с общими с циркулирующим вирусом нейраминидазами N1 и N2 превосходили по значению аналогичные показатели к вирусам с отличающимися нейраминидазами N3 и N9. Последнее обстоятельство подчеркивает индивидуальный вклад нейраминидазы в индукцию локальных антител к потенциально пандемическим птичьим вирусам гриппа А.

Возраст людей является одним из главных фенотипических признаков, влияющих на формирование противогриппозного иммунитета. Ранее нами показано существование прямой зависимости между возрастом и напряженностью локального иммунитета к дрейфовым вариантам вируса гриппа А(Н1N1) и А(Н3N2) [1]. Этот вопрос в отношении птичьих вирусов оставался открытым.

Наши данные (табл. 2) об обнаружении локальных IgА-антител к вирусам А(Н5N1) и А(Н7N3) среди людей разного возраста от 18 до 84 лет показали наличие точно такой же зависимости, то есть с увеличением возраста возрастали и СТГ локальных антител. Однако привлекает внимание другой момент — довольно резкое отличие в обнаружении в СВДП IgА-антител у лиц, родившихся до и после 1968 г., то есть у праймированных и не праймированных вирусом А(Н2N2). Так, у вторых их уровень был минимальным, а у первых оказался значительно выше. В большей степени это относилось к антителам к вирусу А(Н5N2), чем к А(Н7N3). Данное обстоятельство можно объяснить только с точки зрения существования праймирующего эффекта вируса А(Н2N2) на секрецию локальных антител к птичьим вирусам. Сравнительно недавно показано присутствие общих иммунодоминантных Т-клеточных эпитопов в составе гемагглютининов Н5 и Н2, запускающих продукцию вирусспецифических CD4<sup>+</sup>Т-клеток [8, 17]. Известно, что эти клетки регулируют локальный гуморальный иммунный ответ [7].

Нами изучено состояние локального иммунитета у взрослых людей до и после эпидемии гриппа А(Н1N1) 2012-2013 гг. (табл. 5). Полученные данные однозначно свидетельствуют о том, что эпидемия гриппа сопровождалась повышением у обследованных лиц не только уровня локальных IgА-антител к ее возбудителю, то есть к вирусу гриппа А(Н1N1), но и к нециркулирующим вирусам А(Н2N2), А(Н5N2) и А(Н7N3). Эти данные весьма важны для представления о механизме формирования гетеросубтипического локального гуморального иммунитета в есте-

ственных условиях эпидемического процесса при гриппе А.

В дополнение к данным о гуморальном иммунитете нами проведено количественное определение у взрослых людей 18-53 лет циркулирующих в крови CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>Т-клеток долговременной иммунологической памяти к вирусу А(Н1N1)pdм2009 до его эпидемического распространения, а также к нециркулирующим вирусам А(Н2N2), А(Н5N1), А(Н5N2) и А(Н7N3) — рисунок 1. Полученные данные четко свидетельствуют о наличии у части обследованных волонтеров этих клеток, специфических ко всем перечисленным вирусам. Такие кроссреактивные клетки стимулируются при контактах с актуальными вирусами А(Н1N1) и А(Н3N2) за счет наличия консервативных иммунодоминантных Т-клеточных эпитопов в структуре гемагглютинаина, нейраминидазы, матриксного белка и нуклеопротеина у всех подтипов вируса гриппа А [4, 8]. Ранее нами показана способность живых гриппозных моновакцин А(Н1N1)pdм2009, А(Н5N2) и А(Н7N3) стимулировать продукцию перекрестнореагирующих локальных антител и Т-клеток иммунологической памяти внутри этих подтипов вируса гриппа А [3, 5, 6].

Обобщая представленные материалы, можно отметить следующее:

Впервые проведено комплексное исследование состояния у взрослых людей системного гуморального, локального гуморального и Т-клеточного иммунитета к потенциально пандемическим антропонозным и птичьим вирусам гриппа А. Собственные и литературные данные по этому вопросу позволяют сделать ряд выводов, а именно:

У взрослых людей отсутствует системный гуморальный иммунитет ко всем перечисленным вирусам, опосредованный сывороточными антигемагглютинирующими и вируснейтрализующими антителами. Однако у этих людей обнаруживаются такие составляющие гетеросубтипической иммунной защиты, как кроссреактивные локальные IgА антитела (локальная В-клеточная память) и кроссреактивные CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>Т-клетки, специфические к этим вирусам (Т-клеточная память). Продукция этих антител и Т-клеток поддерживается за счет контактов с актуальными подтипами вируса гриппа А. Индукторами данных антител и клеток являются консервативные участки белков вириона, имеющиеся у всех подтипов вируса гриппа А вне зависимости от их хозяина. Активность стимуляции кроссреактивных локальных IgА-антител зависит от трех факторов: от возраста людей (прямая зависимость), от анамнестического праймирования организма выбывшим из циркуляции потенциально пандемическим

подтипом вируса (например, А (H2N2)) и от соответствия антигенной формулы потенциально пандемического и актуального вируса. Наиболее интенсивно кроссреактивные локальные IgA-антитела против потенциально пандемических вирусов гриппа А продуцируются при полном совпадении их антигенной формулы с циркулирующими подтипами (вирус А (H1N1)pdm2009), менее интенсивно – при отличии по гемагглютинирующей способности и совпадении по нейраминидазе (вирусы А (H5N1), А (H5N2)) и с наименьшей интенсивностью – при полном отличии антигенных формул (вирусы А (H7N3), А (H7N9)).

И, наконец, о самом главном вопросе, требующем отдельного обсуждения – существует ли естественно приобретенная иммунная защита людей от потенциально пандемических зоонозных вирусов гриппа А в случае полного преодоления ими межвидового барьера с беспрепятственной передачей от человека к человеку? Абсолютно точно ответить на этот вопрос можно только при разворачивании реальных событий. Но, на наш взгляд, существуют три важных момента, которые склоняют в пользу утвердительного ответа.

Во-первых, на примере пандемии гриппа А (H2N2) 1957-1968 доказано, что люди с высоким уровнем сывороточных антител к предшествующему варианту, то есть к вирусу А (H1N1), были защищены значительно лучше, чем лица, у которых эти антитела отсутствовали, либо их титр был низким [15]. В данном случае сывороточные антитела являлись не столько прямыми протекторами, сколько маркерами общего состояния гетеросубтипического иммунитета, в том числе опосредованного кроссреактивными локальными антителами и вирусспецифическими Т-клетками. Но в то время, естественно, исследования этих факторов иммунитета не могли проводиться. По аналогии с высокой долей вероятности можно предположить, что данный феномен может иметь место при пандемическом распространении любых новых сероподтипов вируса гриппа А, в том числе и зоонозных с полностью отличающейся антигенной формулой. В этом случае наличие перекрестнореагирующих В- и Т-клеток может служить фактором, смягчающим тяжесть пандемии.

Во-вторых, пандемическое распространение «свиного» вируса гриппа А (H1N1) в 2009 г. отнюдь не сопровождалось предсказываемыми катастрофическими последствиями. В этом случае относительная мягкость пандемии была связана с наличием у большинства населения иммунитета, приобретенного вследствие длительной циркуляции предшествующих штаммов данного подтипа вируса [6]. Это показано нами на примере состояния локального и Т-клеточного имму-

нитета у взрослых людей перед началом его эпидемического распространения (табл. 1, рис. 1). Также по аналогии можно предсказать, что при «прорыве» в человеческую популяцию зоонозного вируса гриппа А с антигенной формулой, полностью совпадающей с циркулирующим вирусом, не следует ожидать тяжелой пандемии.

В-третьих, обнаруженные нами кроссреактивные локальные антитела и вирусспецифические Т-клетки к птичьим подтипам вируса гриппа А должны снижать тяжесть эпидемического процесса, если эти вирусы начнут глобальное распространение среди людей. В большей степени это касается птичьих вирусов с общей с циркулирующим вирусом нейраминидазой.

Таким образом, по нашему глубокому убеждению, гетеросубтипический локальный гуморальный и Т-клеточный противогриппозный иммунитет является мощным природным фактором защиты человеческой популяции при внедрении в нее любых новых шифтовых вариантов вируса гриппа А, включающих все известные подтипы, в том числе и зоонозные. Однако он не столь совершенен, как гомологичный иммунитет, так как его воздействие ограничивается клиренсом вируса и смягчением инфекционного процесса [4]. Но и в этом случае его роль велика, поскольку при полном его отсутствии заражение людей сопровождалось бы очень высокой летальностью и даже почти поголовным вымиранием, как это наблюдалось в 16-19 веках при заносах гриппа в длительно изолированные коллективы аборигенов Латинской Америки и отдаленных островов. Сказанное ни в коей мере не отрицает значения вакцинопрофилактики населения против потенциально пандемических вирусов гриппа А. Безусловно, такие резервные вакцины нужны, поскольку они индуцируют у людей более совершенный тип иммунитета – гомологичный штаммоспецифический. Знания о закономерностях естественно приобретенного гетеросубтипического иммунитета к этим возбудителям и периодический мониторинг данного процесса нужны для прогнозирования особенностей развития эпидемического процесса, а, следовательно, и объема профилактических мероприятий среди разных возрастных групп населения в случае возникновения угрожающей ситуации. Кроме того, в этом случае данные о постинфекционной и поствакцинальной индукции гетеросубтипического иммунитета разными подтипами вируса гриппа А могут ориентировать в оптимальном выборе уже имеющихся сезонных и резервных вакцин для экстренной профилактики гриппа в зависимости от антигенной формулы нового пандемического варианта [3, 5, 6, 10].

## Список литературы / References

1. Баранцева И.Б., Найхин А.Н., Дони́на С.А., Степанова Л.А., Рекстин А.Р., Григорьева Е.П., Дешева Ю.А., Руденко Л.Г. Гуморальный и местный иммунный ответ на гриппозные вакцины у лиц пожилого и молодого возраста // Вопросы вирусологии, 2003. Т. 48, № 2. С. 32-36. [Barantseva I.B., Naikhin A.N., Donina S.A., Stepanova L.A., Rekstin A.R., Grigoryeva E.P., Desheva Yu.A., Rudenko L.G. The humoral and local immune response to influenza vaccine in the elderly and young. *Voprosy Virusologii = Problems in Virology*, 2003, Vol. 48, no. 2, pp. 32-36. (In Russ.)]
2. Дони́на С.А., Петухова Г.Д., Кореньков Д.А., Григорьева Е.П., Кузнецова С.А., Лосев И.В., Руденко Л.Г., Найхин А.Н. Локальный и гуморальный иммунный ответ у больных гриппом и у лиц, привитых против сезонных и пандемических вирусов гриппа А // Вопросы вирусологии, 2013. Т. 58, № 3. С. 37-42. [Donina S.A., Petukhova G.D., Korenkov D.A., Grigorieva E.P., Kuznetsova S.A., Losev I.V., Rudenko L.G., Naykhin A.N. Local Antibody Immune Responses in Influenza Patients and Persons Vaccinated with Seasonal, Pre-pandemic, and Pandemic Live Attenuated Influenza Vaccines. *Voprosy Virusologii = Problems in Virology*, 2013, Vol. 58, no. 3, pp. 37-42. (In Russ.)]
3. Найхин А.Н., Чиркова Т.В., Петухова Г.Д., Кореньков Д.А., Дони́на С.А., Руденко Л.Г. Стимуляция гомо- и гетерологичной Т-клеточной иммунологической памяти у волонтеров, привитых живой реассортантной гриппозной вакциной типа А(Н5N2) // Вопросы вирусологии, 2012. Т. 57, № 1. С. 38-42. [Naikhin A.N., Chirkova T.V., Petukhova G.D., Korenkov D.A., Donina S.A., Rudenko L.G. Stimulation of homo- and heterologic T-cell immunological memory in volunteers inoculated with live influenza A (H5N2) reassortant vaccine. *Voprosy Virusologii = Problems in Virology*, 2012, Vol. 57, no. 1, pp. 38-42. (In Russ.)]
4. Найхин А.Н. Гетеросубтипический иммунитет к вирусам гриппа А: эпидемиологические данные, вовлеченность разных иммунологических факторов, вакцинация // Вопросы вирусологии, 2012. Т. 57, № 3. С.4-9. [Naikhin A.N. Heterosubtypic immunity to influenza A viruses: epidemiological data, involvement of different immunological factors, vaccination. *Voprosy Virusologii = Problems in Virology*, 2012, Vol. 57, no. 3, pp. 4-9. (In Russ.)]
5. Найхин А.Н., Дони́на С.А., Лосев И.В., Петухова Г.Д., Кореньков Д.А., Стукова М.А., Ерофеева М.К., Коншина О.С., Смолоногина Т.А., Дорошенко Е.М., Григорьева Е.П., Руденко Л.Г. Гомологичный и гетерологичный гуморальный и Т-клеточный иммунный ответ людей на живые реассортантные гриппозные вакцины А(Н5N2) и А(Н7N3) // Медицинская иммунология, 2015. Т. 17, № 1. С. 59-70. [Naykhin A.N., Donina S.A., Losev I.V., Petukhova G.D., Korenkov D.A., Stukova M.A. Erofeeva M.K. Konshina O.S. Smolonogina T.A., Doroshenko E.M., Grigorieva E.P., Rudenko L.G. Homological and heterological antibody and T- cell immune responses to live attenuated influenza vaccine A (H5N2) and A (H7N3). *Meditinskaya Immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2015, Vol. 17, no. 1, pp. 59-70. doi: 10.15789/1563-0625-2015-1-59-70 (In Russ.)]
6. Найхин А.Н., Дони́на С.А., Петухова Г.Д., Кореньков Д.А., Дорошенко Е.М., Григорьева Е.П., Суворова М.А., Руденко Л.Г. Гуморальный и клеточный иммунный ответ у людей к вирусу гриппа А/Калифорния/07/2009(Н1N1)pdm2009 // Вопросы вирусологии, 2013. Т. 58, № 2. С.38-42. [Naikhin A.N., Donina S.A., Petukhova G.D., Korenkov D.A., Doroshenko E.M., Grigorieva E.P., Suvorova M.A., Rudenko L.G. Humoral and Cell-mediated Immune Responses in Humans to the A/California/ 07/ 2009 (H1N1) Virus, A(H1N1)pdm2009. *Voprosy Virusologii = Problems in Virology*, 2013, Vol. 58, no. 2, pp. 38-42. (In Russ.)]
7. Ярилин А.А. Иммунология: учебник. М.: Гэотар-Медиа, 2010. 749 с. [Yarilin A.A. Immunology]. Moscow: Geotar-Media, 2010. 749 p.
8. Babon J.A., Cruz J., Ennis F.A., Yin L., Terajima M. A human CD4<sup>+</sup> T cell epitope in the influenza hemagglutinin is cross-reactive to influenza A virus subtypes and to influenza B virus. *J. Virol.*, 2012, Vol. 86, no. 17, pp. 9233-9243.
9. Broberg Eeva, Angus Nicoll, and Andrew Amato-Gauci Virus - Where Are We? Seroprevalence to Influenza A(H1N1) 2009. *Clin. Vaccine Immunol.*, 2011, Vol. 18, no. 8, p. 1205.
10. Chirkova T.V., Naykhin A.N., Petukhova G.D., Korenkov D.A., Donina S.A., Mironov A.N., Rudenko L.G. Memory T-cell immune response in healthy young adults vaccinated with live attenuated influenza A (H5N2) vaccine. *Clin. Vaccine Immunol.*, 2011, Vol. 18, no. 10, pp. 1710-1718.
11. Dowdle W. Influenza A virus recycling revisited. *Bull World Health Organ.*, 1999, Vol. 77, no. 10, pp. 820-828.
12. Maritz J., Maree L., Preiser W. Pandemic influenza A (H1N1) 2009: the experience of the first six months. *Clin. Chem. Lab Med.*, 2010, Vol. 48, no. 1, pp. 11-21.
13. Rowe T., Abernathy R.A., Hu-Primmer J. Detection of antibody to avian influenza A(H5N1) virus in human serum by using a combination of serologic assay. *J. Clin. Microbiol.*, 1999, Vol. 37, pp. 937-943.
14. Skowronski D.M., De Serres G., Janjua N.Z., Gardy J.L., Gilca V., Dionne M., Hamelin M.E., Rhéaume C., Boivin G. Cross-reactive antibody to swine influenza A(H3N2) subtype virus in children and adults before and after immunisation with 2010/11 trivalent inactivated influenza vaccine in Canada, August to November 2010. *Euro Surveill.*, 2012, Vol. 17, no. 4.
15. Slepshkin A. N.. The effect of a previous attack of A1 influenza on susceptibility to A2 virus during the 1957 outbreak. *Bull World Health Organ.*, 1959, Vol. 20, no. 2-3, pp. 297-301.
16. Talaat K.R., Karron R.A., Callahan K.A., Luke C.J., DiLorenzo S.C., Chen G.L., Lamirande E.W., Jin H., Coelingh K.L., Murphy B.R., Kemble G., Subbarao K. A live attenuated H7N3 influenza virus vaccine is well tolerated and immunogenic in a Phase I trial in healthy adults. *Vaccine*, 2009, Vol. 27, no. 28, pp. 3744-3753.

17. Terajima M., Babon J.A., Ennis F.A. Epidemiology of the influenza A virus H5N1 subtype and memory of immunity to the H2N2 subtype. *MBio.*, 2012, Vol. 3, no. 4.
18. Tokiko Watanabe, Shinji Watanabe, Eileen A. Maher, Gabriele Neumann and Yoshihiro Kawaoka. Pandemic potential of avian influenza A (H7N9) viruses. *Trends in Microbiology*, 2014, Vol. 22, Iss. 11, pp. 623-631.
19. Update: influenza A(H3N2) transmission and guidelines – five states, 2011. *Morb. Mort. Weekly Rep.* 2012/60(51). pp. 1741-1744.
20. World Health Organization: Influenza A(H1N1) press briefings. [http://www.who.int/mediacentre/influenzaAH1N1\\_presstranscript\\_20090611.pdf?ua=1](http://www.who.int/mediacentre/influenzaAH1N1_presstranscript_20090611.pdf?ua=1)
21. WHO Seroepidemiological studies of pandemic influenza A (H1N1)2009 virus – *Weekly Epidemiological Record*, 2010, Vol. 85, no. 24, pp. 229-236.
22. Who global action plan vaccine supple for influenza vaccine. 2006, Geneva, Belgium. WHO/IVB/06.13. WHO/ODS/EPR/GIP/2006.1.
23. (<http://www.who.int/csr/disease/avianinfluenza/country/cases.table2008.03.18/en/indexhtml>)

---

**Авторы:**

**Лосев И.В.** – научный сотрудник, лаборатория иммунологии и профилактики вирусных инфекций отдела вирусологии, ФГБУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

**Донина С.А.** – к.м.н., старший научный сотрудник, лаборатория иммунологии и профилактики вирусных инфекций отдела вирусологии, ФГБУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

**Петухова Г.Д.** – к.б.н., старший научный сотрудник, лаборатория иммунологии и профилактики вирусных инфекций отдела вирусологии, ФГБУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

**Кореньков Д.А.** – к.м.н., старший научный сотрудник, лаборатория иммунологии и профилактики вирусных инфекций отдела вирусологии, ФГБУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

**Григорьева Е.П.** – к.м.н., старший научный сотрудник, отдел вирусологии, ФГБУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

**Дорошенко Е.М.** – к.м.н., научный сотрудник, отдел вирусологии им. акад. РАМН А.А. Смородинцева, ФГБУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

**Руденко Л.Г.** – д.м.н., профессор, руководитель отдела вирусологии, ФГБУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

**Найхин А.Н.** – д.м.н., профессор, заведующий лабораторией иммунологии и профилактики вирусных инфекций отдела вирусологии, ФГБУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

---

**Authors:**

**Losev I.V.**, Research Associate, Laboratory of Immunology and Prophylactics of Viral Infections, Department of Virology, Research Institute of Experimental Medicine, North-West Branch, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation

**Donina S.A.**, PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Immunology and Prophylactics of Viral Infections, Department of Virology, Research Institute of Experimental Medicine, North-West Branch, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation

**Petukhova G.D.**, PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Immunology and Prophylactics of Viral Infections, Department of Virology, Research Institute of Experimental Medicine, North-West Branch, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation

**Korenkov D.A.**, PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Immunology and Prophylactics of Viral Infections, Department of Virology, Research Institute of Experimental Medicine, North-West Branch, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation

**Grigorieva E.P.**, PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of General Virology, Department of Virology, Research Institute of Experimental Medicine, North-West Branch, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation

**Doroshenko E.M.**, PhD (Medicine), Research Associate, Laboratory of Vaccine Strains, A.Smorodintsev Department of Virology, Research Institute of Experimental Medicine, North-West Branch, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation

**Rudenko L.G.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Virology, Research Institute of Experimental Medicine, North-West Branch, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation

**Naykhin A.N.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Laboratory of Immunology and Prophylaxis of Viral Infections, Department of Virology, Research Institute of Experimental Medicine, North-West Branch, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation

---

Поступила 25.06.2015  
Принята к печати 02.07.2015

---

Received 25.06.2015  
Accepted 02.07.2015