

Т.А. ГРЕНКОВА, к.м.н., Е.П. СЕЛЬКОВА, д.м.н., профессор, Н.В. ГУДОВА, Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора

ОТЕЧЕСТВЕННАЯ ВИРОСОМАЛЬНАЯ ВАКЦИНА

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

К вакцинам последнего поколения относятся виросомальные вакцины, активирующие гуморальный и клеточный иммунитет, индуцирующие более высокую иммуногенность и более длительное сохранение протективного иммунитета. Представлены результаты клинических исследований отечественной гриппозной вакцины последнего поколения Ультрикс[®], которые подтвердили ее безопасность, высокую иммуногенную активность в отношении вирусов гриппа H1N1, H3N2 и В, а также эпидемиологическую эффективность.

Ключевые слова:

вакцинопрофилактика
иммунитет
безопасность
грипп, иммуногенность
вакцина Ультрикс[®]

Грипп и прочие острые респираторные вирусные инфекции занимают лидирующее положение в инфекционной патологии человечества, в связи с чем имеют наиболее ощутимые экономические, социальные и медицинские последствия. По данным мониторинга Международной системы слежения за циркуляцией респираторных вирусов, наиболее часто заболевания вызывают вирусы гриппа и парагриппа, аденовирусы и РС-вирусы, риновирусы, коронавирусы и др.

Самые тяжелые последствия для здоровья, особенно среди детей и лиц пожилого возраста, вызывает грипп. В связи с этим поиск новых средств профилактики и лечения этого заболевания ведется постоянно. Вирусы гриппа имеют ряд особенностей, из которых наиболее значимы изменчивость и способность к формированию устойчивости к применяемым средствам лечения и профилактики. Именно изменчивость обуславливает периодические подъемы заболеваемости, эпидемии и пандемии, характеризующиеся высокими показателями заболеваемости, тяжестью течения болезни и высокой летальностью. По данным ВОЗ, последняя глобальная пандемия гриппа А(H1N1)pdm09 охватила 168 государств мира. Заболели более 220 тыс. человек, из них 1,9 тыс. скончались [1].

На территории Российской Федерации вирус гриппа А(H1N1)pdm09 начал активно циркулировать в эпидемическом сезоне 2009–2010 гг. Только за 2009 г. доля гриппа и ОРВИ в суммарных экономических потерях от инфекционных заболеваний в нашей стране составила 91,6% (24,9 млрд руб.). По официальным статистическим данным, в последние 3 года эпидемические подъемы были смешанной этиологии, начинались в январе –

марте, приходились на зимне-весенние месяцы и были средней или низкой интенсивности. В эпидемический сезон 2012–2013 гг. вирус гриппа А(H1N1)pdm09 циркулировал наравне с вирусами А(H3N2) и В, потерял пандемическое значение и стал, как и другие вирусы гриппа, сезонным [2–4].

Ежегодная вакцинация лиц из групп риска повышенной заболеваемости гриппом признана лучшей стратегией снижения заболеваемости и смертности. В многочисленных исследованиях в различных странах мира было установлено, что у привитых лиц пожилого возраста отмечается снижение уровня заболеваемости гриппом и ОРЗ в среднем на 56%, числа случаев госпитализации – на 68%, постинфекционных осложнений – на 50% [5–12]. Кроме того, уменьшается показатель избыточной смертности среди пожилых лиц и лиц с хроническими заболеваниями, на долю которых приходится до 80% летальных исходов от гриппа и его осложнений в структуре общей смертности [13].

По данным ВОЗ, производство и применение гриппозных вакцин в ряде стран достигло значительных масштабов: в России – 200 доз на 1 000 человек, в США – 239 доз на 1 000 населения, в Германии и Англии – 186 доз. В настоящее время новые производства гриппозных вакцин развернуты в Египте, Бразилии, Мексике, Республике Корея, Индии, Таиланде, Иране, Индонезии, Вьетнаме, Румынии, Китае [14].

После принятия в 2006 г. федерального закона №91-ФЗ от 30 июня 2006 г. «О внесении изменений в ст. 9 федерального закона “Об иммунопрофилактике инфекционных болезней”» удельный вес привитых против гриппа в России резко увеличился, достигнув в эпидемический сезон 2013–2014 гг. 27,8% от всего населения страны [4]. Именно высокий охват иммунизацией против гриппа детей и взрослого населения из групп повышенного риска заболеваемости объясняет умеренность характера эпидемического процесса гриппа в течение последних 5 лет.

На рисунке 1 четко видна зависимость количества заболевших гриппом от количества привитых.

До конца 1970-х гг. вакцинация против гриппа в нашей стране проводилась в основном живой гриппозной вакциной, в то время как за рубежом применялись только инактивированные вакцины. В настоящее время имеет место обратная тенденция: ежегодный рост доли живых вакцин в США и доминирование инактивированных гриппозных вакцин в России [14]. В распоряжении российских врачей имеется более 10 высококачественных вакцин как отечественного, так и импортного производства, относящихся к четырем видам: живые ослабленные, инактивированные цельновирионные, расщепленные (сплит-вакцины) и субъединичные.

В нашей стране зарегистрирована и успешно применяется инактивированная расщепленная вакцина Ультрикс® (номер регистрационного удостоверения ЛСР-001419/08), которая по технологии производства и ряду свойств отнесена к вакцинам последнего четвертого поколения – вирусомальным вакцинам. Она представляет собой смесь высокоочищенных протективных поверхностных и внутренних антигенов вирусов гриппа типа А (H1N1 и H3N2) и типа В в количестве по 15 мкг.

Технология производства гриппозной вакцины Ультрикс® основана на новом подходе к разрушению вирионов вируса гриппа с последующей самосборкой виросом. В процессе расщепления вирионов под действием высокоэффективного детергента β-октилгликозида стало возможным максимально перевести в растворимое состояние поверхностные антигены вируса гриппа (гемагглютинин и нейраминидазу), внутренние антигены (мембранный белок и рибонуклеокапсид) с сохранением их антигенной активности, а также значительную часть липидов вирусной мембраны. В ходе проведения клинических исследований на добровольцах из различных возрастных групп австрийскими учеными было показано, что мембранный белок вируса гриппа индуцирует клеточный иммунитет и увеличивает эффективность вакцинации против гриппа [15]. Таким образом, гриппозная вакцина Ультрикс® стимулирует развитие не только гуморального, но и клеточного иммунитета, обеспечивая перекрестную защиту от дрейфующих эпидемических штаммов вирусов гриппа [16, 17–20].

Вакцина гриппозная инактивированная расщепленная Ультрикс® прошла все этапы доклинических исследований, которые при иммунизации ограниченного контингента от 3 до 60 лет и старше показали ее безопасность, хорошую переносимость, низкую реактогенность. Применение вакцины Ультрикс® не сопровождалось повышением продукции общего IgE, что свидетельствует об отсутствии ее аллергизирующего действия.

В ходе доклинических исследований установлено соответствие иммуногенной активности вакцины Ультрикс® требованиям Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потреби-

телей и благополучия человека (МУ 3.3.2.1758-03) и международным требованиям Комитета патентованных медицинских продуктов (CPMP, EMEA, CPMP/EWP/1045/01) по уровню сероконверсии: к вирусу гриппа А(H1N1) – до 94,0%, к А(H3N2) – до 86,%, к В – до 90,0%; по кратности прироста антител до 21,9; 12,6; 7,5; по уровню серопротекции – до 95,0; 90,0 и 78,0% соответственно.

Длительность сохранения гуморального иммунитета к вирусам гриппа после применения вакцины Ультрикс® составляет не менее 6 мес. [21–26]. Через 6 мес. после вакцинации Ультрикса число лиц с защитными титрами антител к вирусам А(H1N1) статистически не изменилось и составило 81,3 против 84,0% на 21-й день от вакцинации. Титр антител к вирусам А(H3N2) и В через 6 мес. после вакцинации уменьшился по сравнению с 21-м днем с 77,0 и 61,0 до 61,5 и 47,3% соответственно.

В период с 2007 по 2011 г. в соответствии с требованиями Руководства по надлежащей клинической практике и при соблюдении протоколов, одобренных Комитетом по этике при Федеральном органе контроля качества лекарственных средств и Локальным этическим комитетом НИИ гриппа, проведены клинические исследования (II–III фазы) вакцины гриппозной инактивированной расщепленной Ультрикс®. В общей сложности в клинических исследованиях и эпидемиологическом наблюдении приняли участие 1 286 человек, в т.ч. 78 детей и 1 208 взрослых, 40 из которых – лица старше 60 лет.

В условиях сравнительного рандомизированного клинического исследования, проведенного под руководством профессора И.В. Фельдблюма среди детей 3–6 лет, привитых вакциной Ультрикс®, установлена ее ареактогенность, выраженная иммуногенной активностью в отношении вирусов гриппа А и В [27]. Реактогенность вакцины оценивали в течение первых 7 дней поствакцинального периода по наличию местных и общих поствакцинальных реакций, степени их выраженности и продолжительности. Безопасность вакцины оценивали по показателям общего анализа крови и мочи, биохимического анализа крови и определения содержания IgE в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Оценку иммуногенности вакцины проводили путем определения в сыворотках крови привитых антител к вирусам гриппа А (H1N1, H3N2)

Рисунок 1. Зависимость количества заболевших гриппом жителей РФ от количества привитых за период 2000–2013 гг.



и В с расчетом уровней серопротекции и сероконверсии. Профилактическую эффективность в сравниваемых группах определяли по числу зарегистрированных случаев гриппа и ОРВИ в течение 3 мес. после вакцинации. В группе привитых вакциной Ультрикс® выявлена одна местная реакция и одно нежелательное явление с легким течением. В то же время не было выявлено влияния вакцинации на показатели общего и биохимического анализа крови, общего анализа мочи, а также на уровень IgE в сыворотке крови детей – после вакцинации они оставались на уровне первоначальных значений. При иммунизации вакциной Ультрикс® серопротекция к вирусу гриппа типа А(Н1N1) была установлена у 72,1 ± 5,8% привитых, к вирусу гриппа типа А(Н3N2) и В – у 72,1 ± 5,8 и 92,0 ± 3,5% соответственно. Сероконверсия к вирусу гриппа типа А(Н1N1) наблюдалась у 18,3 ± 5,0% привитых, к вирусу гриппа типа А(Н3N2) – у 33,3 ± 6,1%, к вирусу гриппа В – у 58,3 ± 6,4%. Была отмечена высокая профилактическая эффективность вакцины Ультрикс®: в течение трех месяцев наблюдения в поствакцинальном периоде только у двух добровольцев (3,3%), привитых вакциной Ультрикс®, были зарегистрированы ОРВИ, которые во всех случаях имели легкое течение и не требовали госпитализации.

В исследовании, проведенном в ноябре 2007 г., изучена реактогенность, безопасность и иммуногенность вакцины гриппозной Ультрикс®, использованной для защиты от гриппа лиц от 60 лет и старше [22]. В ходе исследования проводился анализ характера и частоты местных и общих реакций в течение 21 сут. с момента введения препарата. Кроме того, оценивалась безопасность вакцины лабораторно-инструментальными методами по показателям общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимическим показателям крови, а также уровню IgE в сыворотке крови. Оценку иммуногенности вакцины Ультрикс® проводили на 21-е сут. после иммунизации и выявили четырехкратный прирост титров антител к вирусам гриппа А(Н1N1) у 80%, А(Н3N2) – у 85%, к серотипу В – у 65% привитых. Анализ полученных данных свидетельствует о хорошей переносимости, ареактогенности и безопасности вакцины Ультрикс®. Вакцинация не сопровождалась необычными поствакцинальными реакциями, а отмеченные слабовыраженные общие и местные реакции не вызывали ухудшения самочувствия привитых добровольцев. Местных и общих реакций сильной степени выраженности не было зарегистрировано.

Реактогенность вакцины Ультрикс® оценивалась нами при полевых испытаниях осенью 2013 г. по наличию

общих реакций, НЯ и СНЯ у иммунизированных вакциной Ультрикс® 5 743 человек из 7 административных территорий РФ, в т. ч. 325 человек (5,6%) старше 60 лет. Выявлена одна местная реакция на введение вакцины, которая самостоятельно купировалась через 48 ч. Общие реакции на введение вакцин, нежелательные явления и серьезные нежелательные явления не отмечены [28].

Изучение эффективности вакцины Ультрикс® против гриппа и прочих ОРВИ проводилось нами в эпидемический сезон 2013–2014 гг. на фоне низкой циркуляции вирусов гриппа А(Н1N1, Н3N2) и В на территории Рязани. Был проведен сравнительный анализ заболеваемости ОРВИ и гриппа среди взрослого населения Рязани (500 человек), привитых противогриппозной вакциной Ультрикс®, с заболеваемостью всего взрослого населения города (по обращаемости) (рис. 2). По данным вирусологического мониторинга (рис. 3) было установлено, что в январе-феврале 2014 г. в Рязани заболеваемость ОРВИ была связана в основном с вирусами парагриппа, которые выделялись из клинического материала больных. В марте месяце спектр респираторных вирусов, циркулирующих в городе, расширился за счет РС-вируса, аденовируса, а также

Рисунок 2. Заболеваемость ОРВИ взрослого непривитого против гриппа населения г. Рязани и привитых вакциной Ультрикс® (500 человек) с 1-й по 18-ю нед. 2014 г.

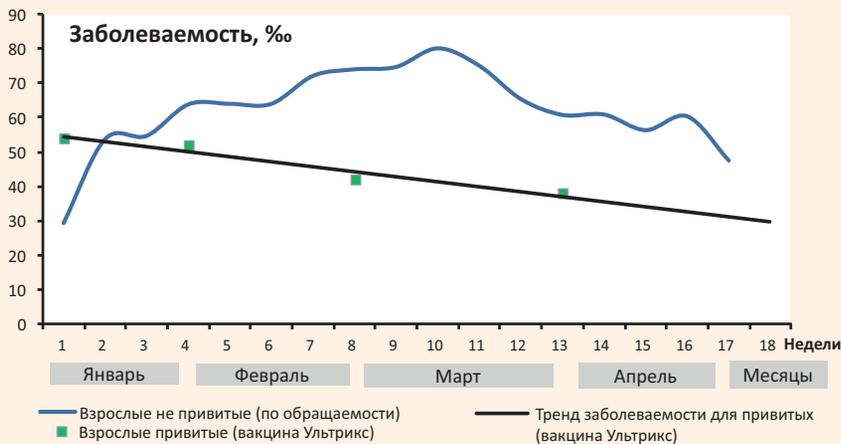


Рисунок 3. Данные вирусологического мониторинга в рамках эпидемиологического надзора за ОРВИ и гриппом по г. Рязани с 1-й по 18-ю нед. 2014 г.

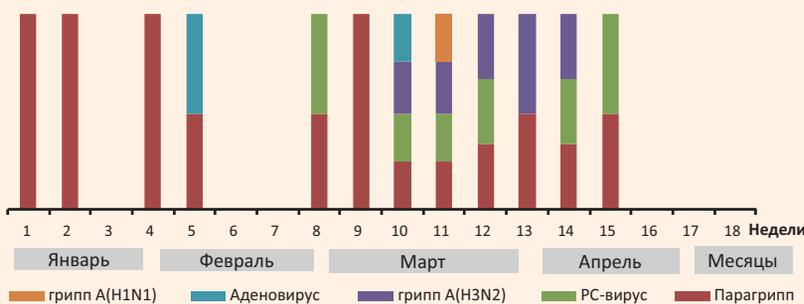


Таблица 1. Показатели заболеваемости ОРВИ в опытных и контрольных группах (на 1 000 человек)

Группы наблюдения	ОГ			КГ			Достоверность различий между ОГ и КГ, р.
	Численность группы	Заболели за период 12.13 – 04.14	Заболеваемость, %	Численность группы	Заболели за период 12.13 – 04.14	Заболеваемость, %	
Коллектив ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ	130	6	46,2	150	27	180	p < 0,001
Коллектив филиала №5 ФГКУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» МО	286	16	55,9	154	15	97,4	p < 0,001
Коллектив ФГКУ «1586 ВКГ» МО	178	7	39,3	184	26	141,3	p < 0,001
Итого медицинских работников	594	29	48,8	488	68	139,3	p < 0,001
Закрытые организованные коллективы (Калуга)	1 369	3	2,2	1 370	129	94,16	p < 0,001
Жители Тимашёвска	1 000	12	12	1 000	29	29	p = 0,002

вирусов гриппа А(Н1N1) и гриппа А(Н3N2), что привело к росту заболеваемости взрослого населения города ОРВИ и гриппом на 15% (по данным обращаемости). Незначительная циркуляция вирусов гриппа А(Н3N2) продолжалась 5 нед. (с 11-й по 15-ю нед. года), а вируса гриппа А(Н1N1) – только 1 нед. – 12-ю. Общая заболеваемость ОРВИ и гриппом взрослого населения города за указанный период возросла, но была ниже эпидемического порога на 9–15% (рис. 2). Вместе с тем заболеваемость ОРВИ (грипп не диагностирован!) среди привитых имела четкую тенденцию к снижению, несмотря на то что ОРВИ среди этого контингента выявлялись активно: методом еженедельного опроса и – при предъявлении жалоб – врачебного осмотра.

Результат проведенного эпидемиологического наблюдения подтвердил выводы других исследовательских центров о снижении заболеваемости прочими ОРВИ среди привитых против гриппа контингентов населения разных возрастных групп. Так, при изучении эффективности вакцинопрофилактики гриппа среди школьников девяти школ Подольска Московской области было установлено, что вакцинация снижает заболеваемость гриппом привитых в 4,7 раза, другими ОРВИ – в 1,4 раза [14, 29].

Механизм воздействия противогриппозных вакцин, обеспечивающий привитому защиту от прочих респираторных вирусов, изучен недостаточно. По мнению ведущего специалиста в области вакцинопрофилактики В.К. Таточенко (Научный центр здоровья детей РАМН, Москва), некоторые вакцины против гриппа (сплит и цельновирсионные), содержащие РНК вируса гриппа, обладают способностью усиливать выработку эндогенных интерферонов. Другой возможный механизм неспецифической защиты противогриппозной вакцины, по его мнению, связан с поликлональной активацией иммунной системы. Известно, что инфицирование респираторным вирусом способно вызывать не только специфический иммунный ответ, но и активировать механизмы иммунологической памяти в отношении других возбудителей, с которыми организм больного встречался ранее. Поэтому введение гриппозной вакцины может «подстегнуть» снижающийся иммунитет к другим вирусам, что предотвратит заболевание при встрече с ними в данном сезоне.

В период с ноября 2013 г. по апрель 2014 г. нами проведено масштабное открытое рандомизированное исследование по изучению эффективности противогриппозной расщепленной вакцины Ультрикс® в отношении респираторных вирусов, циркулирующих среди контингентов повышенного риска инфицирования (медицинские работники и лица из закрытых организованных коллективов), а также среди среднестатистической группы взрослого населения Тимашёвска (Краснодарский край) [28]. В опытную группу (ОГ) вошли 2 963 человека, вакцинированных гриппозной вакциной Ультрикс®. Контрольную группу (КГ) составили 2 858 человек, которые не были вакцинированы и не получали противовирусную химиопрофилактику. Группы участников исследования были сопоставимы по количеству, социальному статусу и возрасту. Наблюдение за их здоровьем проводилось методами активного еженедельного опроса, а при предъявлении жалоб осуществлялся врачебный осмотр и клиническое обследование. Случай заболевания ОРВИ оценивался по следующим симптомам, внесенных в индивидуальные листы наблюдения: при температуре (равна или выше 37,5 °С), гиперемии зева, ринорее или заложенности носа, конъюнктивите, кашле и подчелюстной аденопатии. Диагноз респираторной инфекции ставился на основании как минимум двух из перечисленных симптомов. На испытуемых, заболевших ОРВИ, оформлялась первичная медицинская документация. Анализ заболеваемости ОРВИ в группах наблюдения проводился по отчетам и данным первичной медицинской документации.

Полученные в эпидемиологическом наблюдении данные достоверно выявили более высокую заболеваемость ОРВИ в КГ по сравнению с ОГ по всем анализируемым группам (табл. 1). В группе медицинских работников Москвы и Московской области заболеваемость ОРВИ среди непривитых против гриппа была в 2,8 раза выше, чем среди привитых вакциной Ультрикс®. В закрытом организованном коллективе Калужской области заболеваемость невакцинированных против гриппа в 47 раз превысила заболеваемость ОРВИ среди привитых вакциной Ультрикс®. Показано, что заболеваемость включенных в исследование жителей Тимашёвска в ОГ была в 2,4 раза ниже, чем в КГ.

Таблица 2. Длительность течения случая заболевания ОРВИ и количество осложненных форм (%) в опытных и контрольных группах

Медицинские организации и прочие группы лиц, принявшие участие в КИ	Продолжительность заболевания, дни		% осложненных форм	
	ОГ	КГ	ОГ	КГ
ЛПО, Москва	3,5 ± 0	6,9 ± 0,6	0	14,8
ЛПО №1, МО	5 ± 0,7	6,3 ± 0,5	0,4	1,9
ЛПО №2, МО	4,5 ± 0,4	5,8 ± 0,6	0	2,7
Закрытые коллективы, Калужская обл.	3,0 ± 0,00	3,42 ± 0,05	0	0
Жители Тимашёвска	4,2 ± 0,4	7,2 ± 1,1	9,1	36

Анализ данных о средней длительности случая ОРВИ в опытных и контрольных группах, в т. ч. с осложненным течением заболевания, представлен в *таблице 2*.

При сравнении длительности и тяжести течения респираторной инфекции в опытных и контрольных группах (*табл. 2*) установлено, что среди наблюдаемых лиц ОГ длительность заболевания ОРВИ была короче. Так, у медицинских работников ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» длительность одного случая заболевания ОРВИ составила

3,5 ± 0 дней у лиц ОГ и 6,9 ± 0,6 дня у лиц КГ. Среди жителей Тимашёвска длительность одного случая ОРВИ составила 4,2 ± 0,4 дня в ОГ и 7,2 ± 1,1 дня у лиц КГ. Среди медицинских работников, вакцинированных против гриппа вакциной Ультрикс®, случаи осложнений после перенесенных ОРВИ не выявлены, тогда как среди заболевших ОРВИ из КГ осложнения зарегистрированы в 14,8% случаев. Среди заболевших ОРВИ жителей Тимашёвска, вакцинированных против гриппа, осложненное течение респираторной инфекции зарегистрировано в 9,1%, среди заболевших из КГ число осложнений у заболевших ОРВИ достигло 36%.

Таким образом, результаты проведенных доклинических и клинических исследований показали, что вакцина Ультрикс® является ареагентным, безопасным и высокоиммуногенным препаратом, обладающим высокой профилактической эффективностью. Это позволяет считать вакцину Ультрикс® первой в России вирусомальной вакциной нового поколения, которая может быть рекомендована для иммунизации против гриппа детского и взрослого населения, в т. ч. старше 60 лет, в рамках Национального календаря профилактических прививок.



ЛИТЕРАТУРА

- WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza and other Influenza Viruses. Publication date: 20 August 2009.
- Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2011 году».
- Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2012 году».
- Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2013 году».
- Crosetti E, Arniati S, Bordini F et al. Effectiveness of influenza vaccination in the elderly in a community in Italy. *Eur J Epidemiol.*, 2001, 17: 163–168.
- Fedson DS, Wajda A, Nicol JP et al. Clinical effectiveness of influenza vaccination in Manitoba. *JAMA*, 1993, 270: 1956–1961.
- Foster DA, Talsma A, Furumoto-Dawson A et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalization for pneumonia in the elderly. *Am. J. Epidemiol.* 1992, 136: 296–307.
- Puig-Barbera J, Marquez-Calderon S, Masoliver-Fores A et al. Reduction in hospital admission for pneumonia in non-institution-alised elderly people as a result of influenza vaccination: a case-control study in Spain. *J Epidemiol Community Health*, 1997, 51: 526–530.
- Stambouljan D, Bonvehi PE, Nacinovich FM, Ruttimann RW. Immunization against influenza in the elderly, the Argentinian experience, 1993–1997. *Vaccine*, 1999: 53–56.
- Simonsen L, Schonbenger L, Stroup D et al. The impact of influenza on mortality in the USA. In Options for the control of influenza III. Eds. L. Brown, A. Hampson, R. Webster. *Elsevier Sci.*, 1996: 26–33.
- Wang CS, Want ST, Chou P. Efficacy and cost-effectiveness of influenza of the elderly in a densely populated and unvaccinated. *Vaccine*, 2002, 20: 2494–2409.
- Nichol KL et al. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *The New England J of Medicine*, 1994: 778–784.
- Thompson WW, Shay DK, Weintraub E et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA*, 2004, 292(11): 1333–1340.
- Брико Н.И. Вакцинация – решающая мера профилактики гриппа. *Лечащий врач*, 2011, 8: 90–95.
- Rennels M B, Meissner H.C. Technical Report. Reduction of influenza burden at the children. *Pediatrics*, 2002, 110: 80.
- Huckriede A, Bungener L, Stegmann T et al. The virocome concept for influenza vaccines. *Vaccine*, 2005.
- Brujin IA et al. Viroosomal influenza vaccine: a safe and effective influenza vaccine with high efficacy in elderly and subjects with low pre-vaccination titers. *Virus Research*, 2004, 103: 139–145.
- Huckriede AT et al. The virocome concept for influenza vaccines. *Vaccine*, 2005.
- Kanra G et al. Comparison of immunogenicity and tolerability of a virosome-adjuvanted and a split influenza vaccine in children. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2004, 23(4): 300–306.
- Almanzar G et al. Immunodominant peptides from conserved influenza proteins – A tool for more efficient vaccination in the elderly? *Wien Medizinische Wochenschr.*, 20.
- Зверев В.В. Разработка и внедрение в практику здравоохранения РФ новой отечественной расщепленной вирусомальной вакцины против гриппа. Михайлова Н.А., Коровкин С.А., Миронов А.Н., Мельников С.Я., Ерофеева М.К., Дылдина Н.В., Никонов И.Ю., Максакова В.Л. *Лечащий врач*, 2008, 9: 68–70.
- Зверев В.В. Профилактическая эффективность новой отечественной гриппозной инактивированной вакцины Ультрикс®. Михайлова Н.А., Ерофеева М.К., Фельдблюм И.В., Чуйкова К.И., Миронов А.Н., Мельников С.Я., Дылдина Н.В. *Инфекционные болезни*, 2008, 3, 6: 78–82.
- Киселев О.И. Результаты клинического исследования реактогенности, безопасности и иммуногенности вакцины Ультрикс® на пожилым контингенте (от 60 лет и старше). Коровкин С.А., Миронов А.Н., Мельников С.Я., Дылдина Н.В., Ерофеева М.К., Соминина А.А., Войцеховская Е.М., Стукова М.А. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*, 2008, 4: 36–39.
- Мельников С.Я. Разработка и доклиническое исследование вирусомальной расщепленной гриппозной вакцины нового поколения Ультрикс®. Зверев В.В., Коровкин С.А., Миронов А.Н., Дылдина Н.В., Михайлова Н.А., Файзулов Е.Б., Лотте В.Д. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*, 2009, 1: 21–26.
- Зверев В.В. Оценка реактогенности, безопасности и иммуногенности вирусомальной расщепленной инактивированной гриппозной вакцины Ультрикс® в I фазе клинического исследования. Коровкин С.А., Миронов А.Н., Мельников С.Я., Михайлова Н.А., Костинов М.П., Дылдина Н.В., Жирова С.Н. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*, 2009, 1: 26–31.
- Зверев В.В. Клиническое исследование новой инактивированной гриппозной вакцины Ультрикс®. Киселев О.И., Коровкин С.А., Миронов А.Н., Мельников С.Я., Михайлова Н.А., Костинов М.П., Ерофеева М.К., Соминина А.А., Дылдина Н.В., Жирова С.Н., Стукова М.А. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*, 2009, 2: 35а–40.
- Мельников С.Я., Войцеховская Е.М., Дриневский В.П., Ерофеева М.К. [и др.]. Оценка реактогенности, безопасности и иммуногенности вакцины Ультрикс®. *ЖМЭИ*, 2010, 2: 55–59.
- Селькова Е.П. Эпидемиологическая значимость вакцинопрофилактики гриппа. Отечественная гриппозная вакцина последнего поколения. Гренкова Т.А., Гудова Н.В., Оганесян А.С., Полежаева Н.А. *Эпидемиология и инфекционные болезни*, 2014, 4: 43–52.
- Хаитов Р.М., Некрасов А.В., Лыткина И.Н., Иванова А.С., Пинегин Б.В. О влиянии вакцинопрофилактики на уровень заболеваемости гриппом и ОРВИ. *Вакцинация*, 2001, 5(17).