

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО СРАВНИТЕЛЬНОЙ ОЦЕНКЕ РЕАКТОГЕННОСТИ И ИММУНОГЕННОСТИ ГРИППОЗНЫХ ИНАКТИВИРОВАННЫХ ВАКЦИН

Проведено двойное слепое рандомизированное сравнительное исследование по оценке реактогенности и иммуногенности противогриппозных инактивированных вакцин: полимер-субъединичной Гриппол плюс, субъединичной Инфлювак и сплит-вакцины Ваксигрип. В исследовании приняло участие 300 здоровых добровольцев в возрасте 18–55 лет. Работа выполнена в эпидемический сезон 2014–2015 гг. С целью оценки безопасности проведено клиническое наблюдение за привитыми и регистрация поствакцинальных реакций в течение 5 дней, а также учет всех нежелательных явлений в течение 58–62 дней после иммунизации. С целью оценки эффективности проводилось серологическое исследование крови до, на 8-й и 28-й день после вакцинации для определения специфических антител к вирусу гриппа с помощью реакции торможения гемагглютинации по общепринятой методике. Было показано, что исследуемые вакцины имеют близкий профиль безопасности и схожую иммунологическую эффективность.

Ключевые слова:

гриппозные инактивированные вакцины
реактогенность, иммуногенность, исследование

Грипп представляет собой серьезную проблему общественного здравоохранения. Вирус циркулирует во всем мире, риск заболеть имеет каждый человек из любой возрастной группы. Грипп вызывает ежегодные сезонные эпидемии и может приводить к тяжелым заболеваниям и смертельным исходам, особенно в группах населения повышенного риска. Вакцинация – самый эффективный путь профилактики инфекции. Вирусы гриппа постоянно меняются, и ВОЗ дважды в год обновляет свои рекомендации в отношении состава вакцин, включающих актуальные из циркулирующих типов вируса (два подтипа А и один подтип В вирусов гриппа). Безопасные и эффективные вакцины против гриппа используются в мире уже более 60 лет [1]. В России с 2009 г. для массовой профилактики гриппа в рамках Национального календаря профилактических прививок применяется тривалентная инактивированная полимер-субъединичная вакцина Гриппол® плюс [2]. Существующие производственные технологии позволяют получать высокоочищенные препараты без консервантов и антибиотиков. Отличительной особенностью этих вакцин от зарубежных вакцинных препаратов является сниженное втрое содержание вирусных антигенов за счет включения в состав вакцин иммуномодулятора Полиоксидоний [3].

МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ И ОБЪЕМ ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью сравнительной оценки реактогенности и иммуногенности противогриппозных инактивированных вакцин, наиболее широко используемых в России, – полимер-субъединичной Гриппол плюс, субъединичной Инфлювак и сплит Ваксигрип – у здоровых лиц 18–55 лет в эпидемический сезон 2014–2015 гг. было проведено двойное слепое рандомизированное сравнительное исследование в трех параллельных группах. Данное исследование было проведено после получения одобрения Локальных этических комитетов (ЛЭК) исследовательских центров. Всего в исследовании приняло участие 300 здоровых добровольцев, соответствующих критериям включения/невключения: группа 1 – 100 человек, привитых вакциной Гриппол® плюс, группа 2 – 100 человек, привитых вакциной Инфлювак, группа 3 – 100 человек, привитых вакциной Ваксигрип. Добровольцы были включены в исследование после получения подписанной формы информированного согласия. Средний возраст пациентов составил $27,9 \pm 10,7$ года. Доля мужчин варьировала в группах от 35,0% (группа 2 – Инфлювак) до 41,0% (группа 1 – Гриппол плюс). Среди наиболее распространенных сопутствующих заболеваний у пациентов отмечались хронический гастрит – 15 (5,0%), хронический тонзиллит – 12 (4,0%) и бронхиальная астма – 6 (2,0%). Статистически значимых различий по распространенности тех или иных заболеваний между группами не выявлено ($p > 0,05$). У 38 пациентов (12,7%) отмечено развитие аллергических реакций в анамнезе.

В качестве исследуемого препарата применялась вакцина Гриппол плюс, содержащая по 5 мкг гемагглютинаина каждого из трех эпидемических штаммов вирусов гриппа типов А/Н1N1, А/Н3N2, В и 500 мкг иммуноадьюванта Полиоксидоний® в дозе 0,5 мл производства ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия. Препаратами сравнения были: вакцина Инфлювак, содержащая по 15 мкг гемагглютинаина каждого из трех эпидемических штаммов вирусов гриппа типов А/Н1N1, А/Н3N2, В в дозе 0,5 мл производства «Эбботт Биолоджиалс Б.В.», Нидерланды. Вакцина Ваксигрип, содержащая по 15 мкг гемагглютинаина каждого из трех эпидемических штаммов вирусов гриппа типов А/Н1N1, А/Н3N2, В в дозе 0,5 мл производства «Санofi Пастер С.А.», Франция. Вакцины вводились однократно, внутримышечно в верхнюю треть плеча в объеме 0,5 мл.

Вирусы гриппа постоянно меняются, и ВОЗ дважды в год обновляет свои рекомендации в отношении состава вакцин, включающих актуальные из циркулирующих типов вируса (два подтипа А и один подтип В вируса гриппа)

Течение поствакцинального периода в течение первых пяти дней оценивали как гладкое или осложненное. Под осложненным течением понимали присоединение интеркуррентных заболеваний после иммунизации. Гладким считали отсутствие сопутствующих заболеваний. При гладком течении общие вакцинальные реакции, развивающиеся в первые 5 дней, разделяли по общепринятым критериям как: слабые – появление субфебрильной температуры до 37,5 °С при отсутствии симптомов интоксикации; средней силы – подъем температуры от 37,6 до 38,5 °С, кратковременные симптомы интоксикации (недомогание, головная боль, нарушение сна, аппетита и др.); сильные – лихорадка выше 38,6 °С, выраженные проявления интоксикации. При отсутствии температуры, симптомов интоксикации нормальный вакцинальный процесс считали бессимптомным. Местные вакцинальные реакции расценивали как: слабые, если отек (инфильтрат) не превышает 25 мм в диаметре или гиперемия без инфильтрата диаметром до 50,0 мм в месте введения вакцины; средние – при гиперемии диаметром более 50,0 мм или инфильтрат диаметром 26,0–50,0 мм; сильные – инфильтрат более 50,0 мм в диаметре (Методические указания МУ 3.3.2.1758-03). В качестве местной вакцинальной реакции регистрировали также болезненность по субъективным ощущениям. С целью оценки безопасности наблюдение за привитыми и регистрация всех нежелательных явлений осуществлялась в течение всего периода исследования. Сбор инфекционной заболеваемости осуществлялся в течение 58–62 дней путем заполнения опросников/дневников и по телефону.

С целью оценки эффективности проводилось серологическое исследование крови до, на 8-й и 28-й день после вакцинации (иммунологическая эффективность). Для определения наличия специфических антител к вирусу гриппа (антигемагглютинирующих антител) при-

менялась реакция торможения гемагглютинации (РТГА) по общепринятой методике. Исследование титров антител проводилось в специализированной лаборатории с помощью стандартных тест-систем с использованием метода шифрования сывороток.

Результаты исследований статистически обработаны с помощью методов вариационной статистики. Статистическая обработка данных выполнена в программе Stata14.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Анализ не выявил статистически значимых отличий по динамике уровня антител к штаммам А/Н1N1 и А/Н3N2 ($p > 0,05$). Однако по уровню антител к штамму В были обнаружены статистически значимые отличия ($p < 0,05$). Так, при близких исходных уровнях антител к штамму В ($p = 0,316$) в группе 3 (Ваксигрип) наблюдался более резкий подъем уровня титров антител к моменту Визита 8 (День 8), который затем сопровождался небольшим спадом к Визиту 9 (День 28). Тогда как в двух других группах подъем осуществлялся более плавно, но достигнутый уровень титра антител сохранялся до Визита 9 (День 28). Данные по динамике показателей среднего геометрического титра антител (СГТА) проанализированы с помощью построения обобщенной линейной модели (GLM) и представлены графически на рисунках 1–3.

Рисунок 1. Динамика уровня антител к А/Н1N1 на различных Визитах (p для фактора вакцины = 0,788, для парного взаимодействия «вакцина-время» $p = 0,751$)

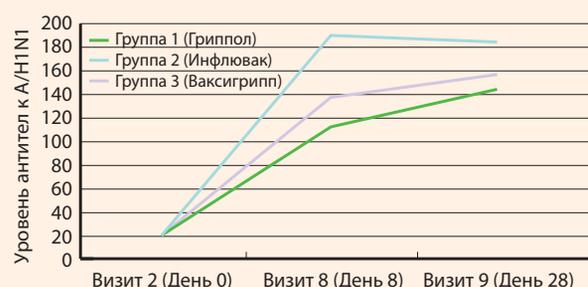


Рисунок 2. Динамика уровня антител к А/Н3N2 на различных Визитах (p для фактора вакцины = 0,579, для парного взаимодействия «вакцина-время» $p = 0,856$)

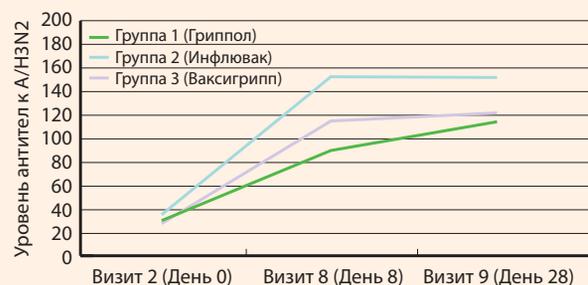
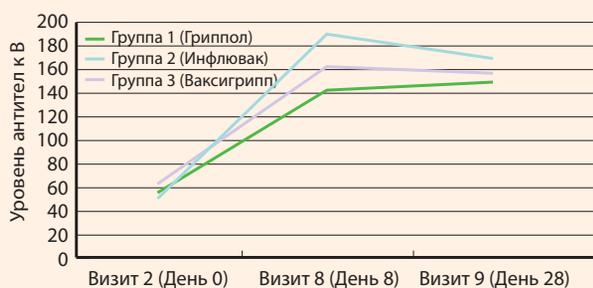


Рисунок 3. Динамика уровня антител к В на различных Визитах (p для фактора вакцины = 0,390, для парного взаимодействия «вакцина-время» $p = 0,028$)



По результатам проведенного исследования были установлены следующие показатели фактора сероконверсии (приведены геометрические средние) для штаммов А/Н1N1, А/Н3N2 и В соответственно: на Визите 8 (День 8): группа 1 (Гриппол плюс): 5,76; 2,96; 2,57; группа 2 (Инфлювак): 6,63; 4,17; 2,57; группа 3 (Ваксигрип): 8,22; 4,29; 3,63. На Визите 9 (День 28): группа 1 (Гриппол плюс): 7,20; 3,78; 2,70; группа 2 (Инфлювак): 7,57; 4,59; 2,50; группа 3 (Ваксигрип): 8,06; 4,32; 3,27.

Дополнительно был проведен анализ данных по уровню сероконверсии (доля пациентов, у которых соответствующий титр антител повысился более чем в 4 раза по сравнению с исходным уровнем), а также уровню серопротекции (доле пациентов с титром антител $\geq 1:40$). По уровню серопротекции и сероконверсии к штамму А/Н1N1 между группами не было обнаружено статистически значимых различий ($p > 0,05$). Уровень серопротекции для серопозитивных/серонегативных/всех пациентов составил на Визите 8 (День 8): Гриппол плюс (95,2% / 82,5% / 87,9%), Инфлювак (100,0% / 89,3% / 94,0%) и Ваксигрип (97,8% / 90,7% / 95,0%). На Визите 9 (День 28) соответственно: Гриппол плюс (97,6% / 93,0% / 95,0%), Инфлювак (100,0% / 91,1% / 95,0%) и Ваксигрип (100,0% / 92,6% / 96,0%). Уровень сероконверсии для серонегативных/всех пациентов составил на Визите 8 (День 8): Гриппол плюс (86,0% / 60,6%), Инфлювак (87,5% / 60,0%) и Ваксигрип (92,6% / 66,0%). На Визите 9 (День 28) соответственно: Гриппол плюс (94,7% / 67,7%), Инфлювак (94,6% / 69,0%) и Ваксигрип (94,4% / 68,0%).

Анализ не выявил статистически значимых отличий по динамике уровня антител к штаммам А/Н1N1 и А/Н3N2 ($p > 0,05$). Однако по уровню антител к штамму В были обнаружены статистически значимые отличия ($p < 0,05$)

Анализ выявил наличие статистически значимых различий ($p = 0,014$) между группами по уровню сероконверсии к штамму А/Н3N2 среди серонегативных пациентов на Визите 9 (День 28). Так, уровень сероконверсии в группе 1 (Гриппол плюс) составил 67,4%, в группе 2

(Инфлювак) – 35/45 (77,8%), а в группе 3 (Ваксигрип) – 37/40 (92,5%). При этом по всем пациентам статистически значимой разницы не выявлено: Гриппол плюс (42,4%), Инфлювак (55,0%), Ваксигрип (54,0%).

Не было выявлено также статистически значимых различий между группами ($p > 0,05$) по уровню серопротекции на Визитах 8 и 9. Процент пациентов с защитным уровнем антител к штамму А/Н3N2 составил (серопозитивные/серонегативные/все): на Визите 8 (День 8): группа 1 (Гриппол плюс): 96,2% / 76,1% / 86,9%; группа 2 (Инфлювак): 100,0% / 80,0% / 91,0%; группа 3 (Ваксигрип): 100,0% / 82,5% / 93,0%. На Визите 9 (День 28): группа 1 (Гриппол плюс): 98,1% / 82,6% / 90,9%; группа 2 (Инфлювак): 100,0% / 77,8% / 90,0%; группа 3 (Ваксигрип): 100,0% / 90,0% / 96,0%.

Исследование показало, что все три вакцины в полной мере соответствовали требованиям СРМР, предъявляемым к иммуногенной активности вакцин против гриппа человека

Уровень сероконверсии среди серонегативных лиц на Визите 8 (День 8) и 9 (День 28) не выявил статистически значимых различий между группами для штамма В ($p = 0,698$ и $0,205$ соответственно). Доля пациентов с сероконверсией составила (Визит 8 / Визит 9): Гриппол плюс (85,7% / 71,4%), Инфлювак (70,0% / 90,0%), Ваксигрип (81,3% / 93,8%). Для всех пациентов, соответствующие показатели составили для Визитов 8 и 9: Гриппол плюс (33,3% / 38,4%), Инфлювак (38,0% / 32,0%), Ваксигрип (53,0% / 54,0%).

По уровню серопротекции к штамму В между вакцинами не было выявлено статистически значимых различий. Процент пациентов с защитным уровнем антител к штамму В составил (серопозитивные/серонегативные/все): на Визите 8 (День 8): группа 1 (Гриппол плюс): 100,0% / 92,9% / 99,0%; группа 2 (Инфлювак): 100,0% / 90,0% / 99,0%; группа 3 (Ваксигрип): 100,0% / 93,8% / 99,0%. На Визите 9 (День 28): группа 1 (Гриппол плюс): 100,0% / 92,9% / 99,0%; группа 2 (Инфлювак): 100,0% / 100,0% / 100,0%; группа 3 (Ваксигрип): 100,0% / 100,0% / 100,0%.

Таким образом, исследование показало, что все три вакцины в полной мере соответствовали требованиям СРМР, предъявляемым к иммуногенной активности вакцин против гриппа человека. Показатели сероконверсии и серопротекции в группах представлены в таблице 1.

АНАЛИЗ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ

В данном исследовании было зарегистрировано всего 562 нежелательных явления (НЯ): 182 НЯ (32,4%) – в группе 1 (Гриппол плюс), 188 НЯ (33,5%) – в группе 2 (Инфлювак) и 192 НЯ (34,2%) – в группе 3 (Ваксигрип). Наиболее частыми из них были боли в месте инъекции (Гриппол плюс – 26,0%; Инфлювак – 32,0%; Ваксигрип – 40,0%) и покраснение (Гриппол плюс – 17,0%; Инфлювак –

20,0%; Ваксигрип – 14,0%). Длительность 75% НЯ не превышала двух суток. Максимальная длительность (18 дней) отмечалась у такого НЯ, как ОРВИ в группе 2 (Инфлювак). 467 НЯ (83,1%) были отмечены врачом-исследователем как имеющие вероятную связь с вакцинацией и 47 (8,4%) – как возможную.

Большая часть зарегистрированных НЯ являлись проявлением реактогенности исследуемых вакцин. Среди пациентов отмечались отдельные случаи появления тошноты, рвоты, нарушения сна, появления инфильтрата и др. Однако все эти проявления длились не более 3–5 суток и статистически значимо не различались по частоте появления между тремя исследуемыми группами. Среди НЯ, не относящихся к данным по собранным реакциям реактогенности, стоит выделить сонливость (Гриппол плюс – 2,0%; Инфлювак – 0,0%; Ваксигрип – 0,0%) и обострение герпетической инфекции (*herpes simplex*): (Гриппол плюс – 0,0%; Инфлювак – 2,0%; Ваксигрип – 1,0%). Состояние сонливости длилось у пациентов не более 2 суток, обострение герпеса проявлялось от 3 до 6 суток. У двух пациентов, которым не проводился анализ общих реакций, выявлена интеркуррентная заболеваемость (*Herpes labialis*) на 1–5-й день после вакцинации Инфлюваком.

Проведенный анализ реактогенности показал наличие статистически значимых различий между группами по следующим показателям: боль в месте инъекции: наибольшая частота и длительность отмечалась в группе 3 – Ваксигрип ($p < 0,0001$); припухлость: наибольшая частота и длительность отмечалась в группе 3 – Ваксигрип ($p < 0,05$); зуд: наибольшая частота и длительность отме-

чалась в группе 3 – Ваксигрип ($p < 0,05$). Таким образом, можно сделать заключение о более частой встречаемости локальных реакций в месте инъекции после вакцины Ваксигрип по сравнению с двумя другими вакцинами (Гриппол плюс и Инфлювак).

Подавляющее большинство проявлений реактогенности длилось не более 3 суток и имело выраженную тенденцию к снижению, начиная от момента введения (Визит 2) и до 5-го дня наблюдения (Визит 5). Гиперемии и других местных реакций средней и тяжелой формы выраженности в исследовании не было отмечено.

Сравнительный анализ частоты развития различных НЯ суммарно во всем Визитах за период наблюдения 58–62 дней представлен в *таблице 2*. Ни по одному из НЯ между группами не было выявлено статистически значимых различий ($p > 0,05$).

Можно сделать заключение о более частой встречаемости локальных реакций в месте инъекции после вакцины Ваксигрип по сравнению с двумя другими вакцинами (Гриппол плюс и Инфлювак)

В данном исследовании было зарегистрировано одно серьезное нежелательное явление (СНЯ). Пациент №305 в период с 22.10.2014 по 01.11.2014 находился на стационарном лечении для проведения операции по поводу нагноившейся кисты копчика. Данное СНЯ являлось следствием полученной ранее травмы и не было связано с приемом исследуемого препарата.

Также была проведена оценка изменения жизненно важных показателей на Визитах 8 (День 8) и 9 (День 28) по сравнению с Визитом 2 (День 0) для каждой группы отдельно. Во всех группах отмечалось статистически значимое снижение артериального давления (как систолического, так и диастолического). Однако снижение не превышало 5 мм рт. ст., что не является клинически значимым. В группах 1 (Гриппол плюс) и 3 (Ваксигрип) также отмечалось статистически значимое снижение ЧСС ($p < 0,05$), которое также не было признано клинически значимым (не превышало 5 уд/мин).

Анализ данных по заболеваемости инфекционными заболеваниями к моменту Визита 10 (День 58–62) показал, что доля заболевших пациентов составила 14,0% в группе 2 (Инфлювак), 11,0% – в группе 3 (Ваксигрип) и 9,0% в группе 1 (Гриппол плюс). Статистически значимых различий между группами по времени до возникновения первого инфекционного заболевания не выявлено ($p = 0,522$).

Таблица 1. Сравнение эффективности исследуемых вакцин на Визите 9 (День 28) относительно требований СРМР

| Параметр эффективности вакцины | Рекомендация в соответствии с СРМР* | Результаты исследования | | |
|--------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|---------------------|----------------------|
| | | Группа 1 (Гриппол плюс) | Группа 2 (Инфлювак) | Группа 3 (Ваксигрип) |
| Штамм А/Н1N1 | | | | |
| Фактор сероконверсии | Более 2,5 | 7,20 | 7,57 | 8,06 |
| Уровень сероконверсии | Более 40% | 67,7% | 69,0% | 68,0% |
| Уровень серопротекции | Более 70% | 95,0% | 95,0% | 96,0% |
| Штамм А/Н3N2 | | | | |
| Фактор сероконверсии | Более 2,5 | 3,78 | 4,59 | 4,32 |
| Уровень сероконверсии | Более 40% | 42,4% | 55,0% | 54,0% |
| Уровень серопротекции | Более 70% | 90,9% | 90,0% | 96,0% |
| Штамм В | | | | |
| Фактор сероконверсии | Более 2,5 | 2,70 | 2,50 | 3,27 |
| Уровень сероконверсии | Более 40% | 38,4% | 32,0% | 54,0% |
| Уровень серопротекции | Более 70% | 99,0% | 100,0% | 100,0% |

Примечание. По крайней мере, один показатель должен отвечать указанным требованиям.

Таблица 2. Частота развития нежелательных явлений после применения различных вакцин в процентах от общего числа НЯ

| Название НЯ | После применения вакцины Гриппол плюс | После применения вакцины Инфлювак | После применения вакцины Ваксигрип | P |
|---------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-------|
| боль в месте инъекции | 26/100 (26,0%) | 31/100 (31,0%) | 40/100 (40,0%) | 0,100 |
| покраснение в месте инъекции | 17/100 (17,0%) | 20/100 (20,0%) | 14/100 (14,0%) | 0,528 |
| гиперемия | 14/100 (100,0%) | 16/100 (16,0%) | 17/100 (17,0%) | 0,838 |
| недомогание | 15/100 (15,0%) | 16/100 (16,0%) | 13/100 (13,0%) | 0,830 |
| гриппоподобное простудное заболевание | 14/100 (14,0%) | 14/100 (14,0%) | 15/100 (15,0%) | 0,973 |
| припухлость в месте инъекции | 13/100 (13,0%) | 16/100 (16,0%) | 19/100 (19,0%) | 0,512 |
| головная боль | 10/100 (10,0%) | 11/100 (11,0%) | 10/100 (10,0%) | 0,965 |
| инфильтрат | 8/100 (8,0%) | 10/100 (10,0%) | 5/100 (5,0%) | 0,409 |
| кашель | 8/100 (8,0%) | 7/100 (6,0%) | 6/100 (6,0%) | 0,858 |
| зуд | 7/100 (7,0%) | 10/100 (10,0%) | 13/100 (13,0%) | 0,368 |
| насморк | 6/100 (6,0%) | 3/100 (3,0%) | 3/100 (3,0%) | 0,609 |
| повышенное потоотделение | 6/100 (6,0%) | 1/100 (1,0%) | 1/100 (1,0%) | 0,055 |
| миалгия/артралгия | 5/100 (5,0%) | 6/100 (6,0%) | 5/100 (5,0%) | 0,936 |
| нарушение аппетита | 5/100 (5,0%) | 2/100 (2,0%) | 0/100 (0,0%) | 0,074 |
| нарушение сна | 5/100 (5,0%) | 4/100 (4,0%) | 4/100 (4,0%) | 1,000 |
| субфебрилитет | 4/100 (4,0%) | 3/100 (3,0%) | 2/100 (2,0%) | 0,912 |
| тошнота | 4/100 (4,0%) | 2/100 (2,0%) | 4/100 (4,0%) | 0,780 |
| боли в животе | 4/100 (4,0%) | 3/100 (3,0%) | 6/100 (6,0%) | 0,684 |
| повышение температуры | 3/100 (3,0%) | 3/100 (3,0%) | 3/100 (3,0%) | 1,000 |
| сонливость | 2/100 (2,0%) | 0/100 (0,0%) | 0/100 (0,0%) | 0,331 |
| герпес | 0/100 (0,0%) | 2/100 (2,0%) | 1/100 (1,0%) | 0,776 |
| увеличение лимфоузлов | 1/100 (1,0%) | 1/100 (1,0%) | 3/100 (3,0%) | 0,625 |

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что все три исследуемые вакцины продемонстрировали схожую эффективность для профилактики гриппа у здоровых лиц 18–55 лет при вакцинации против штаммов А/Н1N1 и А/Н3N2, а также схожую эффективность по штамму В к 28-му дню, имели также близкий профиль безопасности. Однако частота некоторых показателей реактогенности (боль в месте инъекции, припухлость, зуд) в группе 1 (Гриппол плюс) и группе 2 (Инфлювак) была достоверно ниже по сравнению с группой 3 (Ваксигрип) при анализе динамики развития местных реакции, особенно в первые 3 дня после вакцинации ($p < 0,05$). Все исследуемые вакцины соответствовали требованиям СРМР, предъявляемым к иммуногенной активности вакцин против гриппа человека.



ЛИТЕРАТУРА

- ВОЗ. Информационный бюллетень №211. Март 2014 г. [Электронный ресурс] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/ru/>
- Петров Р.В., Хаитов Р.М. Иммуногены и вакцины нового поколения. 2011. Изд. ГЭОТАР-Медиа, 608 с.
- Некрасов А.В., Пучкова Н.Г. Стратегия совершенствования и методы оценки гриппозных вакцин. Гриппол® плюс современная защита от гриппа. РМЖ, 2008, 16(23). [Электронный ресурс] <http://www.petrovax.ru/upload/iblock/d75/d7501ec70a966f676be04459f79c3f22.pdf>.
- Войцеховская Е.М., Вакин В.С., Васильева А.А., Кузнецова Е.В., Лонская Н.И., Ельшина Г.А., Горбунов М.А., Соминина А.А., Зайцева Ю.А., Чирун Н.В., Абрамова М.А. Результаты анализа иммуногенности новой вакцины «Гриппол® плюс». *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*, 2009, 44(1): 40–45.
- Харит С.М., Лиознов Д.А., Николаенко С.Л., Сабадаш Н.В., Горбунов М.А., Ельшина Г.А. Оценка реактогенности и безопасности вакцины гриппозной тривалентной инактивированной полимер-субъединичной «Гриппол® плюс». Материалы научно-практической конференции «Вакцинология 2008. Совершенствование иммунобиологических средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных болезней». Москва. 2008, 11–12 ноября.
- Некрасов А.В., Пучкова Н.Г., Костинов М.П. Эффективность и безопасность вакцины Гриппол® плюс у разных контингентов. *Consilium Medicum, Прил. «Педиатрия»*, 2010, 3: 30–33.