

ПРОТИВОГРИППОЗНЫЙ ИММУНИТЕТ: ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ВКЛАД В ИЗУЧЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ

НАЙХИН А. Н.

Отдел вирусологии им. А. А. Смородинцева,

*ГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО РАМН»,
Санкт-Петербург*

Найхин А. Н. Противогриппозный иммунитет: отечественный вклад в изучение проблемы и перспективные направления развития исследований // Мед. академ. журн. 2010. Т. 10. № 4. С. 249–255. ГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО РАМН», Санкт-Петербург, 197376, ул. Академика Павлова, 12.

В настоящей статье приведены данные о вкладе отечественных ученых в исследование противогриппозного иммунитета – наиболее изученной составной части вирусологической иммунологии. Выделены приоритетные направления, выполненные под руководством автора статьи. Сформулированы нерешенные вопросы, требующие в перспективе особого внимания со стороны специалистов, занимающихся иммунологией гриппа.

Ключевые слова: живая гриппозная вакцина, противогриппозный иммунитет.

Naykhin A. N. Anti-influenza immunity: the contribution of Russian scientists to the research work and promising directions // Med. Acad. Journ. 2010. Vol. 10. № 4. P. 249–255. Research Institute of Experimental Medicine of the RAMS. St. Petersburg, 197376.

This article contains data about contribution of Russian scientists to the researches of anti-influenza immunity and studies performed under the direct of author. Furthermore, defined outstanding questions which require enhanced attention of specialists in viral immunology.

Key words: live influenza vaccine, anti-influenza immunity.

Для корреспонденции: Найхин Анатолий Нойевич, тел. 234-42-92, факс: 234-94-89, e-mail: vaccine@mail.ru

Данные по иммунологии гриппа вносили и вносят огромный вклад в понимание механизмов развития противовирусного иммунитета. Происходит это по нескольким причинам. Во-первых, исследования противогриппозного иммунитета насчитывают весьма продолжительный период времени. По сути, они начались еще в начале 1930-х гг., сразу же после выделения возбудителя гриппа, т. е. с начала становления эры научной вирусологии. Во-вторых, создана хорошо отработанная и высоконадежная модель воспроизведения этой инфекции *in vivo*. В-третьих, ежегодное массовое поражение гриппом людей дает большой объем клинического материала для иммунологических исследований. И, наконец, по отношению к другим инфекциям имеется самый большой набор разных по конструкции гриппозных вакцин, что позволяет изучать взаимосвязь иммунного ответа с типом препарата, местом его аппликации и особенностями иммунного статуса иммунизируемых лиц.

В настоящее время за рубежом работы по изучению иммунитета к вирусам гриппа А составляют отдельное направление, а количество публикаций исчисляется сотнями. В самые последние годы основное внимание ученых сосредоточено на анализе участия тех или иных факторов иммунитета в защите

от птичьего вируса А (H5N1) и нового пандемического варианта вируса А (H1N1), а также на оценке иммуногенности различных вакцин, приготовленных из этих возбудителей.

В историческом аспекте вклад отечественных ученых в изучение проблемы очень высок, а многие направления исследований носят приоритетный характер. Так, первым, кто опубликовал работы по этому вопросу еще в середине 30-х гг. прошлого века, был А.А. Смородинцев. С созданием Института вирусологии и Института гриппа в 60-х гг., диапазон этих исследований в стране значительно расширился. В 1960–70-х гг. под руководством академиков А.А. Смородинцева, В.М. Жданова, профессоров Я.С. Шварцмана, В.И. Ильенко, А.Н. Слепушкина на базе имевшихся тогда иммунологических тестов (реакция торможения геагглютинации – РТГА, реакция непрямой геагглютинации – РНГА, реакция нейтрализации – РН) были описаны особенности формирования у людей системного противогриппозного иммунитета (сывороточные антитела) при гриппозной инфекции и противогриппозной вакцинации, а также корреляционные связи этих антител с защитой от гриппа. В начале 80-х гг. были опубликованы пионерские работы, касающиеся

изучения локального (Я.С. Шварцман) и клеточного (Я.С. Шварцман, Р.Я. Поляк) иммунного ответа к вирусам гриппа, фиксируемого соответственно в РНГА и РБТЛ. В середине 80-х и 90-х гг. под руководством профессора Р.Я. Поляк выполнен цикл экспериментальных исследований влияния стресса на иммунный ответ к вирусам гриппа. Необходимо также упомянуть уникальные работы профессоров Л.Г. Руденко и А.Н. Слепушкина по сравнительному изучению накопления антигемагглютинирующих антител у различных возрастных групп населения после иммунизации живыми (ЖГВ) и инактивированными (ИГВ) вакцинами.

С начала 70-х гг. прошлого века активное участие в изучении иммунологии гриппа принимал и принимает по настоящее время автор этой статьи и его ученики. Ниже приводятся основные направления выполненных ими исследований, имеющих мировой приоритет.

Принципы формирования коллективного иммунитета к вирусам гриппа А [12, 15, 16]. Коллективный иммунитет определяет интенсивность эпидемического процесса при острых вирусных инфекциях, в том числе и при гриппе. Были проведены уникальные многолетние наблюдения за уровнем антигемагглютинирующих антител к актуальным и ранее циркулирующим вирусам гриппа А у различных возрастных групп населения, проживавшего в разных регионах нашей страны, от Запада до Дальнего Востока. В итоге была сформулирована концепция формирования коллективного иммунитета к этим вирусам в зависимости от сезонного, территориального и возрастного факторов.

Полученные данные использовались как составная часть эпидемиологического надзора за этой инфекцией в стране.

Роль антинейраминидазных антител в противовирусном иммунитете [24, 25, 29, 34]. До определенного времени исследование противогриппозного иммунитета базировалось на определении только сывороточных антител к гемагглютинину возбудителя. В то же время сведения о роли антител ко второму поверхностному антигену вириона, нейраминидазе, ограничивались лишь экспериментальными данными. Нами была разработана модификация теста, пригодного для обследования людей на наличие этих антител – реакции ингибиции элюции эритроцитов. В массовых исследованиях были изучены протективная функция антинейраминидазных антител при естественной инфекции и особенности формирования иммунного ответа к нейраминидазе у больных гриппом и вакцинированных лиц.

Отмечены следующие факты. Антинейраминидазные антитела не уступают антигемагглютинирующим по значению в защите людей от гриппа и сни-

жению тяжести инфекционного процесса, особенно у детей первых лет жизни. Защитное действие обоих видов антител кооперирует между собой. Формирование гуморального иммунного ответа к нейраминидазе без фиксированной конверсии антигемагглютинирующих антител может достигать 35%.

В настоящее время в отделе вирусологии НИИЭМ это направление продолжает развиваться Ю.А. Дешевой касательно совершенствования метода тестирования этих антител и изучения антинейраминидазного иммунного ответа на новые пандемические вакцины.

Локальные IgA-антитела при гриппозной инфекции и иммунизации гриппозными вакцинами [4, 10, 14, 25]. Локальные антитела в слизистых оболочках служат первым и наиболее значимым барьером на пути проникновения возбудителей. Результаты, полученные отечественными учеными (Я.С. Шварцман, А.В. Исполатова, А.Н. Найхин и др.) обладают мировым приоритетом. Первые исследования по тестированию локальных IgA-антител у людей выполнялись в РНГА, обладающей довольно низкой специфичностью. Позднее нами была сконструирована иммуноферментная тест-система для количественного определения в слюне и секретах верхних дыхательных путей IgA-антител. Внедрение этой тест-системы позволило провести многотысячные обследования здоровых и больных гриппом людей, а также лиц, прививавшихся ЖГВ и ИГВ.

Показано, что выявляемые в секретах носа и слюне титры IgA-антител имеют прямую связь с защитой от гриппа. Определены защитные уровни этих антител в секретах и слюне – соответственно титры $\geq 1:64$ и $\geq 1:16$. Наибольшая частота конверсий локальных IgA-антител наблюдается при инфекции, в меньшей степени при интраназальном введении ЖГВ и ничтожно мало при введении ИГВ перорально и парентерально.

В настоящее время это научное направление активно развивается в плане совершенствования метода тестирования локальных антител, оценки особенностей их стимуляции пандемическими вакцинами и внедрения результатов в практическое здравоохранение.

Оценка avidности (функциональной активности) сывороточных и локальных антител [3, 8, 9, 19]. Традиционно о резиситентности к гриппу судят только по количеству антител, не учитывая их важную качественную характеристику – avidность, т. е. степень активности в нейтрализации вируса. Нами разработаны методики оценки avidности как сывороточных, так и локальных антител к вирусам гриппа А и В. Эти тесты использованы для массового обследования людей с целью изучения постинфекционных и поствакцинальных изменений avidитета антител

и роли этого показателя в защите от естественной гриппозной инфекции.

Основные результаты можно свести к следующему. Авидность антител отражает состояние резистентности к гриппу более точно, чем их количественные характеристики – титры. Исходные показатели авидности антител коррелируют с защитой от гриппа и тяжестью инфекции. У людей показатели авидности как сывороточных, так и локальных антител значительно варьируют. Степень повышения авидности антител после вакцинации ЖГВ зависит от их исходных показателей перед введением препарата. ЖГВ имеет значительное преимущество перед ИГВ в увеличении авидности сывороточных и особенно локальных антител. Самые высокие показатели авидности антител наблюдаются после естественной гриппозной инфекции.

В настоящее время изучается вопрос о способности новых пандемических противогриппозных вакцин повышать авидитет антител.

Возрастные особенности развития поствакцинального клеточного и гуморального иммунного ответа у пожилых людей [2, 4, 19–23, 40]. Количественные показатели иммунного ответа к вирусам гриппа напрямую связаны с возрастными особенностями состояния иммунной системы. У пожилых лиц часто отмечают ее возрастную недостаточность. Поэтому лица старше 65 лет и отнесены к группе повышенного риска в отношении возможности развития у них тяжелых последствий гриппозной инфекции. В этой связи необходимо было провести углубленные исследования особенностей развития у этих контингентов иммунного ответа на разные схемы противогриппозной иммунизации с целью разработки оптимального подхода к вакцинопрофилактике. Такая работа была проведена нами совместно с учеными из США из центра по контролю за заболеваемостью в Атланте.

Сформулированы следующие основные выводы. ЖГВ имеет преимущество перед ИГВ в индукции у пожилых людей клеточного пролиферативного иммунного ответа, в стимуляции синтеза IL-2 и IFN- γ и локальных IgA-антител. Раздельное и сочетанное введение ЖГВ и ИГВ не индуцирует продукцию у пожилых лиц IL-4. Для людей старше 65 лет наиболее широкий спектр стимуляции различных звеньев противогриппозного иммунитета вызывает сочетанное одноразовое введение ЖГВ+ИГВ.

В отделе вирусологии НИИЭМ изданы методические рекомендации по вакцинопрофилактике гриппа у лиц пожилого и старческого возраста [28].

Сравнение индукции иммунного ответа патогенными и аттенуированными вирусами гриппа А [5, 11, 27, 37, 38]. Эталоном иммуногенности любых вакцин служит иммунный ответ, возникающий при

естественной инфекции. Поэтому необходимо было изучить, в какой мере метод получения вакцинных штаммов для ЖГВ (генетическая реассортация и холододовая аттенуация) влияет на индукцию разных параметров иммунной защиты по сравнению с патогенным вирусом, из которого они приготовлены. Для этого была разработана специальная методика проведения экспериментального исследования на мышах с использованием патогенного для них вируса (инфекция), донора аттенуации и приготовленного из этих двух штаммов аттенуированного реассортанта – экспериментального аналога вакцинного штамма для ЖГВ.

Полученные данные позволили сформулировать следующие выводы. Вакцинация реассортантным вирусом активно индуцирует локальный иммунный ответ во входных воротах инфекции (назоассоциированной лимфоидной ткани мышей), отраженный в продукции IgA-антител, повышении пролиферативной активности лимфоцитов, накоплении CD4⁺, CD8⁺ и CD19⁺ Т-лимфоцитов, синтезе IFN- γ и IL-6. При этом по количественным показателям стимуляции этих параметров вакцинация не уступает инфекции. Однако вакцинация менее активно стимулирует системный иммунный ответ (сывороточные IgG-антитела) и продукцию CD8⁺-лимфоцитов и IFN- γ в селезенке.

Проведенные исследования дали возможность оценить иммуногенные свойства ЖГВ в сравнении с качественным эталоном индукции противогриппозного иммунного ответа – инфекцией.

Апоптоз лимфоцитов при гриппозной инфекции и вакцинации [1, 18, 19, 32]. Доказано, что вирусы, в том числе и вирус гриппа, способны вызывать апоптоз чувствительных клеток. В опытах *in vitro* такая способность вируса гриппа А была показана в отношении человеческих лимфоцитов. Поэтому необходимо было выяснить, может ли гриппозная инфекция и вакцинация живым вирусом приводить к апоптотической дисфункции Т- и В-клеточного иммунитета.

В эксперименте на животных и на материале обследования вакцинированных людей были установлены следующие факты. Гриппозная инфекция и вакцинация мышей живым аттенуированным реассортантным штаммом приводит к усилению апоптоза локальных (в назоассоциированной лимфоидной ткани) и системных (в селезенке) лимфоцитов только при первичном иммунном ответе на раннем этапе репродукции вируса и на очень небольшой промежуток времени (не более суток). При вторичном иммунном ответе на инфекцию и вакцинацию уровень апоптоза не увеличивается. Иммунизация людей ЖГВ не повышает апоптоз мононуклеаров периферической крови.

В итоге доказана иммунологическая безвредность ЖГВ в отношении индукции апоптоза клеток иммунной системы.

Оценка влияния гриппозной инфекции и иммунизации ЖГВ на возникновение и течение IgE-опосредованных аллергических реакций организма [30, 31, 33]. В современной аллергологии одним из актуальных направлений является исследование роли респираторных вирусов в возникновении и проявлении IgE-опосредованных аллергических заболеваний дыхательного тракта. В начале этого века американскими авторами [41] были получены настораживающие экспериментальные данные о способности гриппозной инфекции отменять иммунологическую толерантность к неинфекционным респираторным аллергенам и повышать приток в слизистую респираторного тракта аллергенспецифических клеток памяти, т. е. стимулировать усиление аллергического воспаления. Кроме того, отмечено, что грипп может обострять клинику бронхиальной астмы.

Нами проведены специальные исследования вопроса о роли гриппа и противогриппозной иммунизации на провокацию IgE-опосредованных аллергических реакций. В опытах *in vivo* применяли экспериментальные модели воспроизведения гриппозной инфекции и вакцинации у интактных мышей и у мышей с искусственно индуцированной овальбумином бронхиальной астмой. Кроме того, определяли общие, вирусспецифические и альбуминспецифические IgE у здоровых, больных гриппом и вакцинированных ЖГВ людей разных возрастов, от 3 до 87 лет.

К основным выводам работы можно отнести следующие. Среди обследованных жителей Санкт-Петербурга 3–6, 8–15 и 18–32 лет, не имеющих в анамнезе аллергических заболеваний и не страдающих гельминтозами, доля лиц с превышением нормальных уровней общих сывороточных IgE в 2–17 раз составляет 48–57%. У людей старше 65 лет этот показатель не превышает 5%. Иммунизация ЖГВ всех этих возрастных контингентов не приводит к повышению продукции общих, вирус- и овальбуминспецифических IgE на системном и локальном уровнях. Неосложненная гриппозная инфекция у молодых людей с повышенными и нормальными исходными уровнями общих IgE также не провоцирует усиления синтеза перечисленных общих и специфических IgE в сыворотке крови и секретах верхних дыхательных путей. Гриппозная инфекция, возникающая у мышей на фоне экспериментально индуцированной бронхиальной астмы, приводит к обострению аллергического воспаления респираторного тракта как в острой фазе астмы, так и в период ее ремиссии. В отличие от инфекции иммунизация мышей аттенуированным реассортантным вирусом

гриппа в период ремиссии астмы не представляет угрозы с точки зрения усиления IgE-опосредованных аллергических реакций и воспалительных изменений в респираторном тракте.

Планируется продолжить эти исследования в направлении изучения индукции аллергенспецифических В-клеток памяти (В-IgE, В-IgG) при гриппозной инфекции и иммунизации различными гриппозными вакцинами.

Формирование Т- и В-клеточной иммунологической памяти при противогриппозной вакцинации [7, 26, 36]. Принцип вакцинации основан на создании у людей иммунологической памяти к возбудителю инфекции. За счет вакцинации организм при последующей встрече с патогеном отвечает ускоренной и усиленной мобилизацией факторов иммунной защиты. Поэтому главная задача вакцинальной иммунологии должна быть связана именно с оценкой вакцинных препаратов по индукции В- и Т-клеточной иммунологической памяти. Однако до недавнего времени этот подход не использовался в мировой практике, поскольку не было простых и надежных методов количественного определения вирусспецифических В- и Т-лимфоцитов памяти.

Нами осуществлена первая попытка комплексной оценки эффективности противогриппозной вакцинации по индукции этих лимфоцитов. У людей и экспериментальных животных определяли локальную В-клеточную память по критерию авидитета секреторных IgA-антител и Т-клеточную память по выявлению общих и вирус-специфических CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов памяти.

Главные выводы исследования следующие. Вакцинация людей сезонной ЖГВ вызывает стимуляцию В-клеточной памяти в верхнем отделе дыхательного тракта в виде повышения продукции В-лимфоцитами высокоавидных локальных IgA-антител и Т-клеточной памяти в виде увеличения в периферической крови уровня общих лимфоцитов памяти фенотипов CD4⁺CD45RO⁺ и CD8⁺CD45RO⁺ а также вирусспецифических CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов памяти. Предвакцинальные значения показателей состояния В- и Т-клеточной иммунологической памяти влияют на интенсивность ее поствакцинального увеличения (обратная корреляционная зависимость). Вакцинация мышей живым реассортантным вирусом гриппа А не уступает гриппозной инфекции в активности стимуляции CD8⁺CD44^{hi} Т-клеток памяти во входных воротах инфекции – назоассоциированной лимфоидной ткани. Вакцинация инактивированным вирусом гриппа А практически не индуцирует эти клетки. Вирусспецифические CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетки памяти сохраняются после вакцинации не менее 3 мес – срок наблюдения.

Оценка иммуногенности новых пандемических вариантов отечественной ЖГВ [35, 36]. Как уже упоминалось выше, на сегодня изучение иммуногенных свойств новых вакцин, приготовленных из реально (H1N1) и потенциально (H5N1 и других птичьих штаммов) пандемических вариантов вируса гриппа А, является магистральным направлением. По этой тематике публикуется множество статей, обзоров, проводятся международные симпозиумы и конференции. Нами проведена такая работа в отношении отечественных реассортантных ЖГВ, приготовленных из птичьего вируса А/Утка/Потсдам/1402-6/68 (H5N2) и А/Калифорния/7/2009 (H1N1). Обе вакцины созданы в отделе вирусологии НИИЭМ [6, 39].

Полученные данные позволили сформулировать следующие выводы. Двукратная иммунизация людей этими вакцинами индуцирует у них клеточный иммунный ответ в виде продукции вирусспецифических CD8⁺ и CD4⁺ Т-клеток памяти. Часть людей не является абсолютно неиммунной в отношении птичьего вируса H5N2 и нового вируса H1N1, поскольку у них обнаруживаются перекрестно реагирующие Т-клетки иммунологической памяти, специфические к этим возбудителям. Индивидуальные показатели концентрации (%) таких клеток значительно варьируют. Иммунизация ЖГВ типа А (H5N2) стимулирует накопление Т-клеток памяти, специфических не только к этому вирусу, но и циркулирующему вирусу А (H1N1). По отношению к данным традиционной оценки ЖГВ по конверсиям антител в РТГА дополнительные сведения об индукции вирусспецифических Т-клеток памяти значительно расширяют представление о поствакцинальном иммунном ответе и формировании иммунной защиты.

Результаты всех перечисленных выше тем явились базисными данными для семи успешно защищенных диссертаций и получили признание их высокой значимости на международном уровне. Однако, несмотря на то, что иммунология гриппа является одной из самых «продвинутых» ветвей вирусологической иммунологии, существует большое количество дискуссионных, нерешенных, но весьма насущных вопросов, которые, на наш взгляд, в перспективе требуют особого внимания. К ним можно отнести следующие:

1. Разработка принципиально новых подходов к оценке иммуногенности гриппозных вакцин и их валидация исходя из мировых достижений в изучении противогриппозного иммунитета последнего десятилетия. К сожалению, на сегодняшний день единственным регламентированным методом такой оценки является РТГА (индукция антигемагглютинирующих сывороточных антител), что дает далеко не полное представление о широте и наличии поствакцинального иммунного ответа. По нашему

мнению, главный акцент должен быть смещен в сторону изучения состояния поствакцинального иммунитета в месте первичного внедрения возбудителя в организм (слизистая верхних дыхательных путей). Особенно это важно при иммунизации ЖГВ. Второе направление должно развиваться в сторону оценки поствакцинальной индукции вирусспецифических Т- и В-клеток иммунологической памяти – главного иммунологического критерия качества любых вакцинных препаратов.

2. Создание новых критериев оценки степени антигенной новизны выделяемых штаммов вируса гриппа А. Этот фактор напрямую связан, во-первых, с ежегодной необходимостью обновления штаммового состава гриппозных вакцин, во-вторых, с периодически возникающими проблемами мирового масштаба по поводу возникновения в тех или иных регионах ограниченных вспышек или даже эпидемического распространения таких возбудителей. Сегодня в лабораторных условиях антигенную новизну этих вирусов оценивают по трем критериям: по молекулярно-биологическим данным о мутационных изменениях в геноме вируса, по способности реагировать с различными гипериммунными сыворотками лабораторных животных и по уровню протекции животных при заражении. При этом совершенно не учитывается прямой и решающий фактор – состояние популяционного иммунитета к этим новым вирусам в виде уровня перекрестно реагирующих факторов иммунной защиты, прежде всего кроссреактивных локальных и сывороточных антител и кроссреактивных Т- и В-клеток памяти. В последние годы по данному вопросу развернуты значительные по масштабу исследования.

3. По аналогии с приведенными выше данными о противогриппозном иммунитете у лиц пожилого и престарелого возраста – осуществление исследований по изучению иммунного ответа к гриппозным вакцинам у людей из других групп высокого риска, особенно нуждающихся в защите: беременные женщины, больные злокачественными новообразованиями, лица с поражениями кроветворной функции и с врожденными иммунодефицитами, больные гепатитом С и СПИД. Такие исследования необходимы для создания в перспективе оптимальных схем противогриппозной иммунизации для каждой из перечисленных категорий населения. Данное направление активно развивается за рубежом. В нашей стране сведения по этому вопросу в отношении отечественных вакцин отсутствуют.

4. Проведение целенаправленного изучения иммунного статуса людей в направлении индивидуализации противогриппозной вакцинации (да и не только противогриппозной), поскольку продолжают накапливаться настораживающие данные о том, что

тотальная иммунизация без учета исходных показателей иммунитета может приводить у части высокоиммунных лиц к возникновению иммуносупрессии к вводимым штаммам, а для остальных людей из этой группы она просто бесполезна. Предотвращением этого могло бы послужить создание дешевых, простых и доступных методов экспресс-оценки состояния предвакцинального иммунитета.

5. Поиск ответа на вопрос, в какой степени иммунный статус людей связан (или не связан) с кастрофическим развитием инфекционного процесса при гриппе, т. е. с возникновением тяжелых клинических форм и летальных исходов. Сведения по этому вопросу крайне скудны.

Литература

1. Баранцева И.Б., Донина С.А., Найхин А.Н и др. Индукция вирусами гриппа А апоптоза лимфоцитов разных участков лимфоидной ткани // Аллергол. и иммунол. 2004 Т. 5. № 1. С. 33–37.
2. Баранцева И.Б., Найхин А.Н., Донина С.А., Степанова Л.А. и др. Гуморальный и локальный иммунный ответ на гриппозные вакцины у пожилых и молодых людей // Вопр. вирусол. 2003. № 2. С. 32–36.
3. Донина С.А., Кореньков Д.А., Руденко Л.Г., Найхин А.Н. Оценка avidности локальных IgA-антител у людей, привитых живой реассортантной гриппозной вакциной // Мед. иммунол. 2008. Т. 10. № 4–5. С. 423–430.
4. Донина С.А., Найхин А.Н., Григорьева Е.П., Дешева Ю.А. и др. Локальный иммунный ответ на живую холодадаптированную гриппозную вакцину у детей, взрослых и престарелых лиц // Вопр. вирусол. 2003. № 2. С. 29–31.
5. Донина С.А., Найхин А.Н., Петухова Г.Д. и др. Системный гуморальный и клеточный иммунный ответ при экспериментальной гриппозной инфекции и вакцинации // Мед. иммунол. 2006. Т. 8. № 1. с. 31–36.
6. Вакцинный штамм вируса гриппа А/17/Калифорния/2009/38 (H1N1) для производства живой гриппозной интраназальной вакцины для взрослых и для детей // Заявка на патент РФ № 2009134769 от 16.09.2009.
7. Кореньков Д.А., Чиркова Т.В., Петухова Г.Д., Найхин А.Н. Применение метода выявления трогоцитоза для оценки формирования Т-клеточной иммунологической памяти у людей после вакцинации живой гриппозной вакциной // Рос. иммунол. журн. 2008. Т. 2 (11). № 2–3. С. 337–342.
8. Найхин А.Н., Артемьева С.А., Босак Л.В., Каторгина Л.Г. Значение функциональной активности антител в противогриппозном иммунитете // Вестн. РАМН. 1995. № 9. С. 32–36.
9. Найхин А.Н., Артемьева С.А., Каторгина Л.Г. и др. Роль функциональной активности антител в защищенности людей от гриппа // Вопр. вирусол. 1991. № 3. С. 194–197.
10. Найхин А.Н., Артемьева С.А., Михайлов А.А. и др. Использование слюны для изучения в иммуноферментном анализе поствакцинального и постинфекционного иммунитета к гриппу // Вопр. вирусол. 1993. № 5. С. 201–204.
11. Найхин А.Н., Баранцева И.Б. Локальный иммунный ответ к вирусам гриппа в назоассоциированной лимфоидной ткани // Мед. иммунол. 2004. Т. 6. № 6. С. 487–492.
12. Найхин А.Н., Денисов Г.М., Иванников Ю.Г. и др. Методические рекомендации по изучению коллективного иммунитета к гриппу в рамках эпидемиологического надзора за этой инфекцией в стране: Метод. реком. Л., 1984. 27 с.
13. Найхин А.Н., Донина С.А., Кустикова Ю.Г. Изучение в иммуноферментном анализе поствакцинального секреторного иммунитета к вирусам гриппа А и В с помощью разработанной моноклональной иммуноферментной тест-системы // Вопр. вирусол. 1997. № 5. С. 271–275.
14. Найхин А.Н., Донина С.А., Кустикова Ю.Г. Моноклональная иммуноферментная тест-система для оценки секреторного иммунитета к вирусам гриппа А и В // Вопр. вирусол. 1997. № 5. С. 212–215.
15. Найхин А.Н., Каторгина Л.Г., Ким Т.Н. и др. Закономерности накопления у населения сывороточных антител к ранее циркулировавшим вирусам гриппа А // Вопр. вирусол. 1989. № 5. С. 557–561.
16. Найхин А.Н., Каторгина Л.Г., Царицына И.М. и др. Показатели коллективного иммунитета к гриппу в зависимости от группы крови и пола обследуемого населения // Вопр. вирусол. 1989. № 4. С. 419–423.
17. Найхин А.Н., Кореньков Д.А., Чиркова Т.В. и др. Оценка у людей и экспериментальных животных иммунологической памяти по тестированию трогоцитоза вирусспецифических Т-лимфоцитов // Вопр. вирусол. 2010. В печати.
18. Найхин А.Н., Петухова Г.Д., Баранцева И.Б. и др. Апоптоз и пролиферация лимфоцитов назоассоциированной лимфоидной ткани и селезенки при экспериментальной гриппозной инфекции и вакцинации // Цитокины и воспаление. 2006. № 3. С. 34–39.
19. Найхин А.Н., Рекстин А.Р., Баранцева И.Б., Донина С.А. и др. Иммунный ответ на живую гриппозную вакцину // Вестн. РАМН. 2002. № 12. С. 24–28.
20. Найхин А.Н., Рекстин А.Р., Кац Дж. Продукция интерлейкина-2 *in vitro* и *in vivo* у пожилых людей, привитых отдельно и сочетанно живой и инактивированной гриппозными вакцинами // Вопр. вирусол. 2000. № 1. С. 25–29.
21. Найхин А.Н., Рекстин А.Р., Кац Дж. Пролиферативная активность лимфоцитов пожилых людей *in vitro* при отдельной и сочетанной иммунизации живой

- и инактивированной гриппозными вакцинами // Вопр. вирусол. 2000. № 2. С. 42–45.
22. Найхин А.Н., Руденко Л.Г., Арден Н. и др. Иммунный ответ лиц пожилого возраста в зависимости от числа ежегодных сезонных иммунизаций живой и инактивированной гриппозными вакцинами // Вопр. вирусол. 1998. № 3. С. 130–134.
 23. Найхин А.Н., Руденко Л.Г., Арден Н. и др. Формирование гуморального и секреторного иммунитета у лиц пожилого возраста при различных схемах иммунизации гриппозными вакцинами // Вопр. вирусол. 1998. № 1. С. 20–23.
 24. Найхин А.Н., Царицына И.М., Олейникова Е.В. и др. Формирование и защитная функция антител к нейраминидазе вируса гриппа // Вопр. вирусол. 1985. № 1. С. 35–39.
 25. Найхин А.Н., Царицына И.М., Сыродоева Л.Г. и др. Антинейраминидазные сывороточные антитела при естественном инфицировании гриппом А и иммунизации гриппозными вакцинами // Вопр. вирусол. 1983. № 2. С. 154–159.
 26. Найхин А.Н., Чиркова Т.В., Петухова Г.Д. и др. Стимуляция у людей живой реассортантной гриппозной вакциной типа А(Н5N2) гомо- и гетерологической Т-клеточной иммунологической памяти // Вопр. вирусол. 2010. В печати.
 27. Петухова Г.Д., Найхин А.Н., Баранцева И.Б., Донина С.А. и др. Локальный гуморальный и клеточный иммунный ответ мышей при гриппозной инфекции и вакцинации // Мед. иммунол. 2006. Т. 8. № 4. С. 511–516.
 28. Руденко Л.Г., Дешева Ю.А. Вакцинопрофилактика гриппа с помощью живой гриппозной вакцины: Метод. реком. СПб.: ООО «ПиФ.com», 2009.
 29. Топурия Н.В., Найхин А.Н., Гармашова Л.М. и др. Об использовании реакции ингибции элюции (РИЭ) для титрования антинейраминидазных (анти-НА) антител в крови людей // Изв. АН Грузинской ССР. Серия биологическая. 1989. Т. 6. № 6. С. 148–153.
 30. Чиркова Т.В., Найхин А.Н., Донина С.А. и др. Продукция общих и вирусспецифических IgE у детей и пожилых людей, иммунизированных живой гриппозной вакциной // Аллергология. 2006. № 3. С. 17–20.
 31. Чиркова Т.В., Найхин А.Н., Донина С.А. и др. Продукция сывороточных и локальных IgE у молодых людей при гриппозной инфекции и иммунизации живой гриппозной вакциной // Аллергология. 2006. № 1. С. 33–37.
 32. Barantseva I.B., Donina S.A., Naykhin A.N. Influenza A viruses induction of lymphocyte apoptosis in different sites of lymphoid tissue // J. on Immunorehabilitation. 2004. Vol. 6. № 2. P. 23–28.
 33. Chirkova T., Petukhova G., Korenkov D., Naykhin A.N., Rudenko L. Immunization with live influenza viruses in an experimental model of allergic bronchial asthma: infection and vaccination // Influenza and other respiratory viruses. 2008. Vol. 2. P. 165–174.
 34. Naikhin A.N., Tsaritsina I.M., Oleinikova E.V. et al. The importance of antineuraminidase antibodies in resistance to influenza A and immunologic memory for their synthesis // J. Hygiene Camb. 1983. Vol. 91. P. 131–138.
 35. Naykhin A.N., Chirkova T.V., Petukhova G.D. et al. Memory T-cell immune response in healthy young adults vaccinated with live attenuated influenza A(H5N2) vaccine // Vaccine. 2010. Направлена в печать.
 36. Naykhin A.N., Petukhova G.D., Korenkov D. et al. B- and T-cell memory to Live Attenuated Reassortant Influenza vaccine (LAIV): local antibody avidity and virus-specific memory T-cells // Vaccine. 2010. Направлена в печать.
 37. Petukhova G.D., Naykhin A.N., Chirkova T.V. et al. Comparative studies of local antibody and cellular immune responses to influenza infection and vaccination with live attenuated reassortant influenza vaccine (LAIV) utilizing a mouse nasal-associated lymphoid tissue (NALT) separation method // Vaccine. 2009. Vol. 27. P. 2580–2587.
 38. Petukhova G.D., Naykhin A.N., Chirkova T.V., Donina S.A., Rudenko L.G. Immune response to experimental influenza infection and vaccination in mouse Nasal-Associated Lymphoid Tissue (NALT) // Options for the Control of Influenza VI, Toronto, Ontario, Canada, June 17–23. 2007. P. 243–245.
 39. Rudenko L., Desheva J., Korovkin S. et al. Safety and immunogenicity of live attenuated influenza reassortant H5 vaccine (phase I–II clinical trials) // Influenza and other respiratory viruses. Vol. 2. P. 193–199.
 40. Stepanova L., Kolmskog C., Naykhin A.N., Jonson G. et al. The humoral response to live and inactivated influenza vaccines administered alone and in combinations to young adults and elderly // J. of Clin. Virology. 2002. № 24. P. 93.
 41. Tsitoura D.C., Kim S., Dabbagh K. et al. Respiratory infection with influenza A virus interferes the induction of tolerance to aeroallergens // J. Immunol. 2000. Vol. 165. P. 3484–3491.