

А.Н. Найхин, С.А. Донина, Г.Д. Петухова, Д.А. Кореньков, Е.М. Дорошенко, Е.П. Григорьева, М.А. Суворова, Л.Г. Руденко

Гуморальный и клеточный иммунный ответ у людей к вирусу гриппа А/ Калифорния/ 07/ 2009 (H1N1) – А(H1N1)pdm2009

НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург

В XX веке зафиксированы 4 пандемии гриппа А: вызванная А(H1N1) в 1918 г., А(H2N2) – в 1957 г., А(H3N2) – в 1968 г. и рециркуляционная пандемия, вызванная вирусом гриппа А(H1N1) в 1977 г. С начала 2009 г. отмечено глобальное распространение вирусов типа А(H1N1)pdm2009. На основании данных молекулярно-генетического анализа этих штаммов и клинических данных в начале эпидемии этот вирус был отнесен ВОЗ к особо опасному возбудителю нового пандемического цикла XXI века. При этом факт очень длительной циркуляции вирусов подтипа А(H1N1) среди населения планеты не был принят во внимание. Последующие события показали далеко не полную состоятельность эпидемиологического прогноза. В настоящей статье сделана попытка проанализировать этот вопрос с иммунологических позиций, основанных на изучении гуморального и клеточного иммунитета к вирусу А(H1N1)pdm2009 у вакцинированных и невакцинированных людей разного возраста. Показано, что этот штамм является дрейфовым вариантом вирусов серотипа А(H1N1), проявляющим реверсивное родство с вирусом А/свинья/1976/1931(H1N1). Значительная часть популяции имела В- и Т-клеточную иммунологическую память к изучаемому вирусу. Это послужило главным фактором снижения тяжести пандемии 2009-2010 гг.

Ключевые слова: *противогриппозный иммунитет, иммунный ответ к вирусам гриппа А, клеточный иммунный ответ*

Humoral and Cell-mediated Immune Responses in Humans to the A/California/ 07/ 2009 (H1N1) Virus, A(H1N1)pdm2009

A. N. Naikin, S. A. Donina, G. D. Petuhova, D. A. Korenkov, E. M. Doroshenko, E. P. Grigorieva, M. A. Suvorova, L. G. Rudenko

Institute for Experimental Medicine, Russian Academy of Medical Sciences, St. Petersburg, Russia

During the twentieth century the world faced four influenza A pandemics: A (H1N1) in 1918, A (H2N2) in 1957, A (H3N2) in 1968 and A (H1N1) recirculation in 1977. In the beginning of 2009 the global spread of A(H1N1)pdm2009 virus was detected. In consideration of clinical evidences and genetic data analysis WHO declared as the novel pandemic of 21th century. However, the fact of exceedingly prolonged previous worldwide circulation of A (H1N1) influenza viruses was not taken into account. Further development showed epidemiological prognosis not to be accurate enough. The present work is an attempt to analyze this question from the immunological standpoint based on our studies of antibody and cellular immunity to A(H1N1)pdm2009 virus in vaccinated and non-vaccinated persons of different ages. The study results allow concluding that A(H1N1)pdm2009 is the drift variant of A (H1N1) viruses antigenically close to A/Swine/1976/1931 (H1N1). It was shown that the significant of persons have cross-reactive B and T cell immunological memory to A(H1N1)pdm2009 strain. This could be a reason of decreased A(H1N1)pdm2009 pandemic severity.

Key words: *anti-influenza immunity, immunity to influenza A strains, cell-mediated immune response*

В XX веке зафиксировано 4 пандемии гриппа А: в 1918 г. – А(H1N1), в 1957 г. – А(H2N2) и в 1968 г. – А(H3N2). Кроме того, вирус А(H1N1) рециркулировал в 1977 г. после 20-летнего перерыва. В начале 2009 г. сначала в Центральной Америке, а затем в остальных регионах планеты распространились вирусы типа А/ Калифорния/2009 (H1N1) – обобщенное название А(H1N1)pdm2009. Молекулярно-генетический анализ показал, что они являются реассортантами между человеческим, птичьим и свиным вирусами гриппа А(H1N1) [27]. Начало пандемии сопровождалось высокой смертностью среди населения Мексики и США [24]. Опираясь на совокупность имевшихся на тот момент молекулярно-генетических и клинических данных, ВОЗ объявила высшую (шестую) степень опасности для человечества, а вирус А(H1N1)pdm2009 был отнесен к особо опасному возбудителю нового пандемического цикла XXI века [23]. При этом тот

факт, что вирусы подтипа А(H1N1) циркулируют среди населения уже многие десятки лет, не был принят во внимание. Последующие события доказали далеко не полную состоятельность этого прогноза, поскольку локальные эпидемии в разных странах, в том числе в России, протекали по вполне умеренному типу [1, 25]. Естественно, возник вопрос, почему же новый вирус А(H1N1) не вызвал ранее прогнозируемую эпидемиологическую ситуацию.

В настоящей статье сделана попытка проанализировать этот вопрос с иммунологических позиций.

Материалы и методы

Обследованные контингенты людей. Антигеммагглютинирующие антитела к разным штаммам вируса гриппа А(H1N1) определены в 656 одиночных сыворотках крови лиц, родившихся в 1902–2010 гг. (табл. 1). Сыворотки отобраны по остаточному типу

Контактная информация:

Найхин Анатолий Нойевич, д-р мед. наук, проф.; a.n.naykhin@gmail.com

Обнаружение антител к вирусам гриппа А(Н1N1) в одиночных сыворотках крови лиц разного возраста до (осень 1995–1997 гг.) и после (лето 2010 г.) эпидемии гриппа А(Н1N1)рdm2009

Годы рождения обследованных лиц	Число исследованных сывороток крови		Количество лиц с титром антител $\geq 1:20$ по данным РТГА, абс. (%)					
			А/свинья/1976/1931		А/Соломоновы острова/03/2006		А/Калифорния/07/2009	
	1995–1997 гг.	2010 г.	1995–1997 гг.	2010 г.	1995–1997 гг.	2010 г.	1995–1997 гг.	2010 г.
2000–2010	-	77	-	5 (6,5)	-	45 (58,4)	-	23 (29,9)
1990–1999	32	119	0	21 (17,6)	0	26 (21,8)	0	65 (54,6)
1980–1989	38	60	0	5 (8,3)	0	38 (63,3)	0	17 (28,3)
1950–1959	30	62	0	19 (30,7)	0	11 (17,7)	0	6 (9,7)
1940–1949	25	49	0	13 (26,5)	0	10 (20,4)	0	4 (8,2)
1930–1939	24	39	0	8 (20,5)	0	9 (23,1)	0	3 (7,7)
1920–1929	30	21	4 (13,3)	12 (57,1)	0	10 (47,6)	2 (6,6)	4 (19,0)
1902–1919	50	-	31 (62,0)	-	0	-	12 (24,0)	-

Примечание. Прочерк означает, что проведение подобных исследований невозможно.

Продукция антител к вирусам гриппа А(Н1N1) у лиц разного возраста, привитых сезонной ЖГВ в 1995–1997 гг. и в 2003–2009 гг.

Годы рождения привитых лиц	Возраст на момент прививки, годы	Годы прививки*	Число лиц	Количество 4-кратных и больших приростов титров антител (I), абс. (%), и средний геометрический титр антител после прививки (II) по данным РТГА							
				А/свинья/1976/1931		А/Новая Каледония/29/1999		А/Соломоновы острова/03/2006		А/Калифорния/07/2009	
				I	II	I	II	I	II	I	II
1994–2002	7–15	2009	18	0	5,3	н. и.	н. и.	10 (55,5)	87,1	2 (11,1)	8,8
1984–1993	15–23	2007	45	0	5,7	25 (55,5)	115,8	23 (51,1)	97,7	7 (15,6)	10,6
1980–1985	16–23	2003	25	0	5,1	13 (52,0)	37,8	6 (24,0)	24,3	0	6,2
1940–1949	43–57	1995–1997	25	0	8,7	4(16,0)	6,6	0	5,0	0	5,0
1930–1939	56–67	1995–1997	22	0	7,8	8(36,4)	11,3	0	5,3	0	5,0
1920–1929	66–77	1995–1997	23	4(17,4)	14,4	5(21,7)	9,1	0	5,8	1 (4,3)	6,8
1910–1919	76–87	1995–1997	40	13(32,5)	30,8	8(20,0)	9,8	0	6,6	5 (12,5)	17,1

Примечание. * – вакцинные штаммы: 1995–1997 гг. – А/17/Техас/91/1/3, 2003 г. – А/Новая Каледония/99/145(Н1N1), 2007 и 2009 гг. – А/17/Соломоновы острова/06/9 (Н1N1); н. и. – не исследовали.

в осенний период 1995–1997 гг. и летом 2010 г. от лиц, обследованных в диагностических центрах Санкт-Петербурга по поводу соматических заболеваний.

Те же антитела к разным штаммам вируса гриппа А(Н1N1) выявлены в 198 парных сыворотках крови лиц, родившихся в 1910–2002 гг., которые принимали участие в испытаниях различных живых гриппозных вакцин (ЖГВ) в 1995–2009 гг. (табл. 2).

Сывороточные и локальные антитела к вирусу А/Калифорния/07/2009 (Н1N1), а также вирусспецифические CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетки памяти протестированы в парных образцах крови 25 добровольцев 18–20 лет, которым вводили осенью 2009 г. живую гриппозную моновакцину "Инфлювир" (производство НПО "Микроген", Иркутск), приготовленную из упомянутого выше штамма. Прививка осуществлена двукратно с интервалом 21 день.

Парные образцы крови у вакцинированных лиц отбирали до и через 21 день после прививки. Все испытания вакцин проводились с разрешения Комиссии по гриппозным вакцинам и диагностическим штаммам при Минздраве России с обязательной подписью относительно информированного согласия участников или их родителей. До исследования сыворотки крови хранились в холодильнике при -70°C, а мононуклеары периферической крови – в жидком азоте.

Реакцию торможения гемагглютинации (РТГА) выполняли по общепринятой методике с использованием 4 АЕ антигенов и 1% взвеси эритроцитов человека группы крови 0(I) [2]. При постановке реакции были использованы следующие антигены: А/свинья/1976/1931(Н1N1), А/Новая Каледония/29/1999(Н1N1), А/Соломоновы острова/03/2006(Н1N1) и А/Калифорния/07/2009(Н1N1).

Иммуноферментный анализ (ИФА). Локальные IgА-антитела в секретах носа определяли по ранее описанной методике [6]. В качестве антигена применен штамм А/17/Калифорния/2009/38 (Н1N1).

Методика определения вирусспецифических CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов. Применяли традиционную методику, основанную на внутриклеточном окрашивании цитокинов [15]. Мононуклеары периферической крови выделяли стандартным способом [10], криоконсервировали и хранили в жидком азоте до момента анализа. Размороженные клетки каждого образца делили на 2 части, одну из которых инкубировали с 4000 АЕ очищенного в градиенте плотности сахарозы вируса А/17/Калифорния/2009/38(Н1N1), а вторую – с таким же объемом RPMI 1640 (негативный контроль). Анализ проводили на проточном цитофлюориметре Coulter EPICS Altra ("Beckman Coulter", Майами, США) после окраски клеток моноклональными

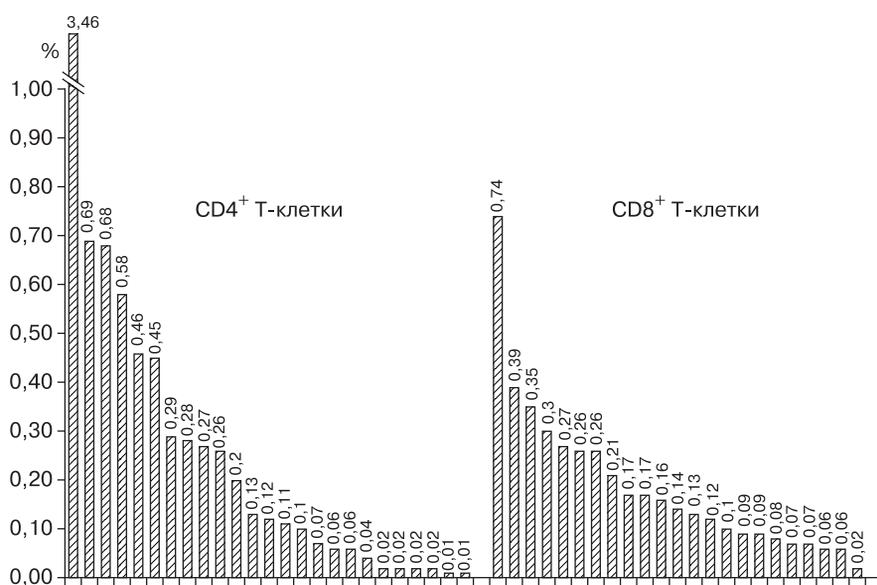
антителами к CD3 (PE-Cy5-labeled anti-CD3, "BD Biosciences", Сан-Хосе, США), CD8 (Phycoerythrin-Texas Red-labeled anti-CD8, "Beckman Coulter", США) и ИФН- γ (FITC-labeled anti-IFN- γ , "BD Biosciences", Сан-Хосе, США). Процент специфических к вирусам гриппа А(H1N1) ИФН- γ ⁺ лимфоцитов определяли для следующих субпопуляций клеток: CD4⁺ Т-клетки (ИФН- γ ⁺ CD3⁺ CD8⁻) и CD8⁺ Т-клетки (ИФН- γ ⁺ CD3⁺ CD8⁺). За достоверные увеличения уровней клеток принимали результаты, превышающие среднее значение по группе плацебо на 2 и более стандартных отклонения и более.

Статистический анализ результатов проводили с использованием критериев Вилкоксона и *T*-теста. Достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты

До начала распространения вирусов А(H1N1) pdm2009 (1995–1997 гг.) антитела в титрах $\geq 1:20$ к штаммам А/ свинья/1976/1931(H1N1) и А(H1N1) pdm2009 тестировались только у лиц, родившихся до 1930 года прошлого века, а антитела к штамму А/ Соломоновы острова/03/2006 (H1N1) не были выявлены у лиц всех возрастных групп (см. табл. 1).

После эпидемии в Санкт-Петербурге (лето 2010 г.) ситуация существенно изменилась. Среди лиц, родившихся в 1980–2010 гг., значительно увеличилось количество имевших титр антител $\geq 1:20$ к вирусу А(H1N1) pdm2009 – от 28 до 55% серопозитивных. В других возрастных группах такое увеличение было выражено намного слабее (8–19% серопозитивных). Обращает на себя внимание тот факт, что появились антитела к вирусу А/свинья/1976/1931 (H1N1) у лиц, родившихся в 1930–2010 гг., у которых в доэпидемический период они не выявлялись. Повозрастные серограммы в отношении выявления антител к вирусам А(H1N1) pdm2009 и А/ Соломоновы острова/03/2006 (H1N1) оказались сходными, но количественно показатели к последнему штамму были выше.



Индивидуальные уровни CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток иммунологической памяти, специфических к вирусу гриппа А/Калифорния/07/2009 (H1N1), в довакцинальных образцах крови молодых людей 18–20 лет ($n = 25$).

Образцы крови отобраны в октябре 2009 г., т. е. до начала эпидемии гриппа А (H1N1) в Санкт-Петербурге. По данным опроса, никто из волонтеров не переносил острые респираторные инфекции в течение трех месяцев до отбора образцов крови; по оси ординат – % клеток.

В целом результаты исследования сывороток крови лиц, вакцинированных в 1995–1997 гг., совпали с данными выявления антител у невакцинированных людей в тот же период времени (см. табл. 2). Так, поствакцинальные конверсии антител к вирусу А/ свинья/1976/1931 (H1N1) и А(H1N1) pdm2009 наблюдались только у лиц, родившихся до 1930 г. Не были обнаружены конверсии антител к вирусу А/ Соломоновы острова/03/2006 (H1N1).

Важно отметить, что у небольшой части детей и молодых людей, родившихся в 1984–2002 гг. (11–16%, $p < 0,05$), иммунизация сезонными ЖГВ осенью 2007 г. и весной 2009 г. сопровождалась конверсиями антител к вирусу А(H1N1) pdm2009, т. е. в период до начала его распространения на территории России. У прививавшихся в 2003 г. вакцинным штаммом А/17/Новая Каледония/99/145 это не наблюдалось.

По данным, отраженным на рисунке, более чем у половины молодых людей, образцы крови которых были отобраны до эпидемии гриппа А(H1N1) pdm2009, выявлялись перекрестно реагирующие CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетки памяти, специфические к этому штамму. Диапазон уровней этих клеток колебался весьма значительно.

Данные, приведенные в табл. 3, свидетельствуют о том, что двукратная прививка моновалентной ЖГВ, приготовленной из штамма А(H1N1) pdm2009, активно увеличивала у добровольцев уровень вирусспецифических CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток памяти (соответственно в 3 и 2,5 раза, $p < 0,001$).

Обсуждение

В исследованиях 80-х годов прошлого века нами было показано, что у лиц, больных гриппом А (H1N1) и А (H3N2) и вакцинированных разными гриппозными вакцинами, конверсии антиагглютинирующих сывороточных антител к ранее циркулировавшим штаммам этих подтипов наблюдаются лишь в тех возрастных группах, которые встречались с этими штаммами в период их предшествовавшего эпидемического распространения [3–5]. При этом к штаммам, которые либо прекратили активную циркуляцию до рождения этих людей, либо включились в циркуляцию спустя годы после отбора сывороток крови в конкретных возрастных группах, такие конверсии отсутствовали. На основе этих данных было сформулировано положение о возможности использования сведений об анамнестическом гуморальном иммунном ответе у людей в качестве надежного маркера антигенного родства вирусов гриппа А по поверхностным белкам, более информативного, чем результаты, получаемые в перекрестных реакциях с гипериммунными сыворотками животных.

В целом результаты настоящей работы подтверждают приведенные выше положения. Так, в 1995–1997 гг. наличие антител (см. табл. 1) и их поствакцинальные конверсии (см.

Поствакцинальный гуморальный и Т-клеточный иммунный ответ у добровольцев 18–20 лет, привитых двукратно моновалентной ЖГВ*

Группа	Число лиц	Показатели гуморального и клеточного иммунитета											
		средний геометрический титр антител						средний арифметический % вирусспецифических Т-клеток					
		сывороточные антитела по данным РТГА			локальные IgA-антитела по данным ИФА			CD4 ⁺			CD8 ⁺		
		I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
Привитые ЖГВ	16	5,7	13,7	2,4	9,1	15,9	1,8	0,167	0,499	3,0	0,118	0,293	2,3
Получившие плацебо	9	6,9	7,3	1,1	9,3	6,9	0,7	0,196	0,121	0,6	0,267	0,156	0,6

Примечание. * – вакцинный штамм А/17/Калифорния/2009/38 (H1N1); I – до вакцинации; II – через 21 день после повторной вакцинации; III – кратность изменения (частное от деления II на I).

табл. 2) к вирусу А/свинья/1976/1931 (H1N1) были зафиксированы только у лиц, родившихся в 20-х годах прошлого века, особенно до 1920 г. Однако в тот же отрезок времени подобное не наблюдалось в плане обнаружения антител к вирусу А/Соломоновы острова/03/2006 (H1N1), вступившему в циркуляцию намного позднее отбора исследованных образцов сывороток крови.

Нами получены данные, свидетельствующие о способности дрейфовых вариантов вируса гриппа А(H1N1), циркулировавших до эпидемического распространения вируса А(H1N1)pdm2009 в 2009–2010 гг., индуцировать как гуморальный, так и клеточный иммунитет к этому штамму. Это подтверждается следующими результатами:

– во-первых, обнаружением еще в 1995–1997 гг. антител к штамму А(H1N1)pdm2009 у пожилых людей, родившихся в 1920–1929 гг., особенно в 1902–1919 гг. (см. табл. 1). Такие же антитела выявлены у престарелых людей из США, Новой Зеландии, Канады и Западной Европы в сыворотках крови, которые были отобраны в 2002–2008 гг. [8, 11, 14, 19–22].

– во-вторых, выявлением в 2007 и 2009 гг. конверсий антител к вирусу А(H1N1)pdm2009 у небольшой части молодых людей и детей, привитых входившим в состав ЖГВ штаммом А/Соломоновы острова/03/2006(H1N1) (см. табл. 2). При этом в 1995–1997 и 2003 гг. подобные конверсии у лиц того же возраста отсутствовали. Аналогичные конверсии наблюдались у молодых добровольцев, иммунизированных в США и Сингапуре разными гриппозными вакцинами в 2007–2009 гг. [9, 14, 21, 28].

– в-третьих, наличием у молодых людей 18–20 лет до начала циркуляции вируса А(H1N1)pdm2009 специфических к нему CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток иммунологической памяти (см. рисунок). Эти клетки, но в более высоких концентрациях, были выявлены в доэпидемический период у лиц в возрасте 50–96 лет в ходе совместной работы с американским Центром по контролю за заболеваемостью в Атланте (неопубликованные данные). Такие перекрестно реагирующие клетки проявляли специфичность преимущественно к консервативным эпитопам внутренних белков вируса гриппа А [13].

Таким образом, по собственным и полученным за рубежом иммунологическим данным, вирусы типа А(H1N1)pdm2009 начали пандемическое распространение в условиях, когда значительная часть населения имела В- и/или Т-клеточную иммунологическую память к этим возбудителям, индуцированную цирку-

ляцией предшествующих вариантов вируса А(H1N1). Циркуляция не могла не повлиять на заболеваемость в период первой волны пандемии гриппа 2009–2010 гг. Она характеризовалась традиционным преимущественным поражением детей и молодых людей и в целом очень незначительно превышала обычные показатели [1, 8, 16, 17, 25, 26]. Кроме того, 1/3 из них переносили заболевание без клинических проявлений, но с достоверным приростом титра сывороточных антител [21, 29]. Это свидетельствует о том, что они обладали иммунологической памятью к возбудителю, вызывавшему эпидемию 2009–2010 гг.

Нами получены, хотя и косвенные, но вполне убедительные иммунологические данные, свидетельствующие об антигенном родстве гемагглютинина штаммов А/свинья/1976/1931 (H1N1) и А(H1N1)pdm2009. Это подтверждается, во-первых, сходной тенденцией в обнаружении в 1995–1997 гг. перекрестно реагирующих антител (см. табл. 1) и их поствакцинальных конверсий (см. табл. 2) к этим двум штаммам у лиц, родившихся до 1930 г.; во-вторых, появлением антител к вирусу А/свинья/1976/1931 (H1N1) после эпидемии гриппа А(H1N1)pdm2009 среди возрастных контингентов, у которых они никогда ранее не обнаруживались [3–5], поскольку эти лица родились значительно позднее прекращения циркуляции "свиного" штамма. Зарубежные молекулярно-генетические и/или сероэпидемиологические исследования также свидетельствуют об антигенном родстве этих двух штаммов [12, 18].

Все вышесказанное указывает на появление нового феномена в антигенной эволюции вируса гриппа А(H1N1) – способности изменять антигенный профиль гемагглютинина в обратном (реверсном) направлении, т. е. в сторону родства со штаммами, которые давно выбыли из циркуляции. До этого фиксировались антигенные изменения гемагглютинина новых дрейфовых вариантов только в направлении эволюционного отдаления от предшествующих вариантов. Нельзя исключить, что реверсный феномен является еще одним механизмом совершенствования агрессии вируса, направленной на преодоление популяционно-иммунологического барьера.

По нашим данным, значительный прирост уровня сывороточных антител к вирусу А(H1N1)pdm2009 в постэпидемический период в сравнении с предэпидемическим отмечен только в возрастных группах 7–23 года, в которых школьники составляли подавляющее большинство (см. табл. 2). Такие же результаты получены норвежскими и канадскими учеными [19, 20, 22]. Однако затруднительно точно ответить на во-

прос, связано ли это с более высокой заболеваемостью школьников или с большим охватом их противогриппозными прививками.

Подводя итог, необходимо подчеркнуть, что, по нашему глубокому убеждению, при возникновении в будущем угрожающих или настораживающих ситуаций в отношении вновь выделяемых вирусов гриппа А элементы прогноза развития эпидемиологического процесса должны строиться не только на молекулярно-генетических данных о родстве нового вируса с другими антропонозными и/или зоонозными разновидностями вируса этого подтипа, но прежде всего на данных сероэпидемиологических и иммунологических исследований. Такие исследования должны отвечать на главный вопрос – как популяция в целом и ее отдельные возрастные контингенты воспринимают антигенные эпитопы нового вируса с точки зрения их способности (или неспособности) индуцировать вирусспецифическую В- и Т-клеточную иммунологическую память, являющуюся главным протективным компонентом противовирусного иммунитета. Этим должны заниматься национальные лаборатории, которые располагают банками сывороток крови и владеют методами быстрого типирования таких клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Киселев О.И., Ершов Ф.И., Быков А.Т., Покровский В.И. Пандемия гриппа 2009/2010: противовирусная терапия и тактика лечения. СПб., Москва; Сочи; 2010: 98.
2. Методические указания 3.3.2.1758-03 "Методы определения показателей качества иммунобиологических препаратов для профилактики и диагностики гриппа" от 28.09.2003, утв. Главным государственным санитарным врачом РФ.
3. Найхин А.Н., Денисов Г.М., Исмагулов А.Т. и др. Формирование, длительность сохранения и защитная роль антигемагглютининов к ранее циркулировавшим вирусам гриппа А. Вопросы вирусологии. 1980; 4: 408–12.
4. Найхин А.Н., Исполатова А.В., Цыбульская Н.В. и др. Стимуляция гриппозными вакцинами антител к различным вариантам вируса гриппа А. Вопросы вирусологии. 1985; 3: 290–96.
5. Найхин А.Н., Каторгина Л.Г., Ким Т.Н. и др. Закономерности накопления у населения сывороточных антител к ранее циркулировавшим вирусам гриппа А. Вопросы вирусологии. 1989; 4: 557–61.
6. Найхин А.Н., Доница С.А., Кустикова Ю.Г. и др. Моноклональная иммуноферментная тест-система для оценки секреторного иммунитета к вирусам гриппа А и В. Вопросы вирусологии. 1997; 5: 212–15.
7. Смородинцев А.А. Грипп и его профилактика. Л.: Медицина; 1984.
8. Baker M.G., Wilson N., Huang Q.S. et al. Pandemic influenza A(H1N1) in New Zealand: the experience from April to August 2009. Euro Surveill. 2009; ii; 19319.
9. Center for Disease Control and Prevention. Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A(H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. // MMWR. 2009; 58: 521–24. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5819a.htm>.
10. Coligan J.E. et al., eds. Current protocols in Immunology. Wiley press; 2004.
11. Original antigenic sin and pandemic (H1N1) 2009. Emerg. Infect. Dis. 2010; 16 (6): 1028–29.
12. Garten R. J., Davis C.T., Russell C.A. et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009(H1N1) influenza viruses circulating in human. Science. 2009; 325: 197–201.
13. Grebe K.M., Yewdell J.W., Bennink J.R. Heterosubtypic immunity to influenza A virus: where do we stand? Microb. Infect. 2008; 10: 1024–29.
14. Hancock K., Veguilla V., Lu X. et al. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. N. Engl. J. Med. 2009; 361: 1945–52.
15. He X.S., Holmes T.H., Zhang C. et al. Cellular immune responses in children and adults receiving inactivated or live attenuated influenza vaccine. J. Virol. 2006; 80 (23): 11756–6.
16. Kelly H., Grant K. Interim analysis of pandemic influenza (H1N1) 2009 in Australia: surveillance trends, age of infection and effectiveness of seasonal vaccination. Euro Surveill. 2009; 14: ii; 19288.
17. Maritz J., Maree L., Preiser W. Pandemic influenza A (H1N1) 2009: the experience of the first six months. Clin. Chem. Lab. Med. 2010; 48: 11–21.
18. Medina R.A., Manicassamy B., Stertz S., et al. Pandemic 2009 H1N1 vaccine protect against 1918 spanish influenza virus. Nat. Commun. 2010; 1–6. /1:28/DOI:10.1038/ncomms1026/www.nature.cjm/nature-communications
19. Skowronski D.M., Hotters T.S., Janjua N.Z. et al. Prevalence of seroprotection against the pandemic (H1N1) virus after the 2009 pandemic. Can. Med. Assoc. J. 2010; 182: 1851–6.
20. Skowronski D.M., Hotters T.S., Mc Elhaney J.E. et al. Immunoepidemiologic correlates of pandemic H1N1 surveillance observations: higher antibody and lower cell-mediated immune responses with advanced age. J. Infect. Dis. 2011; 203 (2): 158–67.
21. Tsai T. F., Pedotti P., Hilbert A. et al. Regional and age-specific patterns of pandemic H1N1 influenza virus seroprevalence inferred from vaccine clinical trials, August-October 2009. Euro Surveill. 2010; 15: ii: 19624.
22. Waaln K., Kilander A., Dudman S.G. et al. High prevalence of antibodies to the 2009 pandemic influenza A(H1N1) virus in the Norwegian population following a major epidemic and large vaccination campaign in autumn 2009. Euro Surveill. 2010; – 15; N 31. ii: 19633.
23. World Health Organization. Transcript of statement by Margaret Chan, Director-General of World Health Organization, 11 June 2009. [http://www.who.int/media-centre/influenza_A\(H1N1\)_presstranscript.-20090611.pdf](http://www.who.int/media-centre/influenza_A(H1N1)_presstranscript.-20090611.pdf).
24. World Health Organization. Weekly Epidemiol. rec. 2009; 84 (21): 185–96.
25. World Health Organization. Influenza A(H1N1) – update 52. 22 June 2009 07:00GMT.
26. World Health Organization. Weekly Epidemiol. rec. 2009; 85 (24): 229–36.
27. World Health Organization. Characteristics of the emergent influenza A(H1N1) viruses and recommendations for vaccine development. 26 May 2009.
28. Wrammert J., Koutsoukos D., Li G. Broadly cross-reactive antibodies dominate the human B cell response against 2009 pandemic H1N1 influenza virus infection. J. Exp. Med. 2011; DOI:10.1084/jem.20101352.
29. Writing Committee of the WHO consultation on clinical aspects of pandemic (H1N1) 2009 influenza. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus infection. N. Engl. J. Med. 2010; 362: 1708–19.

Поступила 06.01.12