

РОЛЬ БИОБАНКОВ В ИЗУЧЕНИИ ПОПУЛЯЦИОННОГО ИММУНИТЕТА

О.С. Коншина, М.Ю. Еропкин, И.Ю. Никоноров, М.Г. Позднякова
Научно-исследовательский институт гриппа, Санкт-Петербург, Россия

Role of biobanks in the study of population immunity

O.S. Konshina, M.Yu. Eroepkin, I.Yu. Nikonorov, M.G. Pozdnyakova
Research Institute of Influenza, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Обзор посвящен оценке популяционного иммунитета и эффективности вакцинации против гриппа. Многолетние наблюдения за коллективным (популяционным) иммунитетом, включая поствакцинальный, при гриппе остаются важной составляющей эпидемиологического надзора. Новые возможности в исследовании популяционного иммунитета открываются с созданием системы биологических банков (биобанков). Приводятся данные по принципам построения биобанков в мире, сферы их применения, современное состояние данной отрасли. Представлены сведения о коллекциях возбудителей инфекционных заболеваний. Даны предложения по построению сети биобанков в Российской Федерации с внедрением в систему эпидемиологического надзора за вирусными заболеваниями. Обсуждается структура наполняемости биобанков образцами, принципы подбора доноров биологических образцов, методы их лабораторного изучения.

Ключевые слова: популяционный иммунитет, эффективность вакцинации, биобанк, система хранения биологических образцов.

Актуальность проблемы

В настоящее время во всем мире специфическую профилактику инфекционных болезней рассматривают как самый экономичный и доступный способ борьбы с ними. Вакцинация является средством достижения активного долголетия во всех социальных слоях населения как развитых, так и развивающихся стран [1].

Исследование коллективного иммунитета против инфекционных заболеваний, на которые можно воздействовать средствами вакцинопрофилактики, является фундаментальным и актуальным направлением по изучению состояния здоровья популяции человека. Принципы понятия и изучения популяционного иммунитета формировались не одно десятилетие.

По А.А. Селиванову, коллективный иммунитет – это интегральное и динамически изменяемое качественное выражение фено- и генотипически неоднородных индивидуальных характе-

Abstract

Review focuses on estimation of population immunity and effectiveness of vaccination against socially significant influenza infection. Long-term observations of the population immunity, including post-vaccine seroprevalence to influenza are an important component of surveillance. The possibility of use of systems of biological banks (biobanks) in these investigations is of great interest. The data on the principles of biobanks design in the world, the scope of their application, the present state of the industry are described. The information about collections of infectious diseases agents is presented. Suggestions to build a network of biobanks in the Russian Federation and its implementation in the system of epidemiological influenza surveillance are formed. The biobanks filling by samples, principles of selection of donors biological specimens, methods of laboratory research are discussed.

Key words: population immunity, vaccine effectiveness, biobank, system of storage of biological samples.

ристик иммунорезистентности. Соответственно, постоянное наличие восприимчивых лиц и лиц-носителей обеспечивает выживание и сохранение вида возбудителей в условиях, когда его биологическая активность и распространение ограничены, а неоднородности в структуре коллективного иммунитета позволяют обеспечить сохранение неоднородности генофонда возбудителя и возможность его направленной изменчивости [2].

Многолетние наблюдения за коллективным (популяционным) иммунитетом являются важной составляющей эпидемиологического надзора за инфекционными заболеваниями. Практическая значимость этих наблюдений продиктована необходимостью выявления особенностей эпидемического процесса инфекционных заболеваний, прогнозированием циркуляции и рециркуляции возбудителей, их изменчивости. Длительные наблюдения позволяют выявить уровень и характер изменений анамнестического иммунитета населе-

ния к возбудителям инфекций и, соответственно, определять как интенсивность эпидемического процесса, так и экологические условия формирования возбудителей, способных к активной циркуляции. Методологические приемы исследования и оценки популяционного иммунитета имеют ограничения в плане информации о наблюдаемых лицах при исследовании популяционного иммунитета и в настоящее время.

Согласно Л.П. Зуевой, современное понятие популяционного иммунитета определяется как приобретенное состояние специфической защищенности популяции (всего населения, отдельных групп населения), слагающееся из иммунитета индивидумов, входящих в эту популяцию. Идеальная ситуация, при которой развитие эпидемического процесса не произойдет, если все люди, входящие в популяцию, иммунны, то есть популяционный иммунитет составляет 100%. При естественном развитии эпидемического процесса такая ситуация возникает довольно редко, хотя при помощи вакцинации подобное положение для некоторых инфекций возможно [3].

Вполне естественно, что проблема качественного эпидемиологического наблюдения необходима при оценке эффективности вакцинации в общественном здравоохранении, особенно при выполнении программ массовой иммунизации на протяжении нескольких лет.

Характеристика популяции по напряженности популяционного иммунитета может базироваться на 4 критериях: эпидемиологический, этиологический, клинический, иммунологический [4].

Эпидемиологический критерий: сущность эпидемического процесса состоит во взаимодействии возбудителя-паразита и человека-хозяина на популяционном (видовом) уровне. При этом восприимчивость населения к инфекционным болезням выражается индексом контагиозности (отношение числа заболевших к числу восприимчивых).

В этиологическом критерии имеют значение количественная (инфицирующая доза) и качественная (патогенность, вирулентность, тропность и др.) характеристики этиологического агента, влияющие на развитие, течение и исход инфекционного процесса.

Суть клинического критерия: инфекционная болезнь характеризуется периодичностью, стадийностью, фазностью и цикличностью течения [4].

Иммунологический критерий: специфичность иммунного ответа по отношению к возбудителю, вызвавшему заболевание. Стереотипность иммунологических реакций с одной стороны и специфичность с другой позволяют использовать ряд серологических маркеров иммунного ответа в качестве диагностических тестов. Внедрение в прак-

тику методов иммуноферментного анализа (ИФА), реакции торможения гемагглютинации (РТГА) и др. дало возможность проводить скрининговые иммунологические исследования при многих инфекционных заболеваниях и четко дифференцировать острую фазу болезни, носительство, затяжное и хроническое течение. Иммунитет после перенесенного заболевания может быть стойким, пожизненным (ветряная оспа, корь, краснуха) или же нестойким, непродолжительным, субтипо- и типоспецифическим (грипп, парагрипп). Активная профилактическая иммунизация позволяет сформировать напряженный поствакцинальный иммунитет.

Формирование популяционного иммунитета с охватом 95% и более населения позволяет при некоторых инфекциях свести заболеваемость к единичным случаям (дифтерия, полиомиелит) [5, 6] и даже к полной их ликвидации (натуральная оспа) [7].

Популяционный иммунитет играет большую роль в предотвращении распространения воздушно-капельных инфекций (тормозит и снижает интенсивность развития эпидемического процесса). Роль популяционного иммунитета может быть заметна уже при защищенности ограниченной части популяции. Для полного исключения развития эпидемического процесса необходимо с помощью вакцинации обеспечить защиту не менее 96–98% восприимчивых людей. Длительные наблюдения позволяют выявить уровень и характер изменений анamnестического иммунитета населения к возбудителям инфекций и, соответственно, определять как интенсивность эпидемического процесса, так и экологические условия формирования возбудителей, способных к активной циркуляции [8].

Невосприимчивость популяции основана на наличии специфического иммунитета у значительной части населения. Доля иммунного населения, необходимая для определения коллективного иммунитета, непостоянна и зависит от возбудителя, его способности к трансмиссии, распределения в популяции иммунных и восприимчивых к инфекции лиц, а также от воздействия других сопутствующих факторов, например социально-экономических, экологических и т.д.

На современном этапе оценка популяционного иммунитета и эффективности вакцинации невозможна без развития биомедицинской науки. Новым этапом в данном направлении надзора за вирусными инфекциями может явиться создание сети национального биологического банка сывороток как элемента развития планового серологического (иммунологического) контроля.

Биобанки зарекомендовали себя важным инструментом в клинических и научных исследованиях, проводимых для разработки биомаркеров, методов генной терапии, диагностических тестов

и новых лекарственных препаратов, а также для изучения этиологии заболеваний человека. В то же время большинство биобанков остаются разрозненными и зачастую функционируют в отсутствие единых стандартов хранения, критериев качества биологических образцов, их вариационного распределения, баз данных о донорах, биоинформационной среды и программного обеспечения [9].

Изучение популяционного иммунитета входит в систему эпидемиологического надзора за инфекциями. Исследования коллекций сывороток позволяют получить дополнительную информацию о широте циркуляции возбудителей инфекций на разных территориях и среди разных групп населения за длительные периоды времени; о причинах и особенностях вспышек неясной этиологии; об эффективности противоэпидемических и профилактических мероприятий, в том числе программ массовой плановой иммунизации; о фактической численности восприимчивого и защищенного населения и пр.

В связи с этим применение биобанков в оценке популяционного иммунитета должно стать неотъемлемой частью эпидемиологического надзора за инфекционными заболеваниями. Понятие биобанка или биорепозитория/биодепозитория трактуется как коллекция тех или иных биоматериалов, длительно хранящихся и сохраняющих на протяжении всего периода хранения свои биологические свойства. При этом такая система обладает собственной инфраструктурой, использует современные биотехнологии и информационные системы. В качестве образцов в биобанках чаще всего представлены биологические жидкости (сыворотка крови, слюна, моча), биопсийные материалы — образцы клеток и тканей (как нормальные, так и патологически измененные), клеточные культуры, бактерии, вирусы, образцы ДНК.

По мнению ряда ученых, биорепозиторий — это учреждение, активно участвующее в исследовательских проектах и государственных инициативах, в задачи которого входят:

- получение, обработка и хранение образцов;
- возможность создавать образцы;
- распространение по запросу компетентных учреждений материалов для научных целей;
- функционирование на стыке геномики, этики и общественной пользы [10].

По определению Ю. Смирновой, биобанк — это разновидность биорепозитория, специализированного хранилища биологических материалов для научных и медицинских целей. В биорепозиториях могут содержаться образцы, полученные от разных живых организмов. Термин «биобанк» применяется, как правило, к коллекциям образцов, взятых у человека [11].

Роль биобанков в системе биологической безопасности

Важнейшая роль биобанков состоит в повышении биобезопасности страны [12, 13]. Концепция биологической безопасности предусматривает предотвращение потенциальных и реальных биологических угроз на разных уровнях биориска. Банк сывороток крови имеет важнейшее значение в системе оценки состояния популяционного иммунитета для определения риска и степени эпидемиологической опасности распространения на отдельных территориях страны социально значимых и опасных инфекционных заболеваний с помощью информативной паспортизированной коллекции сывороток крови [14].

Важным аспектом построения эффективной системы биологической защиты является создание глобальной системы мониторинга инфекционной заболеваемости, контроля и прогноза развития эпидемического процесса. Для решения данной задачи требуется адекватное информационное обеспечение, уровень которого в значительной мере определяется наличием паспортизированной коллекции сывороток крови населения страны, позволяющей получать данные о популяционном иммунитете, преобладании отдельных инфекций, защищенности населения в масштабах страны и т.д. С этой целью в большинстве стран мира в последние годы были созданы национальные банки сывороток, которые функционируют в рамках единой международной сети [15].

В России банк сывороток имеется на базе Научно-исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи (около 30 000 образцов), а также Научно-исследовательского института гриппа (около 5000 сывороток доноров из различных регионов РФ). По мнению участников проекта, создание и успешное функционирование национального банка сывороток крови позволит решать следующие основные задачи [12, 13]:

- повысить эффективность системы сероэпидемиологического мониторинга актуальных инфекций среди населения в интересах биологической безопасности Российской Федерации;
- дать оценку состояния популяционного иммунитета к актуальным инфекциям и оценить риск и степень эпидемиологической опасности их распространения на отдельных территориях Российской Федерации;
- расширить спектр мониторируемых инфекций (в том числе вновь возникающих) с учетом потребностей в сфере интересов национальной безопасности страны;
- создать и реализовать алгоритм обнаружения мутантных форм вирусов с учетом их вариабельности, а также разработать контрольные па-

нели для мониторинга чувствительности диагностических методов и тест-систем по отношению к мутантным формам;

- сформировать коллекцию образцов сывороток крови с наличием инфекционных возбудителей, резистентных к лечебным препаратам;

- осуществлять кратко- и долгосрочное прогнозирование изменений эпидемической ситуации по актуальным вирусным инфекциям среди как конкретных групп населения, так и отдельных территорий Российской Федерации;

- проводить научное обоснование профилактических и противоэпидемических мероприятий в системе биологической безопасности для определенных групп населения Российской Федерации и декретированных контингентов (в том числе военнотружущих) при возможном ухудшении эпидемической ситуации в отношении отдельных инфекций и угрозе биологической опасности;

- обеспечивать информацией, необходимой для принятия оптимальных решений при угрозе и возникновении чрезвычайных ситуаций, связанных с распространением патогенов.

Исследования сывороток доноров, хранящихся в созданном биобанке Научно-исследовательского института позволило определить уровень популяционного иммунитета к циркулирующим вирусам гриппа и штаммам, введенным в состав гриппозных вакцин, и обеспечило формирование уточненного прогноза на предстоящий эпидемический сезон, а также контроль за состоянием популяционного иммунитета к потенциально пандемическим вирусам гриппа субтипов А(Н5N1) и А(Н7N9) [16].

Не менее важную роль, чем биобанки высших животных и растений, играют банки микроорганизмов и вирусов. Коллекционирование патогенных или условно-патогенных для человека вирусов имеет целью сохранение генофонда вирусов XX и XXI вв. для настоящих и будущих поколений исследователей. Собрать типовые штаммы, международные стандарты, производственные и селекционированные в лабораториях, или выделить от больных людей, животных и переносчиков – это лишь часть коллекционной задачи. Необходимо сохранить оригинальные штаммы вирусов на многие десятилетия без изменений их первоначальных свойств – биологии, антигенной и генетической структуры, иммуногенной потенции. Лучше всего хранить штаммы без пассажей многие десятилетия. Как правило, рабочие коллекции микроорганизмов и вирусов в России имеются при большинстве институтов, работающих по соответствующей тематике. Некоторые из них имеют статус государственных, как, например, Государственная коллекция вирусов (ГКВ) при Научно-исследовательском институте вирусологии им. Д.И. Ивановского (в настоящее время Научно-исследователь-

ский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи) [17]. Учреждения вирусологического профиля депонируют в ГКВ наиболее значимые, хорошо изученные, оригинальные штаммы с целью патентной процедуры, чтобы получить удостоверение о депонировании оригинального авторского штамма и номер ГКВ. Это удостоверение необходимо для последующего патентования созданных авторами препаратов из этого производственного штамма, а также при защите диссертационной работы. Обширная коллекция вирусов гриппа и ОРВИ (более 7000 образцов) создана Научно-исследовательским институтом гриппа. Она включает референс-штаммы для каждого сезона и эпидемические штаммы, выделенные в разных странах мира, включая Российскую Федерацию, за более чем 80-летний период.

В деле биобанкинга, с учетом высокой стоимости создания и поддержания коллекций биоматериалов и достаточно узкой специализации отдельных коллекций, большую роль играет международное сотрудничество и кооперация, поэтому большие перспективы имеет концепция распределенных или сетевых биобанков.

Примером такой сети может служить GOARN (Global Outbreak Alert and Response Network – глобальная сеть предупреждения и ответа на вспышки инфекционных болезней), созданная в рамках Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [18]. Ее цели:

- 1) помощь странам в контроле заболеваний путем обеспечения технической поддержки при эпидемических вспышках в затронутых районах;

- 2) исследование эпидемических событий и оценка рисков быстро возникающих угроз инфекционных болезней;

- 3) поддержка национальной готовности к вспышкам и обеспечение того, чтобы проводимые мероприятия имели реальный длительный эффект в отношении эпидемических угроз.

Создана сеть диагностических лабораторий с высокой степенью биобезопасности (I–II группы патогенности по российской классификации или BSL-4 и BSL-3 по международной), выразивших готовность сотрудничать и делиться своими технологиями, биоматериалами, в том числе патогенами, результатами изучения и контроля возникающих инфекционных болезней – EDPLN (Emergency And Dangerous Pathogens Laboratory Network – лабораторная сеть по опасным патогенам и чрезвычайным ситуациям). В рамках этой сети создан специальный фонд для безопасной транспортировки образцов, подозреваемых на зараженность вирусом Эбола.

Еще один пример сетевых коллекций – EVA (European Virus Archive – Европейский вирусный архив), находящийся сейчас на второй стадии разви-

тия – EVAg (European Virus Archive goes Global) [19]. EVA создавали в качестве ответа на необходимость скоординированной и легкодоступной для специалистов коллекции вирусов, которая была бы доступна для исследовательских учреждений, организаций здравоохранения и промышленных предприятий.

В биобанкинге существенное место занимают вопросы биоэтики. Так, профессор Бернис Элгер (Bernice Elger) из университета Женевы заявил на конференции 13 мая 2015 г. по биобанкингу в связи с эпидемией Эболы [10], что «быть этически корректным и приемлемым не только совершенно необходимо, основываясь на правах человека и цели здравоохранения, но это также наиболее экономически выгодная стратегия в долгосрочном плане». Он считает, что образцы, инфицированные вирусом Эбола, не должны принадлежать ни донору, ни конкретному исследователю – это общее достояние, которое должно служить интересам человечества.

Развитие биобанков невозможно без добровольных доноров. Врач обязан просить у пациента-донора разрешение на использование его данных, а пациент дает «информированное согласие», подтверждающее согласие на передачу персональных данных. В то же время, несмотря на такую обязательную процедуру и обещание, что образцы будут использованы только во благо медицины, не все потенциальные доноры относятся к этому с энтузиазмом, а некоторые иногда даже не знают о своем участии в тех или иных исследованиях. Эта ситуация описана, например в отношении репозитория сывороток Министерства обороны США [20]. По словам координатора проекта Рубертон, банк не уничтожает образцы даже в случае, если этого требуют отдельные доноры материала. Такие запросы редки, но это часто объясняется незнанием того, что их образцы продолжают храниться после окончания соответствующих исследований. До сих пор никому еще не удалось получить обратно свои образцы из хранилища, признает профессор Рубертон. Кроме того, 900 000 образцов из 55,5 млн не имеют прямого отношения к специализации репозитория, так как получены от членов семей военнослужащих или резервистов.

Определение групп населения для изучения популяционного иммунитета и эффективности вакцинации

Изучение популяционного иммунитета ко всем значимым управляемым и прочим инфекциям проводится только среди взрослого населения от 18 до 60 лет и по сути является ретроспективным. Для статистической обработки можно рекомендовать выделить следующие возрастные группы: 18 – 29 лет, 30 – 39 лет, 40 – 49 лет и 50 – 60 лет. Возрастные группы от 0 до 18 лет в изучение попу-

ляционного иммунитета не включаются. Данные возрастные группы могут включаться в проспективные исследования.

Чем более узкую генеральную совокупность мы исследуем, тем меньше ошибок возникает при анализе, т.к. исключаются посторонние факторы, влияющие на исследуемый признак. Если возрастные группы рассматривать отдельно, возможно более корректно оценить долю иммунных людей для генеральной совокупности.

Индивидуальная анкета субъекта исследования

Сбор биологических образцов без подробного анамнеза о доноре не имеет смысла. Данные об образце должны включать индивидуальную анкету субъекта исследования с паспортом биологического образца.

Индивидуальная анкета обязательно включает в себя этический компонент – информированное согласие донора на включение взятой у него пробы в биобанк для хранения и проведения возможных исследований впоследствии.

Паспорт образца должен включать:

- демографические данные о доноре (Ф.И.О., пол, раса донора и его родителей, место и дата рождения донора, место жительства);
- отношение донора к группе риска;
- данные анамнеза (перенесенные заболевания, наследственные заболевания, хронические болезни, хирургические вмешательства, соматические заболевания и т.п.);
- сведения о полученных прививках (с комментариями: со слов или документально подтверждено);
- результаты лабораторных, инструментальных исследований;
- шифр образца.

В паспортной части особо должна быть выделена информация о вхождении донора в группу риска (беременные, медицинский персонал, страдающие хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, в том числе бронхиальной астмой, с иммунодефицитными состояниями и др.).

Биобанк формируется из сывороток доноров, получаемых из 7 федеральных округов (ФО) Российской Федерации (Центральный ФО, Южный ФО, Северо-Западный ФО, Дальневосточный ФО, Сибирский ФО, Уральский ФО, Приволжский ФО).

Методология выборки доноров (добровольцев, пациентов) биологических образцов

Оптимальный подход к подбору доноров биологических образцов предполагает следующие вероятностные выборки [21]:

1. Случайная — способ извлечения объектов из генеральной совокупности, при котором каждая из возможных выборок имеет равную вероятность быть отобранной. Предполагает однородность генеральной совокупности. Этот метод сложен в исполнении, поэтому часто используется отбор с помощью регулярной процедуры, несущественной для изучаемого вопроса. Например, отбор по дню недели, в который поступает пациент, или по букве фамилии и пр.

2. Стратифицированная — генеральная совокупность разбивается на страты (слои), каждая из страт состоит из однородных объектов. Из каждого слоя извлекается случайная выборка (например, страты по возрасту). Используется, когда нецелесообразно изучать генеральную совокупность одинаково тщательно во всех стратах, при необходимости сравнения показателей в различных стратах и др.

3. Кластерная — данные для исследуемой выборки выбираются не отдельными элементами, а блоками. Использование обусловлено удобством исследования, часто используется отбор объектов территориальных единиц (районов, домов, поликлиник и пр.).

4. Комбинированная — сочетает предыдущие типы, образующие ступени отбора.

Наиболее просто реализовать невероятностные выборки. Отбор в этом случае ведется по субъективным критериям, а не по принципу случайности.

5. Квотная — выделяется несколько групп объектов, для каждой группы задается количество объектов, включаемых в выборку.

6. Стихийная — включаются наиболее доступные объекты.

Другие типы выборок являются менее подходящими для подобных типов исследований.

Оптимальным для изучения генеральной совокупности в пределах страны является использование комбинированного отбора с включением в исследование объектов из различных территориально-административных субъектов Российской Федерации. Отбор волонтеров, подходящих по критериям включения/исключения, можно провести любым наиболее удобным методом.

Поскольку существуют определенные сложности с набором добровольцев (доноров) и в основном для этих целей используют сыворотки со станций переливания крови, следует применять комбинированную выборку.

Объем выборки, учитывая ретроспективность анализа не по одному инфекционному заболеванию, а по группе инфекционных заболеваний, должен составлять от 1500 до 2500 сывороток в год, по 120 — 150 сывороток ежемесячно в каждом регионе.

Кроме изучения популяционного иммунитета, материалы биобанков могут применяться в имму-

нологическом мониторинге, осуществляемом как в плановом порядке, так и по эпидемическим показаниям. Иммунологический мониторинг — это компонент подсистемы информационного обеспечения системы эпидемиологического надзора за инфекциями. Именно в эту подсистему должна быть встроена сеть биобанков или же работать автономно, но в тесном взаимодействии с системой эпиднадзора. Данный мониторинг должен охватывать контингенты эпидемиологического риска; индикаторные группы для оценки иммунопрофилактики, а по эпидпоказаниям — больных инфекционными заболеваниями или при подозрении на таковые, контактных с источником инфекции или фактором передачи. Число субъектов в индикаторных группах должно быть 80 — 100 человек ежегодно от административного района.

Для оценки популяционного иммунитета могут использоваться различные статистические критерии — параметрические (одновыборочный *t*-критерий Стьюдента, *Z*-тест); непараметрические (одновыборочный критерий Уилкоксона, знаковый тест) [22].

Популяционный иммунитет при гриппе

Грипп относится к неуправляемым инфекциям, так как не удается устранить источник инфекции и контролировать воздушно-капельный путь передачи вируса. Единственным эффективным способом ограничения распространения заболевания среди населения служит вакцинопрофилактика, направленная на снижение восприимчивости к возбудителю [23]. Проводится большое количество исследований по изучению эффективности вакцин, в том числе в системе эпиднадзора с использованием серологических методов диагностики. Пример такого исследования — наблюдение на протяжении трех последовательных эпидсезонов гриппа, с августа 2010 г. по декабрь 2013 г., за 10 650 пациентами разных возрастных групп с острыми респираторными заболеваниями в 101 клинике, расположенной по всей территории США. Для оценки эффективности авторы статьи проанализировали результаты лабораторных исследований вируса гриппа, вакцинальный анамнез, сопоставили заболеваемость гриппом в основной группе в зависимости от охвата прививками по сравнению с контрольной группой [24]. Авторы данных исследований подтверждают важную роль вакцинации для снижения заболеваемости гриппом и бремени ежегодных эпидемий гриппа. Также многими авторами показано, что при проведении контролируемых клинических исследований эффективность вакцинации выше, чем эффективность в обсервационных исследованиях [25].

Население Земли по противогриппозному иммунитету и восприимчивости к гриппу можно ус-

ловно разделить на три группы, со временем изменяющиеся и взаимно пополняющиеся. Из них одна, состоящая из лиц, иммунных к гомологичному инфекционному вирусу, обычно очень хорошо, но кратковременно (около 1 года) защищена от гриппа; другая — неиммунная к инфекционному вирусу, наоборот, высоко восприимчива к инфекции. Третья основная группа, включающая около половины населения Земли, в различной степени иммунна к родственным вариантам эпидемического вируса, поэтому имеет длительную частичную защиту от ежегодно повторяющегося сезонного гриппа [26].

Анализ изменений уровня популяционного иммунитета взрослого населения более 20 городов России к циркулирующим вирусам гриппа А(H1N1)pdm09, А(H3N2) и В в период 2009 — 2015 гг. показал последовательное нарастание СГТ антител к вирусу гриппа А(H1N1)pdm09 после каждого из последующих сезонов активной циркуляции пандемического вируса. Уровень популяционного иммунитета у взрослых к возбудителям сезонных эпидемий — вирусам гриппа А(H3N2) и В на протяжении всего наблюдаемого периода был достоверно выше, чем к вирусу гриппа А(H1N1)pdm09. Полученные данные служат одним из оснований для составления прогнозов развития заболеваемости гриппом в предстоящий эпидемический сезон и соответствующих рекомендаций по защите населения от гриппа [16].

Оценка популяционного иммунитета и эффективности вакцинации, а также иммунологический мониторинг являются неотъемлемой частью действующего эпидемиологического надзора в Российской Федерации с возможным улучшением за счет стандартизации исследований и создания Национального банка сывороток крови. Методология оценки популяционного иммунитета, эффективности вакцинопрофилактики, иммунологического мониторинга с внедрением биобанков должна расширить информационную составляющую касательно каждого биологического образца. Функционирование биобанков должно осуществляться в непосредственной связи с лечебными учреждениями, службами переливания крови. С внедрением биобанков на территорию РФ система сероэпидемиологического мониторинга актуальных инфекций среди населения станет более гибкой, доступной и, соответственно, более эффективной, расширится спектр мониторируемых инфекций (в том числе вновь возникающих); увеличится степень достоверности кратко- и долгосрочного прогнозирования изменений эпидемической ситуации по актуальным инфекциям среди конкретных групп населения как на отдельных территориях, так и в целом по Российской Федерации.

Масштабные исследования напряженности популяционного иммунитета к циркулирующим

и потенциально пандемическим вирусам гриппа проводятся в нашей стране на протяжении более 30 лет. Анализ этих результатов свидетельствует о необходимости стандартизации исследований [27], понимании изменений в структуре иммунной прослойки населения в результате ежегодных эпидемий гриппа. Формирование биобанка позволит расширить эти исследования в отношении других, наиболее актуальных вирусных инфекций.

Нерешенные вопросы

Для создания теоретических основ формирования целевых биобанков и организации системы хранения и порядка изучения биоматериалов, а также реализации практических задач здравоохранения необходимо:

- упорядочить стандарты отбора и хранения биообразцов;
- создать критерии качества биообразцов;
- объединить разрозненные базы данных, уже созданные на территории РФ, в единую систему;
- разработать программное обеспечение и надежную защиту данных.

При этом на практике важно отработать алгоритмы забора биоматериала. Оценка должна производиться несколькими современными методами диагностики, позволяющими определять у актуальных возбудителей их свойства (в современных экологических условиях), фармакологический спектр их чувствительности. Необходимо особое внимание уделить возбудителям, имеющим пограничное значение для популяции человека и животных, в связи с угрозой изменения видовой невосприимчивости, под воздействием агрессивной внешней среды.

Данные биобанков возможно использовать для решения задач в области как эпидемиологии и иммунологии, так и усовершенствования стратегии вакцинации.

Литература

1. Брико, Н.И. Эпидемиология: учебник для ВУЗов / Н.И. Брико, В.И. Покровский. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 368 с.
2. Селиванов, А.А. Фазовое развитие эпидемического процесса / А.А. Селиванов // Актуальные вопросы эпидемиологии. — Таллинн: Валгус, 1981. — С. 7–11.
3. Зуева, Л.П. Восприимчивость и популяционный иммунитет в эпидемическом процессе. Современная стратегия иммунопрофилактики населения / Л.П. Зуева [и др.]. — СПб.: Издательство СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2014. — С. 48–52.
4. Цыркунов, В.М. Инфекционные болезни и профилактика внутрибольничных инфекций / В.М. Цыркунов. — Минск: Асар, 2012. — С. 262.
5. Mullaert J, Abgrall S, Lele N, Batteux F, Slama LB, Meritet JF, Lebon P, Bouchaud O, Grabar S, Launay O; ANRS VIHVO Study Group. Diphtheria, tetanus, poliomyelitis, yellow fever and hepatitis B seroprevalence among HIV1-infected migrants. Results from the ANRS VIHVO vaccine sub-study. Vaccine.

2015 Sep 11;33(38):4938-44. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.07.036. Epub 2015 Jul 23.

6. Dragomirescu CC, Coldea IL, Ilie A, Stănescu A, Ungureanu V, Popa MI. Seroprevalence study of anti diphtheria antibodies in two age-groups of Romanian adults. *Roum Arch Microbiol Immunol.* 2014 Jan-Jun;73(1-2):18-24.

7. Amjadi O, Rafiei A, Haghshenas M, Navaei RA, Valadan R, Hosseini-Khah Z, Omran AH, Arabi M, Shakib RJ, Mousavi T, Ashrafi GH. A systematic review and meta-analysis of seroprevalence of varicella zoster virus: A nationwide population-based study. *J Clin Virol.* 2017 Feb;87:49-59. doi: 10.1016/j.jcv.2016.12.001. Epub 2016 Dec 6.

8. Иванников, Ю.Г. Эпидемиология гриппа / Ю.Г. Иванников, А.Т. Исмагулов. — СПб.: Казахстан, 1983. — 204 с.

9. Трофимов, Н.А. Отрасль биобанков в ближайшем будущем / Н.А. Трофимов // Наука за рубежом. — 2012. — № 13. — С. 4–12. www.issras.ru/global_science_review (дата обращения 20.07.2015).

10. WHO First Consultation on Ebola Biobanking Geneva, Switzerland, 13 May 2015 http://www.who.int/medicines/ebola-treatment/1st_consult Ebola_biobank/en/

11. Смирнова, Ю. «Банковское дело» как путь к персонализированной медицине / Ю. Смирнова // Наука и жизнь. — 2013. — № 1. — URL: <http://www.nkj.ru/archive/articles/21579/> (дата обращения 25.07.15).

12. Семенов, Т.А. Роль банка сывороток крови в системе биологической безопасности страны / Т.А. Семенов // Вестник Росздравнадзора. — 2010. — № 3. — С. 55–58. — URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/rol-banka-syvorotok-krovi-v-sisteme-biologicheskoy-bezopasnosti-strany> [Дата обращения 18.12.2015].

13. Семенов, Т.А. Состояние популяционного иммунитета в отношении управляемых инфекций (по материалам банка сывороток крови) / Т.А. Семенов [и др.]. // Эпидем. и Инфек. Блезн. Акт.вопр. — 2012. — № 6. — С. 10–15.

14. Гуцин, В.А. Иммунологическая память как основа рациональной вакцинопрофилактики населения. Обоснование системы серозидемиологического мониторинга в России / В.А. Гуцин [и др.] // Вестник Российского Гос. Мед. университета. — 2017. — № 5. — С. 5–28.

15. Van Kerkhove Maria D, Siddhivinayak Hirve, Koukounari Artemis, Mounts Anthony W. Estimating age-specific cumulative incidence for the 2009 influenza pandemic: a meta-analysis of A(H1N1)pdm09 serological studies from 19 countries for the H1N1pdm serology working group. DOI:10.1111/irv.12074 Available from: www.influenzajournal.com.

16. Коншина, О.С. Результаты многолетнего изучения популяционного иммунитета к вирусам гриппа A(H1N1)pdm09, A(H3N2) и В у взрослого населения России / О.С. Коншина [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2017. — № 7 (1). — С. 27–33. DOI:10.15789/2220-7619-2017-1-27-33.

17. Государственная коллекция вирусов ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Министерство здравоохранения РФ [Internet]. Available from: <http://viruscollection.ru/site/about> (дата обращения 18.02.2018 г.)

18. Strengthening health security by implementing the International Health Regulations [Internet]. Available from: http://www.who.int/entity/ihr/alert_and_response/outbreak-network/en/index.html

19. Gould EA. The European Virus Archive: A new source for virology research / EA Gould, Xde Lamballerie, B Goutard. *Antiviral Res.* 2012;95(2):167-171. DOI: 10.1016/j.antiviral.2012.05.005.

20. Marton DF. Pentagon's giant blood serum bank may provide PTSD clues. *Scientific American.* [Internet]. 2013 Aug [cited 2015 May 25]. Available from: <https://www.scientificamerican.com/article/blood-serum/>

21. Балинова, В.С. Статистика в вопросах и ответах : учебное пособие. / В.С. Балинова. — М.: Проспект, 2004. — 343 с.

22. Айвазян, С.А. Прикладная статистика: Основы моделирования и первичная обработка данных : Справочное изд. / С.А. Айвазян, И.С. Енюков, Л.Д. Мешалкин. — М.: Финансы и статистика, 1983. — 471 с.

23. Kelly H, Steffens I. Complexities in assessing the effectiveness of inactivated influenza vaccines. *Euro Surveill.* Feb 2013;18(7): pii = 20403.

24. Закс, Л. Статистическое оценивание / Л. Закс ; пер. В.Н. Варыгин, под ред. Ю.П. Адлера и В.Г. Горского. — М.: Статистика, 1976. — 598 с.

25. Cowling BJ, Fenga, Finellib SL, Steffensb A, Fowlkes A. Assessment of influenza vaccine effectiveness in a sentinel surveillance network. *Vaccine.* 2016 Jan; 34(1):61–66.

26. Кузнецов, О.К. Длительность активно приобретенной иммунной защиты от гриппа / О.К. Кузнецов [и др.] // Мед. Акад. Журн. — 2010. — № 10 (1). — С. 11–13.

27. Методические рекомендации «Определение уровня популяционного иммунитета у взрослого населения Российской Федерации к сезонным и потенциально пандемическим вирусам гриппа». — СПб.: Роспотребнадзор, 2017. — 11 с.

References

1. Briko N.I., Pokrovsky V.I. *Epidemiology Textbook.* Moscow, 2015. — 368 p. (in Russian).

2. Selivanov A. A. *Fazovoe razvitie jepidemicheskogo processa / Aktual'nye voprosy jepidemiologii.* — Tallinn: Valgus, 1981;1: 7-11 (in Russian).

3. Zueva L.P. *Vospriimchivost' i populjacionnyj immunitet v jepidemicheskom processe. Sovremennaja strategija immunoprofilaktiki naselenija/* L.P. Zueva [i dr.]. — Spb.: Izdatel'stvo SZGMU im. I.I. Mechnikova, 2014 (in Russian).

4. Cyrkunov V.M. *Infekcionnye bolezni i profilaktika vnutribol'nichnyh infekcij /* V. M. Cyrkunov Minsk: Asar, 2012. — 262 p. (in Russian).

5. Mullaert J, Abgrall S, Lele N, Batteux F, Slama LB, Meritet JF, Lebon P, Bouchaud O, Grabar S, Launay O; ANRS VIHVO Study Group. Diphtheria, tetanus, poliomyelitis, yellow fever and hepatitis B seroprevalence among HIV1-infected migrants. Results from the ANRS VIHVO vaccine sub-study. *Vaccine.* 2015 Sep 11;33(38):4938-44. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.07.036. Epub 2015 Jul 23.

6. Dragomirescu CC, Coldea IL, Ilie A, Stănescu A, Ungureanu V, Popa MI. Seroprevalence study of anti diphtheria antibodies in two age-groups of Romanian adults. *Roum Arch Microbiol Immunol.* 2014 Jan-Jun;73(1-2):18-24.

7. Amjadi O, Rafiei A, Haghshenas M, Navaei RA, Valadan R, Hosseini-Khah Z, Omran AH, Arabi M, Shakib RJ, Mousavi T, Ashrafi GH. A systematic review and meta-analysis of seroprevalence of varicella zoster virus: A nationwide population-based study. *J Clin Virol.* 2017 Feb;87:49-59. doi: 10.1016/j.jcv.2016.12.001. Epub 2016 Dec 6.

8. Ivannikov Ju.G. *Jepidemiologija grippe/* Ju.G. Ivannikov, A.T. Ismagulov. — SPb.: Kazakhstan, 1983. — 204 p. (in Russian).

9. Trofimov N.A. *Otrasl' biobankov v blizhajshem budushem.* *Nauka za rubezhom,* May 2012 № 13, p. 4–12. www.issras.ru/global_science_review (cited 20.07.2015) (in Russian).

10. WHO First Consultation on Ebola Biobanking Geneva, Switzerland, 13 May 2015 http://www.who.int/medicines/ebola-treatment/1st_consult Ebola_biobank/en/

11. Smirnova Ju. «Bankovskoe delo» kak put' k personalizirovannoj medicine. /Ju. Smirnova // *Nauka i zhizn'* — 2013. — №1. URL: <http://www.nkj.ru/archive/articles/21579/> (cited 25.07.15) (in Russian).

12. Semenenko T. A. Rol' banka syvorotok krovi v sisteme biologicheskoy bezopasnosti strany / T. A. Semenenko // Vestnik Roszdravnadzora — 2010. — № 3. — p. 55-58. [Internet] URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/rol-banka-syvorotok-krovi-v-sisteme-biologicheskoy-bezopasnosti-strany> [cited 18.12.2015] (in Russian).
13. Semenenko T. A. Sostojanie populjacionnogo immuniteta v otnoshenii upravljajemyh infekcij (po materialam banka syvorotok krovi) / T. A. Semenenko [i dr.]. // Jepidem. i Infek. bolezni. Akt.vopr. — 2012. — № 6 — p. 10-15 (in Russian).
14. Guschin V.A. Immunologicheskaya pamiat' kak osnova racionalnoy vakcinoprofilaktiki naselenya. Obosnovanie sistemy sero'pidemiologicheskogo monitoring v Rossii / V.A. Guschin [i dr.] // Vestnik Rossijskogo Gos. Med. Univeriseta. — 2017. — № 5 — p. 5-28.
15. Van Kerkhove Maria D, Siddhivinayak Hirve, Koukounari Artemis, Mounts Anthony W. Estimating age-specific cumulative incidence for the 2009 influenza pandemic: a meta-analysis of A(H1N1)pdm09 serological studies from 19 countries for the H1N1pdm serology working group. DOI:10.1111/irv.12074 Available from: www.influenzajournal.com.
16. Konshina OS. Population immunity to influenza virus A(H1N1)pdm09, A(H3N2) and B in the adult population of the Russian Federation long-term research results/ Konshina OS, Sominina AA, Smorodintseva EA, Stolyarov KA, Nikonorov IYu. // Russian Journal of Infection and Immunity — Infektsiya i immunitet 2017;7(1):27-33. DOI:10.15789/2220-7619-2017-1-27-33
17. Gosudarstvennaja kollekcija virusov FGBU «NII virusologii im. D.I. Ivanovskogo» Ministerstvo zdravoohraneniya of the Russian Federation [Internet]. Available from: <http://virus-collection.ru/site/about> (cited 18.02.2018)
18. Strengthening health security by implementing the International Health Regulations [Internet]. Available from: http://www.who.int/entity/ihr/alert_and_response/outbreak-network/en/index.html
19. Gould EA. The European Virus Archive: A new source for virology research / EA Gould, Xde Lamballerie, B Goutard. // Antiviral Res. — 2012. — V. 95., No. 2. — P. 167-171. DOI: 10.1016/j.antiviral.2012.05.005.
20. Marton DF. Pentagon's giant blood serum bank may provide PTSD clues. Scientific American. [Internet]. 2013 Aug [cited 2015 May 25]. Available from: <https://www.scientificamerican.com/article/blood-serum/>.
21. Balinova V.S. Statistika v voprosah i otvetah. Uchebnoe posobie. / V.S. Balinova. — M.: Prospekt, 2004. — 343 p. — ISBN 5-9803256-1-1. (in Russian).
22. Ajvazjan S.A. Prikladnaja statistika: Osnovy modelirovaniya i pervichnaja obrabotka dannyh. Spravochnoe izd. / S. A. Ajvazjan, I. S. Enjukov, L. D. Meshalkin. — M.: Finansy i statistika. — 1983. — 471 p. (in Russian).
23. Kelly H, Steffens I. Complexities in assessing the effectiveness of inactivated influenza vaccines. Euro Surveill. Feb 2013;18(7): pii=20403.
24. Zaks L. Statisticheskoe ocenivanie / Per. V.N. Varygin. Pod red. Ju.P. Adlera i V.G. Gorskogo. M.: Statistika, 1976. — 598 p. (in Russian).
25. Benjamin J. Cowling, Shuo Fenga, Lyn Finellib, Andrea Steffensb, Ashley Fowlkes Assessment of influenza vaccine effectiveness in a sentinel surveillance network. Vaccine. 2016 Jan; 34(1):61–66.
26. Kuznecov O.K. Dlitel'nost' aktivno priobretennoj immunnnoj zashhity ot grippe. / O.K. Kuznecov, L.A. Stepanova, E.G. Golovacheva, O.V. Gashinskaja //Med. Akad. Zhurn. — 2010. — T. 10 №1 — S.11-13. (in Russian).
27. Metodicheskie rekomendacii «Opredelenie urovnya populjacionnogo immuniteta u vzroslogo naselenya Rossijskoi Federacii k sezonnym i potencialno pandemicheskim virusam grippe». Rospotrebnadzor, St.-Peterburg/ — 2017/ — 11 S (in Russian)

Авторский коллектив:

Коншина Ольга Сергеевна — научный сотрудник лаборатории изучения факторов риска при гриппе и ОРВИ Научно-исследовательского института гриппа; тел.: +7-921-920-18-11, e-mail: olga.konshina@influenza.spb.ru

Еропкин Михаил Юрьевич — заведующий лабораторией эволюционной изменчивости вирусов гриппа Научно-исследовательского института гриппа, д.б.н.; тел.: 8(812)499-15-23, e-mail: mikhail.eropkin@influenza.spb.ru

Никоноров Игорь Юрьевич — старший научный сотрудник лаборатории испытаний новых средств защиты от вирусных инфекций Научно-исследовательского института гриппа, к.м.н.; тел.: 8 (812)499-15-77, e-mail: igor.nikonorov@influenza.spb.ru

Позднякова Марина Георгиевна — старший научный сотрудник лаборатории испытаний новых средств защиты от вирусных инфекций Научно-исследовательского института гриппа; тел.: 8(812)499-15-37, e-mail: marina.pozdnyakova@influenza.spb.ru