

скопическими наблюдениями ЦПД для клеток СПЭВ, для которых титры жизнеспособных сибирских и дальневосточных штаммов ВКЭ достигали 9 lg ЦПД₅₀. Однако для клеток Vero E6 титры жизнеспособного ВКЭ были не более 5 lg ЦПД₅₀ через 16 дней после заражения, а для клеток Vero (B) не превышали 3 lg ЦПД₅₀ при приблизительно одинаковых количествах РНК и антигена Е в культуральных жидкостях инфицированных клеток всех 3 типов.

На основании данных титрования штаммов ВКЭ, ИФА и ОТ-ПЦР в реальном времени отечественная вакцинная клеточная линия Vero (B), охарактеризованная в соответствии с требованиями ВОЗ, и клетки Vero E6 можно применять для разработки вакцин против клещевого энцефалита.

Работа проводилась частично при поддержке междисциплинарного интеграционного гранта № 83 СО РАН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бахвалова В. Н., Пар В. А., Ткачев С. Е. и др. Генетический анализ штаммов вируса клещевого энцефалита Западной Сибири // *Вопр. вирусол.* – 2002. – Т. 45, № 5. – С. 11–13.
2. Морозова О. В., Бахвалова В. Н., Панов В. В. Сравнение методов детекции вируса клещевого энцефалита // *Фундаментальные нау-*

ки – медицине. – 2008. – С. 171–177.

3. Подчерняева Р. Я., Хижнякова Т. М., Михайлова Г. Р. и др. Линия клеток Vero (B) для приготовления медико-биологических препаратов // *Вопр. вирусол.* – 1996. – № 4. – С. 183–185.
4. Щипакин В. Н., Семашко И. В., Караванов А. С. и др. Оценка чувствительности иммуноферментного метода в определении инфекционного и неинфекционного антигена вируса клещевого энцефалита // *Вопр. вирусол.* – 1989. – Т. 34, № 5. – С. 634–637.
5. Щучинова Л. Д. Эпидемиологический надзор и контроль инфекций, передающихся клещами, в Республике Алтай: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Омск, 2009.
6. Clarke D. H., Casals J. Techniques for hemagglutination and hemagglutination-inhibition with arthropod-borne viruses // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 1958. – Vol. 7. – P. 561–573.
7. Kaverin N. V., Webster R. G. Impairment of multicycle influenza virus growth in Vero (WHO) cells by loss of trypsin activity // *J. Virol.* – 1995. – Vol. 69. – P. 2700–2703.
8. Medema J. K., Meijer J., Kersten A. J. et al. Safety assessment of Madin Darby canine kidney cells as vaccine substrate // *Bull. Wld Hlth Org.* – 2006. – Vol. 123. – P. 243–250.
9. Sheets R. L. et al. Vaccine cell substrates // *Expert Rev. Vaccines.* – 2004. – Vol. 3. – P. 633–638.
10. WHO. Cell culture as a substrate for the production of influenza vaccine: memorandum from a WHO meeting // *Bull. Wld Hlth Org.* – 1995. – Vol. 73. – P. 431–435.

Поступила 03.03.11

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012
УДК 578.835.17.083.2

В. Б. Сейбиль¹, Л. П. Малышкина¹, Л. А. Грачева¹, В. Г. Козлов²

Использование культуральных вариантов вирусов Коксаки А в вирусологической практике

¹Учреждение Российской академии медицинских наук Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М. П. Чумакова РАМН,

²ФГУП Предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М. П. Чумакова РАМН, Москва

Вирусы Коксаки А относятся к тем энтеровирусам, выделение которых из инфекционного материала и дальнейшее культивирование в большинстве случаев возможно только путем заражения лабораторных животных. Авторам удалось адаптировать к культуре клеток RD штаммы 17 из 23 серотипов этих вирусов.

Штаммы 8 серотипов были дополнительно адаптированы к культуре клеток Vero.

Культуральные варианты вирусов Коксаки А были использованы для получения иммунных сывороток. В настоящее время Предприятием по производству бактериальных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М. П. Чумакова РАМН на основе культуральных вариантов вирусов Коксаки А 5 серотипов налажено производство диагностических сывороток.

Культуральные варианты 14 серотипов вируса Коксаки А были использованы для постановки реакции нейтрализации вирусов. Обследование более 600 детей из Москвы и Московской области показало широкую циркуляцию отдельных серотипов вируса Коксаки А в популяции. Одновременно было показано резкое сокращение циркуляции вируса Коксаки А-7 за минувшие 50 лет.

Ключевые слова: *вирусы Коксаки А, адаптация к культуре клеток RD, серологические исследования, иммунизация животных*

Use of the cultural variants of Coxsackie A viruses in virological practice

V. B. Seibil¹, L. P. Malyskina¹, L. A. Gracheva¹, V. G. Kozlov²

¹M. P. Chumakov Institute of Poliomyelitis and Virus Encephalitis, Russian Academy of Medical Sciences; ²Bacterial and Viral Agent Enterprise, M. P. Chumakov Institute of Poliomyelitis and Virus Encephalitis, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Coxsackie A viruses belong to the enteroviruses, the isolation of which from infectious materials and further cultivation are possible only when laboratory animals are infected. The authors could adapt the strains of 17 of 23 serotypes of these viruses to RD cell culture.

The strains of 8 serotypes were additionally adapted to Vero cell culture.

The cultural variants of Coxsackie A viruses were used to prepare immune sera. The Bacterial and Viral Agents Enterprise, M. P. Chumakov Institute of Poliomyelitis and Virus Encephalitis, Russian Academy of Medical Sciences, has set up the production of bacterial and viral drugs based on the cultural variants of 5 Coxsackie A virus serotypes.

The cultural variants of 14 Coxsackie A virus serotypes were used to carry out a virus neutralization test. Examination of more than 600 children from Moscow and the Moscow Region showed the wide circulation of individual Coxsackie A virus serotypes. It also demonstrated a drastic reduction in Coxsackie A-7 virus circulation in the past 50 years.

Key words: *Coxsackie A viruses, adaptation to RD cell culture, serological studies, animal immunization*

Штаммы вирусов Коксаки А, адаптированные к культуре клеток RD и Vero

Вирусы Коксаки А, тип	Штамм	Адаптация к культуре клеток	
		RD	Vero
2	Flutwood	+	
3	Olson	+	
4	High Point	+	
5	Swarz	±	
7	AB-IV KX	+	+
9	Bozek	+	+
10	Kowalik	+	+
11	Belgium-1	+	
12	Texas 12	+	
13	Flores	+	
14	G-14	+	+
15	G-9	+	
16	G-10	+	+
17	G-12	+	
18	G-13	+	+
20	ИН-35	+	+
21	Anderson	+	+
24	Joseph	+	

Таблица 2

Титр вирусов Коксаки А, размноженных в культуре клеток RD и Vero

Вирусы Коксаки А, тип	Титр вируса в lg ТЦД ₅₀ /0,1 мл*	
	культура клеток RD	культура клеток Vero
2	7,33	-
3	6,9	-
7	6,6	6,8
9	7,5	5,3
10	6,7	5,6
11	5,1	
13	6,1	
14	4,8	5,4
15	6,1	
16	6,6	6,4
18	7,2	5,6
20	6,5	5,6
21	5,1	7,3
24	6,2	

Примечание. * – средний результат 4–5 титрований.

Вирусы Коксаки, выделенные впервые Д. Дэлдорфом в 1948 г., разделены на 2 группы – А и В. В группу А входят вирусы 23 серотипов, в группу В – 6 серотипов. Вирусы были разделены на 2 группы по характеру изменений, возникающих у зараженных ими сосунков белых мышей. Большинство серотипов вирусов Коксаки А не вызывает цитопатогенные изменения в культуре клеток, поэтому их выделение и работа с ними возможны только на новорожденных белых мышках.

Вирусы Коксаки А могут быть причиной как тяжелых, так и легких форм заболеваний человека. В настоящее время с этими вирусами связывают такие заболевания, как серозный менингит (типы 2–4, 6, 7, 9 и 10), герпангину (типы 2–6, 8 и 10), острый фарингит (типы 10 и 21), полиомиелитоподобные заболевания (типы 1, 2, 5, 7–9 и 21), экзантему (типы 4–6, 9 и 16), экзантему полости рта и конечностей (типы 5 и 16), пневмонию новорожденных (типы 9 и 16), контагиозный насморк (типы 21 и 24), гепатит (типы 4, 9 и 20), диарею новорожденных и детей младшего возраста (типы 18, 20–22 и 24), острый геморрагический конъюнктивит (тип 24) [4].

Вероятно, тем, что работа с этой группой вирусов в большинстве случаев требует использования дорогостоящих лабораторных животных, можно объяснить, почему в отечественной литературе за последние 10 лет мы нашли лишь одну работу, посвященную изучению заболеваний, вызванных указанными вирусами [2].

Использование вирусов, адаптированных к культуре клеток, дает возможность значительно расширить диагностические и эпидемиологические исследования. На основании иммуноструктуры населения можно судить о циркуляции отдельных серотипов вирусов в коллективе и популяции. Результаты серологических исследований существенно облегчают расшифровку эпидемических вспышек.

Материалы и методы. Результаты исследования

Адаптация штаммов вирусов Коксаки А к культуре клеток RD и Vero

В лаборатории имелись прототипные штаммы вирусов Коксаки А в виде суспензии головного мозга и тушек зараженных новорожденных белых мышей. Штаммы нескольких серотипов были адаптированы к первичной культуре почек обезьян и культуре клеток амниона человека. В лаборатории была проведена работа по первичной адаптации штаммов вирусов Коксаки А к одной культуре – культуре клеток RD. На первом этапе удалось адаптировать штаммы 14 типов вирусов – серотипов 2, 3, 7, 9–11, 13–16, 18, 20, 21 и 24. Штаммы одних серотипов легко адаптировались к этой культуре клеток и уже после нескольких пассажей вызывали в ней цитопатические изменения. Для адаптации штаммов других серотипов потребовалось более длительное культивирование. После большого числа пассажей дополнительно к вирусам 14 серотипов удалось адаптировать штаммы еще 3 типов вирусов Коксаки А – типов 4, 12 и 17. Эти штаммы стали вызывать выраженный цитопатический эффект, а титр вируса достигал 5–6 lg ТЦД₅₀/0,1 мл.

Таким образом, были получены штаммы 17 из 23 серотипов вируса Коксаки А, адаптированные к одной культуре клеток RD.

В меньшей степени удалось адаптировать к культуре клеток штамм вируса Коксаки А-5. Он вызывал на 4–5-е сутки культивирования частичные цитопатические изменения. Титр вируса не превышал 1,5–2,0 lg ТЦД₅₀/0,1 мл.

После адаптации штаммов к культуре клеток RD была сделана попытка переадаптировать их к культуре клеток Vero. После небольшого числа пассажей штаммы вирусов Коксаки типов 7, 9, 10, 14, 16, 18, 20 и 21 стали размножаться в новой культуре клеток, вызывая в ней цитопатогенный эффект (табл. 1).

Штаммы вирусов Коксаки А типов 2–4, 12, 15 и 17 раз-

множились в культуре клеток Vero, не вызывая в ней цитопатические изменения даже после 10–15 пассажей. О размножении вирусов в культуре клеток Vero можно было судить по переносу зараженной культуральной жидкости в чувствительную культуру клеток RD, где цитопатическое действие вируса наблюдали уже на 1–2-е сутки первого-второго пассажей.

Вирусы Коксаки А типов 5, 11 и 13 не размножились в культуре клеток Vero, так как после 3–4 пассажей из культуральной жидкости при заражении ею чувствительной культуры клеток RD не удавалось выделить вирус.

О степени адаптации штаммов отдельных серотипов вирусов Коксаки А в культурах клеток RD и Vero можно судить по титру размноженного в них вируса. Титр вирусов, размноженных в культуре клеток RD, колебался в пределах 4,8–7,3 lg ТЦД₅₀/0,1 мл. Титр вирусов, размноженных в культуре клеток Vero, достигал 5,4–7,3 lg ТЦД₅₀/0,1 мл (табл. 2).

Контактная информация:

Сейбиль Владимир Борисович, канд. мед. наук, ст. науч. сотр., e-mail:institute@poliomyelit.ru

Результаты титрования антител в сыворотках иммунизированных кроликов

Сыворотка	Вирусы Коксаки А, тип								
	2	3	7	11	13	15	16	18	20
Титр антител	256*	2048	2048	256	64	512	2048	512	128

Примечание. * – обратная величина титра.

Таблица 4

Количество типов антител к вирусам Коксаки А в сыворотках детей из закрытых детских учреждений Москвы

Учреждение	Число сывороток	Число типов антител в сыворотке							
		без антител	1	2	3	4	5	6	7
Дом ребенка	262	49/18,7	59/22,5	80/30,5	39/14,9	18/6,9	10/3,8	5/1,9	2/0,8
Детский дом	281	28/10,0	54/19,2	77/27,4	56/20,0	38/13,5	15/5,3	8/2,8	5/1,8
Всего	543	77/14,2	113/20,8	157/28,9	95/17,5	56/10,3	25/4,6	13/2,4	7/1,3

Примечание. Числитель – абсолютное число; знаменатель – процент.

Таблица 5

Результаты исследования сывороток детей из закрытых детских коллективов на антитела к вирусам Коксаки А в Москве и Московской области

Учреждение, район	Число детей	Возраст, годы	Дети с антителами к вирусам Коксаки А, %, тип:													
			2	3	7	9	10	11	13	14	15	16	18	20	21	24
Дом ребенка, Москва	262	1–4	36,2	0,0	3,8	18,3	43,5	2,7	2,3	9,5	0,8	37,0	21,4	2,3	2,7	1,9
Детский дом, Москва	281	5–15	54,1	1,4	12,4	26,0	39,8	0,0	2,8	28,8	0,0	37,7	19,2	8,2	13,9	0,0
Всего	543	1–15	45,5	0,7	8,3	22,3	41,6	1,3	2,6	19,5	0,4	37,4	20,2	5,3	8,5	0,9
Московская область	162	3–14	6,2	0,6	11,7	28,4	11,7	6,2	3,7	22,2	5,6	30,2	10,5	9,3	6,2	21,0

Использование культуральных вариантов штаммов вирусов Коксаки А для иммунизации животных

При постановке реакции нейтрализации в качестве контроля необходимо иметь стандартные типоспецифические сыворотки. Для их получения были проиммунизированы кролики культуральными вариантами вирусов Коксаки А типов 2, 3, 7, 11, 13, 15, 16, 18 и 20. Иммунизацию животных проводили по общепринятой схеме. В результате были получены сыворотки с титрами антител 1:64–1:2048 (табл. 3).

В настоящее время международные организации не готовят референс-сыворотки к вирусам Коксаки А. ФГУП Предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М. П. Чумакова РАМН наладило производство диагностических сывороток ряда серотипов этих вирусов. Высокие репродуктивные потенции, проявляемые вирусами в клетках RD, послужили основой для применения этих клеток в качестве матрицы для наработки вирусосодержащих суспензий. Культуральные варианты вирусов Коксаки А типов 2, 4, 7, 9 и 10 типов вводили кроликам в соответствии со стандартной схемой иммунизации [3].

Нейтрализующая активность полученных сывороток в культуре клеток RD была следующей: Коксаки А-2 – 1:2000, типа 4 – 1:2000, типа 7 – 1:600, типа 9 – 1:400, типа 10 – 1:200.

Использование культуральных вариантов вирусов Коксаки А в качестве антигена для серологических исследований

Для выяснения спектра и широты циркуляции вирусов Коксаки А среди людей были обследованы дети из домов ребенка и детских домов-интернатов Москвы. По возрасту детей можно разделить на 2 группы – ясельную (1–4 года) и дошкольно-школьную (5–15 лет). В домах ребенка было обследовано 262 ребенка, в детских домах-интернатах – 281 ребенок.

О циркуляции вирусов судили по наличию вируснейтрализующих антител в сыворотках обследованных детей. Сыворотку крови в разведении 1:8 исследовали в реакции нейтрализации одновременно с 14 антигенами. В качестве антигена

использовали культуральные варианты вирусов Коксаки А типов 2, 3, 7, 9–11, 13–16, 18, 20, 21 и 24.

В результате обследования детей из домов ребенка было установлено, что 213 (81,3%) обследованных имели вируснейтрализующие антитела к типам вируса 1–7, у 49 (18,7%) детей антитела отсутствовали. Наиболее часто встречались антитела к вирусам Коксаки А типа 10 (43,5%), типа 16 (37,0%), типа 2 (36,2%) и типа 18 (21,4%). Значительно реже были обнаружены антитела к вирусам Коксаки А типа 9 (18,3%) и типа 14 (9,5%). Лишь отдельные дети имели антитела к вирусам Коксаки А – типов 7, 11, 13, 15, 20, 21 и 24 типов. Ни у одного ребенка не было антител к вирусу Коксаки А-3.

Среди обследованных детей 53% имели антитела к одному–двум типам вируса, у 21,8% детей имелись антитела к 3–4 типам вируса и у 6,5% обследованных были антитела к 5–7 типам вируса.

У детей старшего возраста из детских домов 253 (90%) ребенка имели антитела к вирусам Коксаки А и только у 28 (10%) они отсутствовали.

У обследованных детей практически были те же типы антител, что и у детей младшего возраста. Наиболее часто встречались антитела к вирусам Коксаки А типов 2 (54,1%), 10 (39,8%), 16 (37,7%), 14 (28,8%) и 9 (26,0%). Реже находили антитела к вирусам Коксаки А типов 18 (19,2%), 21 (13,9%), 7 (12,4%) и 20 (8,2%). Только отдельные дети имели антитела к вирусам Коксаки А типов 3 (0,7%) и 11 (1,3%). Не обнаружены антитела к вирусам Коксаки А типов 11, 15 и 24.

В детских домах число детей с антителами было достоверно выше, чем таких детей в домах ребенка. Отмечена тенденция к уменьшению числа детей с антителами 1–2 типов вируса (46,6%) и достоверное увеличение числа детей с антителами к 3–4 типам вирусов (33,5%). Почти 10% имели антитела к 5–7 типам вируса (табл. 4 и 5).

В Московской области было обследовано 162 ребенка в возрасте 3–14 лет. У этих детей так же часто, как и в Москве, обнаруживали антитела к вирусам Коксаки А типов 9, 14 и 16. Значительно чаще, чем в Москве, выявляли антитела к вирусам Коксаки А типов 15 и 24. В то же время анти-

тела к вирусам Коксаки А типов 2, 10 и 18 обнаруживали значительно реже, чем в Москве. Одинаково редко обследованные дети имели антитела к вирусам Коксаки А типов 3, 7, 11, 13, 20 и 21 (см. табл. 5).

Для выяснения широты циркуляции вирусов Коксаки А среди населения были проведены исследования на наличие антител к этим вирусам в 10 сериях противокорревого гамма-глобулина, изготовленного в Москве, Казани, Хабаровске и Швеции (табл. 6). Во всех исследованных препаратах обнаружены практически те же серотипы антител, что и в сыворотках детей. Число различных серотипов антител в одном препарате колебалось от 5–6 в одном московском, двух казанских, одном хабаровском и двух шведских препаратах, до 7–9 серотипов – в трех московских и одном хабаровском препаратах.

Среди исследованных серий гамма-глобулина наиболее высокие титры антител обнаружены к вирусу Коксаки А типов 2 и 14. Антитела к этим типам вируса выявлены во всех обследованных сериях гамма-глобулина. Антитела к вирусам Коксаки А типов 9, 16 и 18 также отмечены во всех обследованных сериях, но в более низких титрах. Во всех сериях гамма-глобулина отсутствовали антитела к вирусам Коксаки А типов 3, 11, 13, 15 и 24.

Спектр обнаруженных антител и величины титров антител в гамма-глобулине являются косвенными показателями широты циркуляции этих вирусов в популяции.

Сравнение результатов обследования детей из Москвы и Московской области с результатами обследования гамма-глобулина, изготовленного в Москве, демонстрируют полное совпадение данных о циркуляции вирусов Коксаки А в городе.

Изучение 8 серий российского гамма-глобулина показало, что вирусы Коксаки А типов 2, 9, 14, 16 и 18 циркулируют практически по всей стране – в центре, Поволжье, на Дальнем Востоке. В то же время вирусы Коксаки А типов 7, 20 и 21 циркулируют, вероятно, не так широко и встречаются на ограниченной территории, а вирусы Коксаки А типов 3, 11, 13, 15 и 24 в предыдущие годы либо не циркулировали в России, либо циркулировали крайне ограниченно. Исследование гамма-глобулина из Швеции показало ограниченную циркуляцию этих вирусов в стране.

Обсуждение

На протяжении многих десятилетий вирусологические и серологические исследования заболеваний, вызванные вирусами Коксаки А, и их циркуляции в природе оставались крайне ограниченными из-за необходимости проведения всех работ на лабораторных животных.

Таблица 6

Результаты титрования антител к вирусам Коксаки А в коммерческом гамма-глобулине

Место изготовления гамма-глобулина	Титр антител к вирусам Коксаки А, тип:								
	2	7	9	10	14	16	18	20	21
Москва	128*	16	64	16	128	32	16	8	8
"	256	32	32	8	64	32	32	8	8
"	128	32	32		64	8	8		16
"	64		32		64	8	8		8
Казань	256		8	8	16	8	8		
"	256		32	8	128	32	32		
Хабаровск	128		64	16	128	16	32		
"	256	64	32	16	64	16	16		
Швеция	64		8	16	16	16	16		
"	256		128		16	32	32		

Примечание. * – обратная величина титра

В настоящее время в результате адаптации 17 из 23 серотипов вируса к культуре клеток RD серологические исследования стали доступными, что позволяет проводить массовое обследование как больных, так и здорового населения. Это может играть большую роль как для диагностики заболеваний, так и для эпидемиологического анализа.

Проведенные исследования показали, что частота обнаружения отдельных типов антител к вирусам Коксаки А у людей существенно различается, а, следовательно, существенно различается и циркуляция этих вирусов в популяции.

Определенный интерес представляет динамика частоты обнаружения антител к отдельным типам вирусов Коксаки А. В Караганде в 1952 г. во время эпидемической вспышки полиомиелита от 6 больных были выделены 3 штамма вирусов – АБ-IV, ГЗ-IV и МК-IV. Штамм АБ-IV был выделен от 2 детей с синдромом тяжелого бульбоспинального полиомиелита. Этот штамм был идентифицирован как прототипный штамм вируса полиомиелита IV типа. Значительно позже было установлено, что эти штаммы являются вирусами Коксаки А-7. В 50–60-х годах XX века этот вирус был причиной обширных вспышек полиомиелитоподобных заболеваний в СССР, Шотландии, Швеции и Швейцарии. При обследовании в 1959 г. 678 сывороток детей из Москвы было установлено, что антитела к этому вирусу имеют в зависимости от возраста от 59 до 77% обследованных детей. Гамма-глобулин, приготовленный в конце 50-х годов XX века в Москве, Казани и других городах страны, содержал антитела к вирусу Коксаки А-7 во всех сериях в высоком титре [1]. Наши исследования показали, что в Москве антитела к этому вирусу имели 8,3% из 543 обследованных детей. В коммерческом гамма-глобулине антитела к этому вирусу в невысоком титре обнаружены в 4 препаратах из 10 обследованных. Это убедительно свидетельствует о резком сокращении циркуляции вируса за минувшие десятилетия.

Широкое использование культуральных вариантов вирусов Коксаки А в лабораторной практике позволит значительно расширить наши знания о вирусах этой группы.

Выводы

1. Проведена адаптация штаммов 17 серотипов вируса Коксаки А 2–4, 7, 9–18, 20, 21 и 24 к культуре клеток RD и 8 типов Коксаки А 7, 9, 10, 14, 16, 18, 20 и 21 к культуре клеток Vero.
2. Показана возможность использовать культуральные варианты 9 типов вируса Коксаки А для иммунизации кроликов и получения типоспецифических сывороток.
3. В настоящее время на основании адаптированных к культуре клеток RD штаммов вирусов Коксаки А типов 2, 4, 7, 9 и 10 налажено серийное производство диагностических сывороток.
4. Продемонстрирована возможность использования культуральных вариантов 14 типов вируса Коксаки А для массового серологического исследования сывороток детей в реакции нейтрализации.
5. На основании результатов серологических исследований показаны широкая циркуляция отдельных серотипов вируса Коксаки А среди детей Москвы и Московской области и резкое сокращение циркуляции вируса Коксаки А-7 в последние десятилетия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ворошилова М. К. Иммунология, эпидемиология и профилактика полиомиелита и сходных с ним заболеваний. – М., 1966.
2. Рустамова Л. И., Алиев К. Н., Тагизаде Ф. Д. и др. Характеристика энтеровирусов Коксаки А циркулирующих среди детей в Азербайджане // Журн. микробиол. – 2008. – № 6. – С. 90–92.
3. Сыворотки диагностические энтеровирусные моновалентные сухие для реакции нейтрализации. ТУ 938946-001-01895045. – М., 2006.
4. Эпидемиологический надзор и профилактика энтеровирусных (неполио) инфекций: Метод. указания. МУ 3.1, 1.2363-08. – М., 2008.

Поступила 12.05.11