

REFERENCES

1. Kunze U. The International Scientific Working Group on Tick-Borne Encephalitis (ISW TBE): Review of 17 years of activity and commitment. *Ticks Tick Borne Dis.* 2016; 7(3): 399–404.
2. Amato-Gauci A.J., Zeller H. Tick-borne encephalitis joins the diseases under surveillance in the European Union. *Euro Surveill.* 2012; 17(42): 2–3.
3. King A.M.Q., Adams M.J., Carstens E.B., Lefkowitz E.J. *Virus Taxonomy: Classification and Nomenclature of Viruses: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses.* San Diego: Elsevier Academic Press; 2012.
4. Lvov D.K., Shchelkanov M.Y., Alkhovsky S.V., Deryabin P.G. *Zoonotic Viruses of Northern Eurasia. Taxonomy and Ecology.* London: Academic Press. Elsevier; 2015.
5. Verkhozina M.M., Zlobin V.I., Kozlova I.V., Doroshchenko E.K., Lisak O.V., Demina T.V. et al. *Molecular Epidemiology and Ecology of Tick-borne Encephalitis Virus in Eastern Siberia [Molekulyarnaya epidemiologiya i ekologiya virusa kleshchevogo entsefalita v Vostochnoy Sibiri].* Novosibirsk: SibAK; 2017. (in Russian)
6. Kozlova I.V., Doroshchenko E.K., Lisak O.V., Dzhioev Yu.P., Verhozina M.M., Demina T.V. et al. Species and genetic diversity of agents of tick-borne infections in the territory of Eastern Siberia. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk.* 2012; (2-2): 75–82. (in Russian)
7. Demina T.V., Dzhioev Yu.P., Verkhozina M.M., Kozlova I.V., Tkachev S.E., Doroshchenko E.K. et al. Molecular epidemiology of tick-borne encephalitis virus: geographical variability, determined by the method of molecular hybridization. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika.* 2009; (3): 27–39. (in Russian)
8. Kim S.Y., Yun S.M., Han M.G., Lee I.Y., Lee N.Y., Jeong Y.E. et al. Isolation of tick-borne encephalitis viruses from wild rodents, South Korea. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2008; 8(1): 7–13.
9. Andaev E.I., Belikov S.I., Kulakova N.V., Borisova T.I., Sidorova E.A. Characterization of the virus of tick-borne encephalitis virus of the Siberian subtype isolated from a patient with a progressive course of the disease. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika.* 2014; (4): 31–7. (in Russian)
10. Adelshin R.V., Melnikova O.V., Karan L.S., Andaev E.I., Balakhonov S.V. Complete Genome Sequences of Four European Subtype Strains of Tick-Borne Encephalitis Virus from Eastern Siberia, Russia. *Genome Announc.* 2015; 3(3): 00609–15.
11. Kulakova N.V., Andaev E.I., Belikov S.I. Tick-borne encephalitis virus in Eastern Siberia: complete genome characteristics. *Arch. Virol.* 2012; 157(11): 2253–5.
12. Tamura K., Stecher G., Peterson D., Filipski A., Kumar S. MEGA6: molecular evolutionary genetics analysis version 6.0. *Mol. Biol. Evol.* 2013; 30(12): 2725–9.
13. Yakimenko V.V., Tkachev S.E., Makenov M.T., Mal'kova M.G., Lyubenko A.F., Rudakova S.A. et al. On the spread of tick-borne encephalitis virus of the European subtype in western Siberia and the Altai. *Dal'nevostochnyy zhurnal infektsionnoy patologii.* 2015; (27): 29–35. (in Russian)
14. Perera R., Kuhn R.J. Structural proteomics of dengue virus. *Curr. Opin. Microbiol.* 2008; 11(4): 369–77.
15. Chambers T.J., Nestorowicz A., Amberg S.M., Rice C.M. Mutagenesis of the yellow fever virus NS2B protein: effects on proteolytic processing, NS2B-NS3 complex formation, and viral replication. *J. Virol.* 1993; 67(11): 6797–807.
16. Kozlovskaya L.I., Osolodkin D.I., Shevtsova A.S., Romanova L.Iu., Rogova Y.V., Dzhivianian T.I. et al. GAG-binding variants of tick-borne encephalitis virus. *Virology.* 2010; 398(2): 262–72.
17. Kozlovskaya L.I., Osolodkin D.I., Karganova G.G. Analysis of the molecular dynamics of TBEV proteins E variants based on the difference of correlation matrices. *Trudy Instituta poliomielit i virusnykh entsefalitov imeni M.P. Chumakova RAMN. Meditsinskaya virusologiya.* 2013; 27(2): 42–53. (in Russian)
18. Khasnatinov M., Ustanikova K., Frolova T.V., Pogodina V.V., Bochkova N.G., Levina L.S. et al. Non-haemagglutinating flaviviruses: molecular mechanisms of the emergence of new strains via adaptation to European ticks. *PLoS ONE.* 2009; 4(10): e7295.

Поступила 13.07.18
Принята в печать 17.10.18

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 616.831-002:578.833.261-078.33

**Чернохаева Л.Л.¹, Майкова Г.Б.¹, Рогова Ю.В.¹, Романенко В.В.², Анкудинова А.В.³, Килячина А.С.²,
Ворович М.Ф.^{1,4}, Карганова Г.Г.^{1,4}**

СОПОСТАВЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИММУНОФЕРМЕНТНОГО АНАЛИЗА И РЕАКЦИИ НЕЙТРАЛИЗАЦИИ ПРИ ОЦЕНКЕ ЗАЩИЩЁННОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ОТ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

¹ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН», 108819, г. Москва;

²ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области», 620078, г. Екатеринбург;

³ФБУН «Екатеринбургский НИИ вирусных инфекций» Роспотребнадзор, 620072, г. Екатеринбург;

⁴ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, г. Москва

При изучении иммунной прослойки населения и для оценки иммуногенности вакцинных препаратов обычно используют метод иммуноферментного анализа (ИФА), который даёт представление об общем пуле противовирусных антител, а также реакцию нейтрализации (РН), по результатам которой можно судить о защищённости человека от вируса. Защитным титром в ИФА считается 1:100, а в РН 1:10. Очевидно, что соотношение общего пула и нейтрализующих вирус антител может варьировать как при естественной иммунизации, так и после вакцинации.

В данной работе методами ИФА и РН были исследованы сыворотки крови жителей Свердловской области в возрасте от 1 года до 60 лет, собранные до иммунизации и через 30 дней после двух иммунизаций инактивированными вакцинами против клещевого энцефалита разных производителей. Введение препаратов осуществляли либо по стандартной схеме (интервал между иммунизациями 30 дней), либо по экстренной схеме (интервал 14 дней). Было показано, что данные о наличии противовирусных антител в защитных титрах, полученные по результатам ИФА и РН, совпадают более чем в 85% случаях. Расхождения между

Для корреспонденции: Карганова Галина Григорьевна, д-р биол. наук, проф., зав. лаб. Биологии арбовирусов ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН», г. Москва.
E-mail: karganova@bk.ru

результатами двух методов в первую очередь, связаны с их разной чувствительностью. Доля серопозитивных реципиентов по данным РН всегда была больше, чем по результатам ИФА. Тем не менее, среди 174 обследованных детей около 5% реципиентов после двукратной иммунизации были серопозитивны при исследовании в ИФА, но не имели нейтрализующих антител в защитных титрах.

Ключевые слова: вирус клещевого энцефалита; вакцина против КЭ; иммунная прослойка населения; ELISA; ИФА; реакция нейтрализации; поствакцинальный иммунитет.

Для цитирования: Чернохаева Л.Л., Майкова Г.Б., Рогова Ю.В., Романенко В.В., Анкудинова А.В., Килиячина А.С., Ворович М.Ф., Крганова Г.Г. Сопоставление результатов иммуноферментного анализа и реакции нейтрализации при оценке защищённости населения от клещевого энцефалита. *Вопросы вирусологии*. 2018; 63(1): 36-40. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-1-36-40>

Chernokhaeva L.L.¹, Maikova G.B.¹, Rogova Yu.V.¹, Romanenko V.V.², Ankudinova A.V.³, Kilyachina A.S.², Vorovich M.F.^{1,4}, Karganova G.G.^{1,4}

COMPARISON OF RESULTS OBTAINED BY ELISA AND NEUTRALIZATION TEST IN ASSESSING THE PROTECTION OF POPULATION FROM TICK-BORNE ENCEPHALITIS

¹M.P. Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis, Moscow, 108819, Russian Federation;

²Center of Hygiene and Epidemiology in Sverdlovsk Region, Ekaterinburg, 620078, Russian Federation;

³Ekaterinburg Research Institute of Viral Infections, Ekaterinburg, 620072, Russian Federation;

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

The enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and the neutralization test (NT) are often used to determine the level of seropositive population and to evaluate the immunogenicity of vaccines. ELISA provides information on the total pool of antiviral antibodies, while NT allows the antiviral protection level of a person to be estimated. It is assumed that the 1:100 titer in ELISA and the 1:10 titer in NT are protective. Obviously, the ratio of the total pool and virus neutralizing antibodies can vary as a result of natural immunization or vaccination.

In this study, two methods were used to study the blood serum samples taken in a group of inhabitants of the Sverdlovsk region aged from 1 to 60 years. The samples were collected before immunization and 30 days after two immunizations with inactivated vaccines against tick-borne encephalitis of different manufacturers. Immunizations were performed either according to a standard scheme (30-day interval between immunizations), or according to an emergency scheme (14-day interval). It was shown that the data on the presence of antiviral antibodies in protective titers obtained by ELISA and NT were consistent in more than 85% of cases. The discrepancies between the data are due, in the first place, to the difference in the sensitivities of the two methods. The proportion of seropositive people according to NT data is always greater than that according to the results of ELISA. Nevertheless, among 174 children, about 5% of recipients after a double immunization were seropositive according to ELISA, but did not have neutralizing antibodies in protective titers.

Keywords: tick-borne encephalitis virus; vaccine against tick-borne encephalitis; level of seropositive population; ELISA; neutralization test; post-vaccination immune response.

For citation: Chernokhaeva L.L., Maikova G.B., Rogova Yu.V., Romanenko V.V., Ankudinova A.V., Kilyachina A.S., Vorovich M.F., Karganova G.G. Comparison of results obtained by elisa and neutralization test in assessing the protection of population from tick-borne encephalitis. *Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian journal)*. 2018; 63(1): 36-40. (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-1-36-40>

For correspondence: Galina G. Karganova, Dr. Biol. Sci., Professor, Head of the Laboratory of biology of arboviruses, Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis, Moscow, 108819, Russian Federation. E-mail: karganova@bk.ru

Information about authors:

Karganova G.G., <http://orcid.org/0000-0002-8901-6206>

Acknowledgment. This work was supported by the Russian Science Foundation (Grant No. 15-14-00048).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 05 October 2017

Accepted 17 October 2017

Введение

Клещевой энцефалит представляет серьёзную проблему для здравоохранения стран Северной Евразии. В настоящее время около 3000 случаев заболевания регистрируется ежегодно в Европе [1] и России [2].

Возбудителем заболевания является вирус клещевого энцефалита (ВКЭ), который принадлежит к группе переносимых клещами флавивирусов млекопитающих. ВКЭ подразделяют на три генотипа: дальневосточный, сибирский и европейский [3]. В последнее время описаны ещё две филогенетические группы ВКЭ, которые значительно отличаются от известных генотипов [4, 5] и распространены на юге Восточной Сибири и в Монголии. Описан также новый вариант вируса, выделенный на юге Западной Сибири [6].

Одним из критериев защищённости человека от ВКЭ

является наличие противовирусных антител (АТ) в сыворотке крови. Наиболее информативные данные получают при оценке титров нейтрализующих антител (нАТ) [7]. Так как определение титров нАТ не всегда возможно по техническим и прочим причинам, используют более доступный метод иммуноферментного анализа (ИФА), дающий представление об общем пуле противовирусных АТ. В настоящий момент титры 1:100 в ИФА и 1:10 в реакции нейтрализации (РН) считаются минимальными защитными титрами АТ против ВКЭ [8].

При изучении иммунной прослойки населения обычно используют ИФА. При исследовании поствакцинального иммунного ответа оценку эффективности вакцинного препарата проводят на основании данных РН или исследуют сыворотки реципиентов обоими методами. Тем не менее работ, посвящённых сопо-

ставлению результатов, полученных данными методами, мало [9—11].

Материал и методы

Вакцины. Для вакцинации взрослых старше 16 лет использовали вакцину «Клещ-Э-Вак» серия № 3.2009ж, производства «ПИПВЭ им. М.П. Чумакова РАМН» (Москва, Россия) и вакцину «ЭнцеВир» серия № 500809, производства НПО «Микроген» (Томск, Россия). Для вакцинации детей в возрасте от 1 года были использованы вакцины «Клещ-Э-Вак» серия №6.2009ж и вакцина «ФСМЕ-ИММУН Джуниор», серия VNR1J08D, производства «Baxter» (Австрия).

Клетки. Культивирование клеток СПЭВ (почки эмбриона свиньи) из лабораторной коллекции описано ранее [12].

Вирусы. В работе использовали штамм Софьин (Ген-Банк КС806252), выделенный в 1937 г. в Приморском крае из мозга умершего человека. Вирус был использован в виде 10% суспензии мозга инфицированных мышей, которая хранилась при -70°C.

Сыворотки крови реципиентов вакцин. В исследовании использовали сыворотки венозной крови 300 жителей Свердловской области (из них 124 в возрасте от 17 до 60 и 176 в возрасте от 1 года до 16 лет). Иммунизация проводилась с интервалом 30 дней между прививками (стандартная схема), а также с интервалом 14 дней (экстренная схема). Использовали сыворотки, собранные до иммунизации и через 30 дней после второй иммунизации.

Определение иммуногенности

Иммуноферментный анализ (ИФА).

Титры антител в сыворотках реципиентов определяли в ИФА с использованием набора реагентов «ВектоВКЭ-IgG» D-1156 (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск) в соответствии с инструкцией по применению. До постановки ИФА полученные сыворотки хранили при температуре от 2°C до 8°C не более 5 сут.

Реакция нейтрализации бляшек (РН).

РН проводили в культуре клеток СПЭВ на пластиковых 6-луночных панелях, как описано ранее [13]. За титр сыворотки принимали максимальное разведение сыворотки, подавляющее 50% бляшек. В каждый опыт включали соответствующие контроли: отрицательную и положительную сыворотку крови человека с известным титром противовирусных АТ и контроль клеток. Расчёт титров АТ, подавляющих 50% бляшек, осуществляли по модифицированному методу Рида и Менча [14].

Статистический анализ.

Анализ достоверности различий между группами реципиентов проводили с помощью Хи-квадрата.

Результаты

Для сравнения данных, полученных с помощью ИФА и РН, были использованы пробы сыворотки крови взрослого населения и детей, собранные в Свердловской области при проведении клинического исследования в 2010—2011 гг. [15—18]. Основное внимание в данной работе было уделено не столько анализу корреляции между титрами антител, определёнными методами ИФА и РН, сколько данным о

защищённости реципиентов, полученным с помощью этих методов.

Сравнительная оценка ИФА и РН при определении иммунной прослойки.

Пробы сывороток, собранные до иммунизации, использовали для анализа противовирусного иммунитета, который индуцируется при встрече с вирусом в случае бессимптомной инфекции и который обычно определяют при оценке иммунной прослойки населения с помощью ИФА.

Как видно из табл. 1, в Свердловской области среди обследованного взрослого населения 53,6% имели нАТ в защитных титрах до вакцинации, при этом 17,8% из них были серонегативными в ИФА. Для данной выборки по результатам ИФА серопозитивными было 30,6%. Совпадение результатов наблюдали в 85,5% случаев.

89,8% детского контингента до иммунизации не имели противовирусных АТ. Совпадение результатов двух методов по количеству детей, имеющих защитные титры АТ, составило 89,2%.

Обращает на себя внимание тот факт, что до иммунизации был зарегистрирован 1 ребенок (возраст 2 года), у которого были выявлены АТ только в ИФА в титре 1:100 при отсутствии нАТ.

Сравнительная оценка методов ИФА и РН при определении уровня серопротекции после двукратной иммунизации взрослых реципиентов вакцинами против КЭ.

Далее было проведено сравнение двух методов для оценки поствакцинального иммунного ответа. Для этого использовали сыворотки взрослых реципиентов, иммунизированных по стандартной и экстренной схемам вакциной «Клещ-Э-Вак» и «ЭнцеВир». Результаты приведены в табл. 2.

После двух иммунизаций обеими вакцинами по стандартной схеме уровень серопротекции, т. е. количество реципиентов, имеющих защитные титры АТ, составил 100% по данным РН и ИФА. При иммунизации по экстренной схеме всего несколько реципиентов (4,9%) остались серонегативными по данным ИФА, но имели защитные титры нАТ. Различия по уровню серопротекции, по данным ИФА, между группами реципиентов, привитых по стандартной и экстренной схемам, статистически недостоверны (Хи-квадрат). Совпадение между данными, полученными двумя методами, составило 97,5%.

Таблица 1

Оценка иммунитета против ВКЭ, индуцируемого при естественной иммунизации, методами ИФА и РН

Реципиенты	Количество	Количество людей с защитными титрами АТ*						
		РН-			РН+			
		Всего	ИФА-	ИФА+	Всего	ИФА-	ИФА+	
Взрослые (17—60 лет)	124	58 (46,8)	58 (46,8)	0 (0)	66 (53,2)	28 (17,8)	6 (3,2)	38 (30,6)
Дети (1—16 лет)	176	158 (89,8)	157 (89,2)	1 (0,6)	18 (10,2)	18 (10,2)	3 (16,7)	0

Примечание. * здесь и далее — «ИФА-» — отрицательный результат в ИФА, «ИФА+» — титр в ИФА 1:100 и выше; «РН-» — титр нАТ ниже 1:10, «РН+» — титр в РН 1:10 и выше. В скобках указан процент.

Таблица 2

Оценка с помощью ИФА и РН поствакцинального иммунного ответа против ВКЭ через 30 дней после двукратной иммунизации взрослого населения вакцинами «Клещ-Э-Вак» и «ЭнцеВир» по стандартной и экстренной схемам

Вакцина	Количество реципиентов	Количество реципиентов с защитными титрами АТ*						
		РН-			РН+			
		Всего	ИФА-	ИФА+	Всего	ИФА-		ИФА+
Всего	Из них с титрами в РН меньше 1:100							
Стандартная схема иммунизации								
«Клещ-Э-Вак»	29	0	0	0	29	0	0	29
					(100)			(100)
«ЭнцеВир»	29	0	0	0	29	0	0	29
					(100)			(100)
Обе вакцины	58	0	0	0	58	0	0	58
					(100)			(100)
Экстренная схема иммунизации								
«Клещ-Э-Вак»	32	0	0	0	32	1	1	31
					(100)	(3,1)		(96,4)
«ЭнцеВир»	29	0	0	0	29	2	1	27
					(100)	(6,9)		(93,1)
Обе вакцины	61	0	0	0	61	3	2	58
					(100)	(4,9)		(95,1)
Суммарно по обеим схемам								
Обе вакцины	119	0	0	0	119	3	2	116
					(100)	(4,9)		(97,4)

Таблица 3

Оценка с помощью ИФА и РН поствакцинального иммунного ответа против ВКЭ через 30 дней после двукратной иммунизации детей вакцинами «Клещ-Э-Вак» и «ФСМЕ-ИММУН Джуниор» по стандартной и экстренной схемам

Вакцина	Количество реципиентов	Количество реципиентов с защитными титрами АТ*						
		РН-			РН+			
		Всего	ИФА-	ИФА+	Всего	ИФА-		ИФА+
Всего	Из них с титрами в РН меньше 1:100							
Стандартная схема иммунизации								
«Клещ-Э-Вак»	61	5	0	5	56	3	2	53
		(8,2)		(8,2)	(91,8)	(4,9)		(86,9)
«ФСМЕ-ИММУН»	50	3	1	2	47	1	1	46
		(6,0)	(2,0)	(4)	(94)	(2,0)		(92,0)
Обе вакцины	111	8	1	7	103	4	3	99
		(7,2)	(0,9)	(6,3)	(92,8)	(3,6)		(89,2)
Экстренная схема иммунизации								
«Клещ-Э-Вак»	35	3	1	2	32	4	2	28
		(8,6)	(2,8)	(5,7)	(91,4)	(11,4)		(80,0)
«ФСМЕ-ИММУН»	28	0	0	0	28	3	1	25
					(100)	(10,7)		(89,3)
Обе вакцины	63	3	1	2	60	7	3	53
		(4,8)	(1,6)	(3,2)	(95,2)	(11,1)		(84,1)
Суммарно по обеим схемам								
Обе вакцины	174	11	2	9	163	11	6	152
		(6,3)	(1,1)	(5,2)	(93,7)	(6,3)		(87,4)

Сравнительная оценка методов ИФА и РН при определении уровня серопротекции после двукратной иммунизации детей вакцинами против КЭ.

Аналогичный анализ был проведён для детей в возрасте от 1 года до 16 лет, дважды иммунизированных вакциной «Клещ-Э-Вак» и «ФСМЕ-ИММУН Джуниор» по стандартной и экстренной схемам (табл. 3).

При иммунизации детей уровень серопротекции через 30 дней после двух иммунизаций в зависимости от схемы иммунизации и использованной вакцины по данным РН составил от 91,4 до 100%, а по данным ИФА от 85,7 до 96,0%. Различия групп детей, привитых разными вакцинами или по разным схемам, по показателю серопротекции статистически не достоверны (Хи-квадрат, $p > 0,005$). Совпадение между данными, полученными двумя методами, составило 88,5%, что статистически достоверно меньше, чем у взрослых (Хи-квадрат, $p = 0,005$).

Обращает на себя внимание группа детей (5,2%), серопозитивных по данным ИФА, но не имеющих защитных нейтрализующих АТ. Эта группа не отличалась от остальных участвующих в эксперименте детей по соотношению девочек и мальчиков. Средний возраст детей в этой группе был 5,5 лет (1, 2—8 лет, медиана 3,0 года). Средний возраст остальных детей, участвующих в эксперименте, составил 5 лет ([1,1—16], медиана 5 лет). В группе реципиентов, серопозитивных по данным ИФА, но серонегативных по результатам РН, было достоверно больше детей в возрасте 3 лет и младше по сравнению с остальными детьми ($p = 0,005$, Хи-квадрат).

Обсуждение

Представленные результаты показывают, что для взрослого контингента ИФА даёт заниженные данные о наличии противовирусных антител в защитных титрах в сравнении с данными, получаемыми в РН. Это связано, в первую очередь, с тем, что чувствительность РН в 10 раз выше, чем ИФА. В таблицах приведены данные о количестве сывороток, которые были положительными в РН, но титр АТ был ниже, чем 1:100. В этом случае ИФА с на-

чальной точкой разведения 1:100 не выявлял противовирусные антитела. Если бы не было такой разницы в чувствительности, то согласно результатам нашего анализа, совпадение данных о защищённости человека от ВКЭ, полученных двумя методами, было бы более 95%.

Среди взрослых участников исследования не было обнаружено ни одного человека, который был бы сероположительным по данным ИФА, но не имел бы нейтрализующих АТ ни при естественной иммунизации, ни после двукратной иммунизации вакцинами. Мы не выявили выраженной корреляции между титрами АТ в ИФА и РН (коэффициенты корреляции были меньше 0,5). Тем не менее, взрослый человек, серопозитивный по данным ИФА, с высокой долей вероятности имеет нейтрализующие вирус АТ в защитных титрах.

При исследовании проб сывороток детей до 16 лет доля детей, имеющих противовирусные АТ в защитных титрах, выявленные с помощью ИФА, также была ниже, чем при использовании РН. Тем не менее, как при естественной иммунизации, так и после двукратной вакцинации была выявлена небольшая группа детей (около 5%), которые были серопозитивными в ИФА, но не имели нейтрализующих АТ в защитных титрах. В этой группе было статистически достоверно больше детей младшего возраста.

Для проведения РН использовали штамм Софьин ВКЭ, на основе которого выпускается вакцина «Клещ-Э-Вак». Этот факт мог бы оказать влияние на результаты, полученные при анализе сывороток детей, иммунизированных вакциной «ФСМЕ-ИММУН Джуниор», однако серонегативные дети были выявлены среди реципиентов как вакцины «ФСМЕ-ИММУН Джуниор», так и вакцины «Клещ-Э-Вак».

Представленные данные будут полезны при изучении иммунной прослойки населения и оценке иммуногенности вакцинных препаратов.

Финансирование. Работа была поддержана грантом РНФ 15-14-00048.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1, 3, 7—10, 12, 13 см. REFERENCES)

- Чернохаева Л.Л., Холодилов И.С., Пакскина Н.Д. Современный ареал клещевого энцефалита в Российской Федерации. *Медицинская вирусология*. 2016; 30(1): 6—22.
- Козлова И.В., Верхозина М.М., Дёмина Т.В., Джиоев Ю.П., Ткачев С.Е., Карань Л.С. и др. Комплексная характеристика оригинальной группы штаммов вируса клещевого энцефалита, изолированных на территории Восточной Сибири. *Сибирский медицинский журнал*. 2012; (4): 80—5.
- Хаснатинов М.А., Данчинова Г.А., Кулакова Н.В., Tungalag K., Arbatskaya E.V., Mironova L.V. и др. Генетическая характеристика возбудителя клещевого энцефалита в Монголии. *Вопросы вирусологии*. 2010; 55(3): 27—32.
- Ефимова А.Р., Карань Л.С., Дроздова О.М., Григорьева Я.Е., Фролова Н.А., Шейдерова И.Д. и др. Современная эпидемиологическая ситуация по клещевому энцефалиту и генетическое разнообразие ВКЭ на территории Кемеровской области. *Медицинская вирусология*. 2016; 29(1): 3—15.
- Павленко Е.В., Леонова Г.Н., Майстровская О.С. Сравнительное изучение иммуногенности вакцин против клещевого энцефалита. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2007; (11): 56—62.
- Топчий М.К., Корнюшенко Н.П. *Руководство к практическим занятиям по вирусологии*. Киев; 1967.
- Ворович М.Ф., Киктенко А.В., Хапчаев Ю.Х., Грачёв В.П. Новые инактивированные вакцины против вируса КЭ. *Журнал инфекционной патологии*. 2012; 19(3): 13.
- Анкудинова А.В., Романенко В.В., Ворович М.Ф., Ковтун О.П., Есюнина М.С., Киктенко А.В. и др. Результаты клинического исследования по оценке безопасности и иммуногенности вакцины «Клещ-Э-Вак» в объеме 0,25 мл (детская доза). *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2014; 51(5): 4—55.
- Ворович М.Ф., Майкова Г.Б., Чернохаева Л.Л., Романенко В.В., Анкудинова А.В., Хапчаев Ю.Х. и др. Иммунологическая эффективность и безопасность вакцины «Клещ-Э-Вак»: «Взрослая» форма. *Вопросы вирусологии*. 2017; 62(2): 73—80.
- Майкова Г.Б., Чернохаева Л.Л., Ворович М.Ф., Рогова Ю.В., Карганова Г.Г. Вакцины на основе дальневосточного и европейского штаммов индуцируют нейтрализующие антитела ко всем известным подтипам вируса клещевого энцефалита. *Вопросы вирусологии*. 2016; 61(3): 135—9.

REFERENCES

- Amicizia D., Domnich A., Panatto D., Lai P.L., Cristina M.L., Avio U. et al. Epidemiology of tick-borne encephalitis (TBE) in Europe and its prevention by available vaccines. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2013; 9(5): 1163—71.
- Chernokhaeva L.L., Kholodilov I.S., Pakschina N.D. Present distribution area of tick-borne encephalitis in the Russian Federation. *Meditsinskaya virusologiya*. 2016; 30(1): 6—22. (in Russian)
- King A.M.Q., Lefkowitz E., Adams M.J., Carstens E.B. *Virus taxonomy: Classification and nomenclature of viruses. Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. San Diego: Elsevier; 2012: 1003—28.
- Kozlova I.V., Verkhovina M.M., Demina T.V., Dzhioev Yu.P., Tkachev S.E., Karan' L.S. et al. Comprehensive description of the original group of tick-borne encephalitis virus strains isolated on the territory of Eastern Siberia. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2012; (4): 80—5. (in Russian)
- Khasnatinov M.A., Danchinova G.A., Kulakova N.V., Tungalag K., Arbatskaya E.V., Mironova L.V. et al. Genetic characteristics of the causative agent of tick-borne encephalitis in Mongolia. *Voprosy virusologii*. 2010; 55(3): 27—32. (in Russian)
- Efimova A.R., Karan' L.S., Drozdova O.M., Grigor'eva Ya.E., Frolova N.A., Sheyderova I.D. et al. Tick-borne encephalitis in Kemerovo region: epidemiology and genetic diversity of the virus. *Meditsinskaya virusologiya*. 2016; 29(1): 3—15. (in Russian)
- World Health Organization. Vaccines against tick-borne encephalitis: WHO position paper. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2011; 24(86): 241—56.
- Paulke-Korinek M., Kundi M., Laaber B., Brodtraeger N., Seidl-Friedrich C., Wiedermann U. et al. Factors associated with seroimmunity against tick borne encephalitis virus 10 years after booster vaccination. *Vaccine*. 2013; 31(9): 1293—7.
- Holzmann H. Diagnosis of tick-borne encephalitis. *Vaccine*. 2003; 21(1): S36—40.
- Leonova G.N., Pavlenko E.V., Krylova N.V., Maystrovskaya O.S., Kovalchuk N.V. Ages and sex dependence of specific immune response. *Med. Immunol.* 2006; 8(1): 73—80.
- Pavlenko E.V., Leonova G.N., Maystrovskaya O.S. A comparative study of the immunogenicity of vaccines against tick-borne encephalitis. *Dal'nevostochnyy zhurnal infektsionnoy patologii*. 2007; (11): 56—62. (in Russian)
- Pripuzova N.S., Tereshkina N.V., Gmyl L.V., Dzhyvanyan T.I., Rummyantsev A.A., Romanova L.Yu. et al. Safety evaluation of chimeric Langat/Dengue 4 flavivirus, a live vaccine candidate against tick-borne encephalitis. *J. Med. Virol.* 2009; 81(10): 1777—85.
- Pripuzova N.S., Gmyl L.V., Romanova L.Yu., Tereshkina N.V., Rogova Y.V., Terekhina L.L. et al. Exploring of primate models of tick-borne flaviviruses infection for evaluation of vaccines and drugs efficacy. *PLoS One*. 2013; 8(4): e61094.
- Topchiy M.K., Korniyushenko N.P. *Guide to Practical Training in Virology [Rukovodstvo k prakticheskim zanyatiyam po virusologii]*. Kiev; 1967. (in Russian)
- Vorovich M.F., Kiktenko A.V., Khapchaev Yu.Kh., Grachev V.P. The new inactivated vaccines against TBE virus. *Zhurnal infektsionnoy patologii*. 2012; 19(3): 13. (in Russian)
- Ankudinova A.V., Romanenko V.V., Vorovich M.F., Kovtun O.P., Esiyunina M.S., Kiktenko A.V. et al. Results of a clinical immunogenicity and safety trial of Tick-E-Vac 0.25 ml vaccine (pediatric dosage). *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*. 2014; 51(5): 49—55. (in Russian)
- Vorovich M.F., Maykova G.B., Chernokhaeva L.L., Romanenko V.V., Ankudinova A.V., Khapchaev Yu.Kh. et al. Immunogenicity and safety of the adult TBE vaccine «Tick-E-Vac». *Voprosy virusologii*. 2017; 62(2): 73—80. (in Russian)
- Maykova G.B., Chernokhaeva L.L., Vorovich M.F., Rogova Yu.V., Karganova G.G. Vaccines based on far eastern and european strains induce neutralizing antibodies against all known tick-borne encephalitis virus subtypes. *Voprosy virusologii*. 2016; 61(3): 135—9. (in Russian)

Поступила 05.10.17

Принята в печать 17.10.17