

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 615.371:578.833.26].015.4

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

ФГБНУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», 142782, г. Москва

Для изучения поствакцинального иммунного ответа использовали сыворотки детей в возрасте от 1 года до 16 лет, полученные в ходе клинических испытаний, проведенных в Свердловской области в 2011 г. Дети были дважды иммунизированы вакцинами против клещевого энцефалита (КЭ) «Клещ-Э-Вак» на основе штамма Софьин дальневосточного подтипа и ФСМЕ-ИММУН Джуниор на основе штамма Найдорфл европейского подтипа. По данным реакции нейтрализации бляшек (РНБ) обе вакцины обладают высокой иммуногенностью: в сыворотках 100% детей, иммунизированных вакциной «Клещ-Э-Вак», и 95% детей, иммунизированных вакциной ФСМЕ-ИММУН Джуниор, через 30 дней после двукратной вакцинации были выявлены антитела (АТ) к штамму Софьин в защитных титрах, при этом 24,5 и 21,4% детей соответственно, имели титры АТ > 1:10 000. Отобранные сыворотки реципиентов с титрами от 1:25 до 1:1000 были исследованы в РНБ в одном эксперименте с использованием штаммов Софьин (дальневосточный подтип), Абсеттаров (европейский подтип) и Васильченко (сибирский подтип). Обе вакцины индуцировали АТ к представителям всех трех подтипов вируса в защитных титрах.

Ключевые слова: клещевой энцефалит; поствакцинальный иммунитет; вакцина против клещевого энцефалита.

Для цитирования: 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): 135-139.

DOI: 10.18821/0507-4088-2016-61-3-135-139

Maikova G.B., Chernokhaeva L.L., Vorovitch M.F., Rogova Yu.V., Karganova G.G.

VACCINES BASED ON THE FAR-EASTERN AND EUROPEAN STRAINS INDUCE THE NEUTRALIZING ANTIBODIES AGAINST ALL KNOWN TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS SUBTYPES

Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalities, Moscow, 142782, Russian Federation

Serum of children aged 1 to 16 obtained in the course of clinical trials conducted in the Sverdlovsk region in 2011 was used to study the post-vaccination immunity. Children were immunized twice with vaccines against the tick-borne encephalitis (TBE) Tick-E-Vak on the basis of the strain Sofjin of the Far-Eastern subtype and FSME-IMMUN Junior based on the Neudorf strain of the European subtype. According to the plaque reduction neutralization test (PRNT), both vaccines have a high immunogenicity: after 30 days since two-time vaccination in the sera of 100% of children immunized with the vaccine Tick-E-Vak and in the 95% of children immunized with the vaccine FSME-IMMUN Junior antibodies (AT) against strain Sofjin were identified in protective titers, whereas 24.5% and 21.4% of children, respectively, had antibody titers higher than 1:10000. Selected sera of recipients with titers from 1:25 to 1:1000 were examined in the PRNT in a single experiment using the Sofjin (Far-Eastern subtype), Absettarov (European subtype) and Vasilchenko (Siberian subtype) strains. The two vaccines induced AT against the representatives of all three subtypes.

Key words: tick-borne encephalitis; postvaccination immunity; vaccine against tick-borne encephalitis.

For citation: Maikova G.B., Chernokhaeva L.L., Vorovitch M.F., Rogova Yu.V., Karganova G.G. Vaccines based on the Far-Eastern and European strains induce the neutralizing antibodies against all known tick-borne encephalitis virus subtypes. *Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian journal)*. 2016; 61(3): 135-139. (In Russ.).

DOI: 10.18821/0507-4088-2016-61-3-135-139

For correspondence: Galina G. Karganova, Sc.D., full professor, Head of Laboratory of biology of arboviruses, «Chumakov Institute of Poliomyelitis and viral encephalities», Moscow, 142782, Russian Federation, E-mail: karganova@bk.ru

Information about authors:

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

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

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

Received 09 November 2015

Accepted 19 November 2015

Введение

Клещевой энцефалит (КЭ) представляет серьезную проблему для российского здравоохранения. В настоящее время в России регистрируется около 3 тыс. случаев заболевания в год. Летальность составляет от 0,5 до 17,5%. Для КЭ характерен длитель-

ный период реконвалесценции, и около 10% случаев переходят в хроническую форму.

Возбудителем КЭ является вирус КЭ (род *Flavivirus*, семейство *Flaviviridae*), который имеет 3 подтипа – дальневосточный, европейский и сибирский [1]. Кроме того, описаны 2 новые

Для корреспонденции: Карганова Галина Григорьевна, д-р биол. наук, профессор, заведующая лабораторией биологии арбовирусов ФГБНУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», 142782, г. Москва, E-mail: karganova@bk.ru

группы вирусов, которые филогенетически значительно отличаются друг от друга и от известных генотипов вируса КЭ [2]. По-видимому, многообразие вариантов вируса КЭ этим не исчерпывается, поскольку недавно был описан еще один новый вариант, изолированный на юге Кемеровской области, который отличается на 11% по нуклеотидной последовательности фрагмента генома, кодирующего белок Е, от других представителей сибирского подтипа [3]. В России циркулируют все описанные варианты вируса, однако на большей части территории страны вирус КЭ представлен сибирским подтипом [4].

Все варианты вируса КЭ антигенно близки и трудноразличимы в серологических реакциях [2, 5–7]. На ограниченном количестве штаммов было показано, что результаты деления на генотипы на основе филогенетического анализа совпадают с серологическими данными, полученными в реакции диффузной преципитации в агаре с адсорбированными сыворотками [2, 8].

Вакцинация остается основным и наиболее эффективным средством защиты от заболевания. В настоящее время в РФ применяются очищенные концентрированные цельновирионные вакцины 3 производителей [9, 10]. Австрийская вакцина ФСМЕ-ИММУН («Вахтер»), приготовленная на основе европейского штамма Найдорфл, используется с середины 80-х годов прошлого столетия. Вакцина «Энцевер» (НПО «Микроген», Томск) на основе штамма 205 дальневосточного подтипа выпускается с 2003 г. ФГУП «Предприятие по производству бактерийных и вирусных препаратов им. М.П. Чумакова» выпускает 2 препарата на основе штамма Софьин дальневосточного генотипа: универсальный вариант очищенной концентрированной лиофилизованной вакцины, разработанной в 80-е годы прошлого столетия [11], и жидкую сорбированную вакцину «Клещ-Э-Вак» с 2012 г. [12].

Эпидемиологические данные демонстрируют высокую эффективность современных вакцин для защиты от КЭ [13–16]. Наиболее убедительные результаты получены в регионах, где привито более 80% населения. Это показано как в Австрии, где подтип вакцинного штамма совпадает с подтипом циркулирующего в природе вируса [16], так и в Свердловской области, где для вакцинации используют все существующие вакцинные препараты [14, 15], а циркулирует в природе преимущественно сибирский подтип вируса [17].

Недавно проведен анализ опубликованных данных о характеристике иммунного ответа у реципиентов вакцин КЭ на основе европейской и дальневосточных штаммов [18]. На основании результатов анализа сыворок реципиентов вакцинных препаратов с использованием реакции торможения гемагглютинации (РТГА) и иммуноферментного анализа (ИФА) сделано заключение, что все вакцины индуцируют иммунный ответ против штаммов вируса КЭ, представляющих все 3 подтипа. Данные об анализе сыворок реципиентов с помощью более информативной реакции нейтрализации бляшек (РНБ) приведены в этой статье в основном только для вакцины ФСМЕ-ИММУН.

В данной работе проведено сравнительное исследование сыворок реципиентов в возрасте от 1 года до 16 лет после иммунизации вакциной «Клещ-Э-Вак» на основе штамма Софьин и вакциной ФСМЕ-ИММУН Джуниор на основе штамма Найдорфл в РНБ с использованием представителей всех трех подтипов вируса КЭ. Показано, что вакцины сравнимы по своей иммуногенности и индуцируют нейтрализующие антитела в защитном титре против всех подтипов вируса.

Материал и методы

Вирусы. В работе использовали штаммы вируса КЭ из коллекции ИПВЭ им. М.П. Чумакова: штамм Софьин (ГенБанк (Софьин–Чумаков) КС806252) выделен в 1937 г. в Приморском крае из мозга умершего человека; штамм Абсеттаров (ГенБанк АФ091005), выделенный в 1951 г. в Ленинградской области из крови больного; штамм Васильченко (ГенБанк L40361) выделен в 1961 г. в Новосибирской области из крови больного. Все вирусы

использованы в виде 10% суспензии мозга инфицированных мышей, которая хранилась при -70°C .

Сыворотки крови реципиентов вакцин. Для анализа были использованы сыворотки крови реципиентов вакцин, полученные в клинических испытаниях в 2010–2011 гг. в Свердловской области [12] и любезно предоставленные д-ром А.В. Киктенко (ФГУП «ПИПВЭ им. М.П. Чумакова»). Дети 1–16 лет, серонегативные по антителам (АТ) к вирусу КЭ в ИФА, были дважды иммунизированы внутримышечно с интервалом 30 дней между иммунизациями. Забор крови у реципиентов проводили до иммунизации и через 30 дней после второй иммунизации.

Вакцины. Для клинических испытаний использовали серию № 6.2009ж вакцины «Клещ-Э-Вак» и серию VN-R1J08D вакцины ФСМЕ-ИММУН Джуниор.

РНБ (50%). РНБ в перевиваемой культуре клеток почки эмбриона свиньи (СПЭВ) проводили в 6-луночных панелях («Corning»), как описано ранее [19]. К разведениям сыворотки, приготовленной на среде 199 на растворе Эрла (ФГУП «ПИПВЭ им. М.П. Чумакова») с 2% фетальной сыворотки коров (ФСК) («Gibco»), добавляли равное количество вирусной суспензии, содержащей 40–70 бляшек, и инкубировали 1 ч при 37°C . Далее смесь разведений сыворотки и вируса в объеме 200 мкл добавляли к слившимся монослоям клеток. После адсорбции в течение 1 ч при 37°C в лунки добавляли по 5 мл 1% агарового покрытия («Difco») на растворе Эрла, содержащего 7,5% ФСК и 0,015% нейтрального красного. На 5–6-й день инкубации при 37°C клетки фиксировали с помощью 5% трихлоруксусной кислоты и окрашивали 4% генциановым фиолетовым. Каждый эксперимент включал соответствующие контроли: отрицательную и положительную сыворотку крови человека с известным титром противовирусных антител. Подсчет титров АТ, нейтрализующих 50% бляшек, осуществляли по модифицированному методу Рида и Менча [20].

Результаты

Для изучения спектра АТ, индуцируемых вакцинами на основе дальневосточного и европейского штаммов вируса КЭ, использовали сыворотки иммунизированных детей в возрасте от 1 года до 16 лет, полученные в ходе клинических испытаний, проводимых в 2010–2011 гг. в Свердловской области. Дети были дважды внутримышечно иммунизированы по стандартной схеме с интервалом 30 дней.

Полученные до иммунизации сыворотки детей исследовали на наличие противовирусных АТ в РНБ с использованием штамма Софьин. Для дальнейшего анализа были отобраны сыворотки изначально серонегативных реципиентов вакцины, полученные через 30 дней после второй иммунизации.

Сыворотки детей – реципиентов обеих вакцин исследовали в РНБ с использованием штамма Софьин. Среди 49 реципиентов вакцины «Клещ-Э-Вак» 12 (24,5%) детей имели титры АТ, нейтрализующие штамм Софьин, более 4 lg. Средний геометрический титр (СГТ) нейтрализующих АТ к этому штамму в сыворотках остальных 37 детей составил $2,25 \pm 0,12$ lg. Среди 42 детей – реципиентов вакцины ФСМЕ-ИММУН Джуниор 2 (4,8%) ребенка не имели АТ к штамму Софьин, 9 (21,4%) детей имели титры выше 4 lg, а в сыворотках остальных детей ($n = 31$) СГТ противовирусных АТ составил $2,32 \pm 0,12$ lg.

Для дальнейшего исследования были отобраны 17 и 18 сывороток реципиентов вакцины ФСМЕ-ИММУН Джуниор и «Клещ-Э-Вак» с титрами от 1,4 до 3,0 lg (от 1:25 до 1:1000). Сыворотки исследовали в РНБ в одном эксперименте с использованием штаммов Софьин (дальневосточный подтип), Абсеттаров (европейский подтип) и Васильченко (сибирский подтип). СГТ противовирусных АТ в сыворотках реципиентов обеих вакцин приведены в таблице.

На рисунке приведены данные о титрах АТ к разным штаммам в индивидуальных сыворотках каждого из реципиентов. В сыворотках реципиентов вакцины «Клещ-Э-Вак» в

основном определяются более высокие титры АТ к штамму Софьин, и чаще всего титры АТ к штамму Абсеттаров ниже, чем к остальным штаммам. Иммуный ответ к штамму Васильченко занимает промежуточное положение. В 2 сыворотках реципиентов этой вакцины титры к штамму Абсеттаров и в 1 сыворотке титры к штамму Васильченко были 1:8, т. е. несколько ниже (в пределах ошибки метода), чем 1:10 – титр, условно принятый как защитный.

Распределение АТ, нейтрализующих разные штаммы вируса КЭ, в сыворотках реципиентов вакцины ФСМЕ-ИММУН Джуниор более гетерогенное. Только одна сыворотка содержала АТ к штаммам Абсеттаров и Васильченко в титре 1:8.

Обсуждение

Изменение эпидемиологической ситуации в 90-е годы прошлого столетия сделало КЭ одной из самых актуальных трансмиссивных вирусных нейроинфекций на территории Евразии. Характеристика поствакцинального иммунного ответа привлекает пристальное внимание исследователей, так как до сих пор вакцинация остается единственным эффективным средством контроля данного заболевания. Большая часть работ в этой области посвящена изучению иммунного ответа и протективной активности вакцин в экспериментах на лабораторных животных, в первую очередь на мышах [21–25].

Описаны клинические испытания с использованием современных вариантов вакцин против КЭ на основе европейских штаммов, в результате которых были получены сыворотки реципиентов из регионов, где циркулирует гомологичный вариант вируса. Эти сыворотки были проверены на наличие АТ к штаммам вируса КЭ, представляющим разные подтипы вируса КЭ [18, 26, 27]. В работах Г.Н. Леоновой и соавт. [28, 29] описаны исследования сывороток проживающих на Дальнем Востоке реципиентов 4 вакцин на основе европейских и дальневосточных штаммов в реакции нейтрализации с использованием дальневосточных штаммов вируса КЭ. В этих работах было показано, что все вакцины индуцируют АТ ко всем использованным в данных работах штаммам вируса КЭ. Описанные исследования проведены на взрослом контингенте. Хотя все участники испытания были серонегативными до иммунизации, нельзя исключить контакта реципиентов с вирусом до иммунизации, что могло определенным образом сказаться на уровне АТ к разным подтипам вируса КЭ.

В нашей работе для изучения поствакцинального иммунного ответа мы использовали сыворотки изначально серонегативных детей, что значительно снизило вероятность контакта

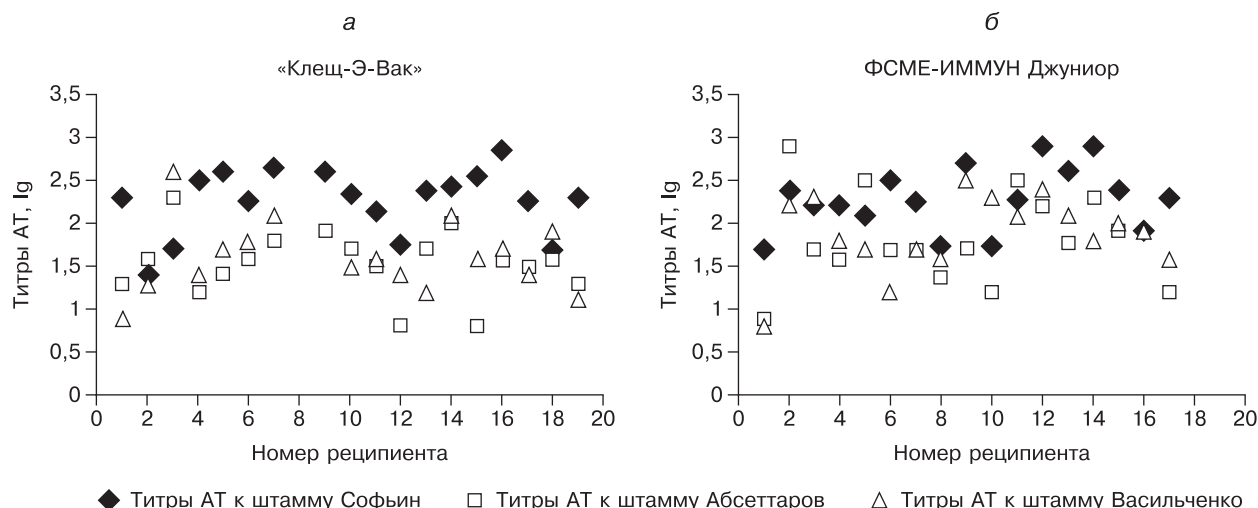
СГТ нейтрализующих АТ в сыворотках реципиентов вакцины «Клещ-Э-Вак» и ФСМЕ-ИММУН Джуниор на 30-й день после второй иммунизации

Вакцина	СГТ антител в РНБ к штаммам вируса КЭ		
	штамм Софьин – дальневосточный подтип	штамм Абсеттаров – европейский подтип	штамм Васильченко – сибирский подтип
«Клещ-Э-Вак» (n = 18)	2,3 ± 0,1	1,5 ± 0,1	1,7 ± 0,1
ФСМЕ-ИММУН Джуниор (n = 17)	2,3 ± 0,1	1,8 ± 0,1	1,9 ± 0,1

реципиентов с вирусом до иммунизации. Детей иммунизировали двумя препаратами, один из которых достаточно давно применяется, а второй является первой российской вакциной для профилактики КЭ у детей в возрасте от 1 года. Представленные нами данные позволяют сделать заключение, что обе вакцины на основе штаммов дальневосточного и европейского подтипов вируса КЭ обладают высокой иммуногенностью, поскольку 100% детей, иммунизированных вакциной «Клещ-Э-Вак», и 95% детей, иммунизированных вакциной ФСМЕ-ИММУН Джуниор, через 30 дней после двукратной вакцинации имели нейтрализующие АТ к штамму Софьин в защитных титрах. Следует отметить, что 24,5 и 21,4% детей имели титры противовирусных АТ > 1:10 000.

Для оценки спектра поствакцинального иммунного ответа мы отобрали сыворотки реципиентов с низкими и средними титрами АТ к штамму Софьин, поскольку очевидно, что сыворотки с высокими содержанием АТ к этому штамму (более 1:1000) будут содержать нейтрализующие АТ к другим штаммам вируса КЭ в защитных титрах.

Сравнение СГТ АТ в сыворотках реципиентов обеих вакцин к 3 штаммам, представляющим 3 подтипа вируса, показывает, что наиболее выраженный иммунный ответ формируется к штамму Софьин. Для вакцины «Клещ-Э-Вак» это очевидно, поскольку к гомологичному штамму титры АТ могут быть выше, чем к гетерологичному. Для вакцины на основе штамма Найдорфл данный результат был неожиданным. Ранее было проведено аналогичное исследование с использованием тех же штаммов вируса КЭ и сывороток лабораторных мышей, иммунизированных описанными вакцинами [10]. При анализе в РНБ сывороток



Титры нейтрализующих АТ в сыворотках реципиентов вакцины «Клещ-Э-Вак» (а) и ФСМЕ-ИММУН Джуниор (б) к штаммам Софьин (дальневосточный подтип), Абсеттаров (европейский подтип) и Васильченко (сибирский подтип) вируса КЭ.

мышей после иммунизации обеими вакцинами практически не было выявлено различий в иммунном ответе к штаммам Софьин и Абсеттаров. Остается открытым вопрос, почему при иммунизации детей европейским штаммом вируса КЭ титры АТ к штамму Софьин выше, чем к гомологичному штамму Абсеттаров.

Представленные данные показывают, что двукратная вакцинация детей в возрасте от 1 года до 16 лет по стандартной схеме (30 дней между иммунизациями) с использованием вакцин на основе дальневосточного штамма Софьин и европейского штамма Найдорфл индуцирует синтез АТ к представителям всех трех подтипов вируса.

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п. п. 1, 6, 7, 13, 16, 18, 19, 21, 22, 25–28 см. REFERENCES)

2. Козлова И.В., Верхозина М.М., Демина 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 (Иркутск)*. 2012; 111(4): 81–5.
3. 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. Труды Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова*. 2015; 29(1): 3–15.
4. Злобин В.И., Верхозина М.М., Демина Т.В., Джиоев Ю.П., Адельшин Р.В., Козлова И.В. и др. Молекулярная эпидемиология клещевого энцефалита. *Вопросы вирусологии*. 2007; 52(6): 4–13.
5. Бочкова Н.Г., Жермер В.Ю., Трухина А.Г., Гусарова Н.А., Погодина В.В. Серотип Айна/1448 вируса клещевого энцефалита. *Вопросы вирусологии*. 1981; 30(5): 572–5.
6. Погодина В.В., Бочкова Н.Г., Карань Л.С., Фролова М.П., Трухина А.Г., Маленко Г.В. и др. Сравнительный анализ вирулентности сибирского и дальневосточного подтипов вируса клещевого энцефалита. *Вопросы вирусологии*. 2004; 49(6): 24–30.
7. Воробьева М.С. Современная стратегия вакцинопрофилактики клещевого энцефалита. *Медицинская вирусология. Труды Института полиомиелита и вирусных энцефалитов*. 2009; 26: 73–4.
8. Афонина О.С., Терехина Л.Л., Бархалева О.А., Ладзыженская И.П., Саркисян К.А., Воробьева М.С. и др. Экспериментальное изучение перекрестного иммунного ответа на антигены штаммов вируса клещевого энцефалита разных генотипов у мышей BALB/c, иммунизированных различными вариантами вакцины клещевого энцефалита. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2014; (5): 88–95.
9. Воробьева М.С., Эльберт Л.Б., Грачев В.П., Леликов В.Л., Первиков Ю.В. Реактогенность и иммунологическая эффективность концентрированной, очищенной вакцины против клещевого энцефалита. *Вопросы вирусологии*. 1983; (5): 622–6.
10. 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): 64–9.
11. Романенко В.В., Есюнина М.С., Киячина А.С. Опыт реализации программы массовой иммунизации против клещевого энцефалита в Свердловской области. *Вопросы вирусологии*. 2007; 52(6): 116–25.
12. Романенко В.В., Есюнина М.С., Киячина А.С., Пименова Т.А. Массовая иммунизация населения Свердловской области против клещевого энцефалита, ее эпидемиологическая, клиническая и иммунологическая эффективность вакцинопрофилактики. *Медицинская вирусология. Труды института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова*. 2006; 23: 116–25.
13. Погодина В.В., Романенко В.В., Карань Л.С., Есюнина М.С., Киячина А.С., Колясникова Н.М. и др. Структура популяций вируса клещевого энцефалита в Свердловской области на современном этапе и вопросы вакцинопрофилактики. *Медицинская вирусология. Труды Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова*. 2006; 23: 110–5.
14. Топчий М.К., Корнюшенко Н.П. *Руководство к практическим занятиям по вирусологии*. Киев: Издательство Киевского Университета; 1967.
15. Воробьева М.С., Расщепкина М.Н. Изучение взаимосвязи антигенной характеристики вируса клещевого энцефалита с уровнем протективной активности инактивированных культуральных вакцин. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 1992; (11–12): 35–7.
16. Воробьева М.С., Расщепкина М.Н., Ладзыженская И.П., Горбунов М.А., Павлова П.И., Бектимиров Т.А. Сравнительное изучение инактивированных культуральных вакцин против клещевого энцефалита отечественного производства и производства фирмы «Иммуно» (Австрия). *Вопросы вирусологии*. 1996; 41(5): 221–4.
17. Леонова Г.Н., Павленко Е.В. Функциональная активность специфических антител у лиц, вакцинированных против клещевого энцефалита, по отношению к разным штаммам вируса. *Вопросы вирусологии*. 2010; 55(3): 33–7.
18. King A.M., Adams M.J., Carstens E.B., Lefkowitz E.J., eds. *Virus Taxonomy. Classification and Nomenclature of Viruses. Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. Elsevier Academic Press; 2012.
19. Kozlova I.V., Verkhovzina 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 (Irkutsk)*. 2012; 111(4): 81–5. (in Russian)
20. Efimova A.R., Karan' L.S., Drozdova O.M., Grigor'eva Ya.E., Frolova N.A., Sheiderova I.D. et al. Tick-borne encephalitis in Kemerovo region: epidemiology and genetic diversity of the virus. *Meditsinskaya virusologiya. Transactions of the Chumakov institute of poliomyelitis and viral encephalitis*. 2015; 29(1): 3–15. (in Russian)
21. Zlobin V.I., Verkhovzina M.M., Demina T.V., Dzhioev Yu.P., Adel'shin R.V., Kozlova I.V. et al. Molecular epidemiology of tick-borne encephalitis. *Voprosy virusologii*. 2007; 52(6): 4–13. (in Russian)
22. Bochkova N.G., Zhermer V.Yu., Trukhina A.G., Gusarova N.A., Pogodina V.V. The Aйна/1448 serotype of the tick-borne encephalitis virus. *Voprosy virusologii*. 1981; 30(5): 572–5. (in Russian)
23. Calisher C.H., Karabatsos N., Dalrymple J.M., Shope R.E., Porterfield J.S., Westaway E.G. et al. Antigenic relationships between flaviviruses as determined by cross-neutralization tests with polyclonal antisera. *J. Gen. Virol*. 1989; 70(Pt.1): 37–43.
24. Clarke D.K. Studies on antigenic relationships among the viruses of the group B tick-borne complex. *Bull. World Health Organ*. 1964; 31: 45–56.
25. Pogodina V.V., Bochkova N.G., Karan L.S., Frolova M.P., Trukhina A.G., Malenko G.V. et al. Comparative analysis of virulence of the Siberian and Far-East subtypes of the tick-borne encephalitis virus. *Voprosy virusologii*. 2004; 49(6): 24–30. (in Russian)
26. Vorob'eva M.S. Modern strategy of tick-borne encephalitis vaccinal prevention. *Meditsinskaya virusologiya. Transactions of the Chumakov institute of poliomyelitis and viral encephalitis*. 2009; 26: 73–4. (in Russian)
27. Afonina O.S., Terekhina L.L., Barkhaleva O.A., Ladyzhenskaya I.P., Sarkisyan K.A., Vorob'eva M.S. et al. Experimental studies cross immune response to antigens of the virus strains of tick-borne encephalitis different genotypes in BALB/c mice, immunized with various embodiments of tick-borne encephalitis vaccine. *Epidemiologiya i vaksinooproflaktika*. 2014; (5): 88–95. (in Russian)
28. Vorob'eva M.S., El'bert L.B., Grachev V.P., Lelikov V.L., Pervikov Yu.V. Reactogenicity and immunological effectiveness of a concentrated, purified vaccine against tick-borne encephalitis. *Voprosy virusologii*. 1983; (5): 622–6. (in Russian)
29. 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): 64–9. (in Russian)
30. Heinz F.X., Stiasny K. Flaviviruses and flavivirus vaccines. *Vaccine*. 2012; 30(29): 4301–6.
31. Romanenko V.V., Esiyunina M.S., Kilyachina A.S. Experience in implementing the mass immunization program against tick-borne encephalitis in the Sverdlovsk Region. *Voprosy virusologii*. 2007; 52(6): 116–25. (in Russian)
32. Romanenko V.V., Esiyunina M.S., Kilyachina A.S., Pimenova T.A. Mass immunization Sverdlovsk region population against tick-borne encephalitis, its epidemiological, clinical and immunological effectiveness of vaccination. *Meditsinskaya virusologiya. Transactions of the Chumakov institute of poliomyelitis and viral encephalitis*. 2006; 23: 116–25. (in Russian)
33. Kunze U., Böhm G. Tick-borne encephalitis (TBE) and TBE-vaccination in Austria: Update 2014. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2015; 165(13–14): 290–5. (in German)
34. Pogodina V.V., Romanenko V.V., Karan L.S., Esiyunina M.S., Kilyachina A.S., Kolyasnikova N.M. et al. The structure of tick-borne encephalitis virus populations in the Sverdlovsk region at present and questions vaccinal prevention. *Meditsinskaya virusologiya. Transactions of the*

- Chumakov institute of poliomyelitis and viral encephalitis.* 2006; 23: 110–5. (in Russian)
18. Domnich A., Panatto D., Arbuzova E.K., Signori A., Avio U., Gasparini R. et al. Immunogenicity against Far Eastern and Siberian subtypes of tick-borne encephalitis (TBE) virus elicited by the currently available vaccines based on the European subtype: systematic review and meta-analysis. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2015; 10(10): 2819–33.
 19. Pripuzova N.S., Gmyl L.V., Romanova L.Iu., Tereshkina N.V., Rogova Y.V., Terekhina L.L. et al. Exploring of primate models of tick-borne flavivirus infection for evaluation of vaccines and drugs efficacy. *PLoS One.* 2013; 8(4): e61094.
 20. Topchiy M.K., Korniyushenko N.P. *Guide to Practical Training in Virology [Rukovodstvo k prakticheskim zanyatiyam po virusologii]*. Kiev: Izdatel'stvo Kievskogo Universiteta; 1967. (in Russian)
 21. Fritz R., Orlinger K., Hofmeister Y., Janeckia K., Traweger A., Perez-Burgos L. et al. Quantitative comparison of the cross-protection induced by tick-borne encephalitis virus vaccines based on European and Far Eastern virus subtypes. *Vaccine.* 2012; 30(6): 1165–9.
 22. Holzmann H., Vorobyova M.S., Ladyzhenskaya I.P., Ferenczi E., Kundi M., Kunz C. et al. Molecular epidemiology of tick-borne encephalitis virus: cross-protection between European and Far Eastern subtypes. *Vaccine.* 1992; 10(5): 345–9.
 23. Vorob'eva M.S., Rasshchepkina M.N. The relationship of the antigenic characteristics of the tick-borne encephalitis virus to the level of the protective activity of inactivated cultured vaccines. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 1992; (11–12): 35–7. (in Russian)
 24. Vorob'eva M.S., Rasshchepkina M.N., Ladyzhenskaya I.P., Gorbunov M.A., Pavlova L.I., Bektimirov T.A. Comparative study of inactivated cultured vaccines against tick-borne encephalitis manufactured in Russia and in Austria by the «Immun» firm. *Voprosy virusologii.* 1996; 41(5): 221–4. (in Russian)
 25. Morozova O.V., Bakhvalova V.N., Potapova O.F., Grishechkin A.E., Isaeva E.I., Aldarov K.V. et al. Evaluation of immune response and protective effect of four vaccines against the tick-borne encephalitis virus. *Vaccine.* 2014; 32(25): 3101–6.
 26. Chiba N., Osada M., Komoro K., Mizutani T., Kariwa H., Takashima I. Protection against tick-borne encephalitis virus isolated in Japan by active and passive immunization. *Vaccine.* 1999; 17(11–12): 1532–9.
 27. Orlinger K.K., Hofmeister Y., Fritz R., Holzer G.W., Falkner F.G., Unger B. et al. A tick-borne encephalitis virus vaccine based on the European prototype strain induces broadly reactive cross-neutralizing antibodies in humans. *J. Infect. Dis.* 2011; 203(11): 1556–64.
 28. Leonova G.N., Pavlenko E.V. Characterization of neutralizing antibodies to Far-Eastern of tick-borne encephalitis virus subtype and the antibody avidity for four tick-borne encephalitis vaccines in human. *Vaccine.* 2009; 27(21): 2899–904.
 29. Leonova G.N., Pavlenko E.V. Functional activity of specific antibodies in patients vaccinated against tick-borne encephalitis in relation to different virus strains. *Voprosy virusologii.* 2010; 55(3): 33–7. (in Russian)

Поступила 09.11.15
Принята в печать 19.11.15

© КРЫЛОВА Н.В., ЛЕОНОВА Г.Н., 2016

УДК 615.281.8.03:616.831-002-022:578.833.26].076.9

Крылова Н.В., Леонова Г.Н.

ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ С РАЗЛИЧНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ КЛЕЩЕВОМ ЭНЦЕФАЛИТЕ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова», 690087, г. Владивосток

Одним из возможных подходов к эффективному, патогенетически обоснованному лечению пациентов с клещевым энцефалитом (КЭ) является включение в комплексную терапию иммуотропных препаратов, выделенных из природных объектов. Проведено сравнительное изучение противовирусной активности тинростима (иммуноактивного пептида из оптических ганглиев кальмара *Berryteuthis magister*) и некоторых официальных препаратов, применяемых для профилактики и лечения КЭ (рибавирин, реферон-ЕС, циклоферон, йодантипирин, иммуноглобулин против КЭ) при экспериментальном КЭ. Все тестируемые препараты достоверно подавляли размножение высоковирулентного штамма вируса КЭ в чувствительной культуре клеток почки эмбриона свиньи: рибавирин и иммуноглобулин против КЭ ингибировали репродукцию вируса полностью – на 100%, циклоферон – на 75%, тинростим, реферон-ЕС и йодантипирин – на 50–60%. На модели острого летального КЭ у мышей оценивали терапевтическую эффективность препаратов. Применение циклоферона и иммуноглобулина против КЭ предотвращало смертность 35–45% инфицированных животных, тинростима – 25%, рибавирин, реферон-ЕС и йодантипирин – 5–10% животных. Комбинация иммуноактивного пептида тинростима с официальными препаратами (рибавирином, циклофероном) была более эффективна, чем применение отдельных препаратов, что свидетельствует о перспективности использования такой терапии при КЭ.

Ключевые слова: *противовирусная активность; иммуноактивный пептид; вирус клещевого энцефалита.*

Для цитирования: Крылова Н.В., Леонова Г.Н. Противовирусная активность препаратов с различным механизмом действия при экспериментальном клещевом энцефалите. *Вопросы вирусологии.* 2016; 61(3): 139-144.

DOI: 10.18821/0507-4088-2016-61-3- 139-144

Krylova N.V., Leonova G.N.

ANTIVIRAL ACTIVITY OF VARIOUS DRUGS WITH DIFFERENT MECHANISMS OF ACTION IN PATIENTS WITH EXPERIMENTAL TICK-BORNE ENCEPHALITIS

Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Vladivostok, 690087, Russian Federation

A possible approach to effective, pathogenetically valid treatment of patients with the tick-borne encephalitis (TBE) is a complex therapy with the immunotropic preparations isolated from natural objects. This work is devoted to the comparative study of the antiviral activity of the tinrostim (immunoactive peptide from the optical ganglia of the squid *Berrytiuthis magister*) and some official drugs used for prevention and treatment of the TBE

Для корреспонденции: Крылова Наталья Владимировна, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории flavivirusных инфекций ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова», 690087, г. Владивосток, E-mail: krylovanatalya@gmail.com