

# Влияние реактогенности вакцин против клещевого энцефалита на иммунный ответ у вакцинированных людей

*Леонова Г.Н., Крылова Н.В., Павленко Е.В., Майстровская О.С.*

## Influence of the reactogenicity of the tick-borne encephalitis vaccines on the immune response in vaccinated people

*Leonova G.N., Krylova N.V., Pavlenko Ye.V., Maystrovskaya O.S.*

*НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН, г. Владивосток*

© Леонова Г.Н., Крылова Н.В., Павленко Е.В., Майстровская О.С.

В настоящем обзоре показана связь реактогенности вакцин против клещевого энцефалита не только с повышенным содержанием чужеродных белков, но и с содержанием специфического антигена вируса клещевого энцефалита. На примере немецкой вакцины «Энцепур взрослый», не содержащей полижелатина и человеческого альбумина, слабо выраженные поствакцинальные реакции рассматриваются как положительный факт, существенно влияющий на активность специфического иммунного ответа.

**Ключевые слова:** вакцины против клещевого энцефалита, реактогенность, иммунный ответ.

In present review the connection of the reactogenicity of tick-borne encephalitis (TBE) vaccines not only with high content of the alien proteins, but also with content of the specific antigen for TBE virus was shown. By the example of vaccine «Encepur Adult» (Germany), containing neither polygeline and human serum albumin, feebly marked postvaccinal reactions was considered as positive fact, essentially influencing on the activity of the specific immune response.

**Key words:** tick-borne encephalitis vaccines, reactogenicity, immune response.

УДК 616.988.25–002.954.2:612.017.1

История создания вакцины против клещевого энцефалита (КЭ) — нейроинфекции, передаваемой через укус клеща, — началась практически с открытия возбудителя в 1937 г. Уже в 1938 г. под руководством Е.Н. Левкович была создана первая мозговая инактивированная формалином вакцина на основе штамма «Софьин» вируса КЭ. Попытки по изучению эффективности этой вакцины были проведены в 1939 г. на территории Оборского лесопромышленного хозяйства (Хабаровский край) [16]. Несмотря на очевидную эпидемиологическую эффективность, вакцина вызывала неблагоприятные побочные действия у привитых лиц.

### Характеристики современных вакцин против клещевого энцефалита

Разработка в 1960-х гг. вакцины против КЭ с применением культуры клеток куриных эмбрионов для репродукции вируса явилась значительным шагом к улучшению качества вакцинного препарата. Примене-

ние современных методов концентрации и очистки вируса КЭ позволило создать технологию получения цельновиральной концентрированной очищенной вакцины.

В Российской Федерации для профилактики КЭ используют пять концентрированных очищенных вакцинных препаратов (сухую вакцину Института полиомиелита и вирусных энцефалитов (ИПВЭ) им. М.П. Чумакова РАМН (г. Москва) и жидкие вакцины: «Энцевир» ФГУП НПО «Микроген» (г. Томск), «ФСМЕ-Иммун-Инжект» (Австрия), «Энцепур взрослый», «Энцепур детский» (Германия)) с одинаковой технологией репродукции вируса КЭ в культуре клеток куриного эмбриона и с последующей инактивацией вируса с помощью формальдегида. Очистка и концентрация вируса производится методом градиентного ультрацентрифугирования или методом хроматографии с гельфильтрацией на макропористом стекле. В качестве адьюванта во всех вакцинах применяют гидроокись алюминия. Несмотря на схожесть технологии производства, каждая из

вакцин имеет свои особенности. Так, в австрийской и в российских вакцинах для сохранения активности препарата применяют человеческий сывороточный альбумин, который, по мнению E. Marth и B. Kleihapl [22], не только стабилизирует вирусный антиген, но и смягчает действие на иммунную систему других компонентов вакцины, в первую очередь, гидроокиси алюминия. Немецкая вакцина против КЭ не содержит дополнительных стабилизаторов (полижелатин и альбумина).

В характеристике вакцин важным моментом является степень очистки от чужеродных белков, которые являются основными факторами их реактогенности. Белковые компоненты вакцины могут состоять из гетерологического белка куриного эмбриона, гомологического сывороточного альбумина и специфического белка — антигена вируса КЭ. Требования к вакцинным препаратам по очистке их от белковых включений постоянно повышаются. Так, Л.И. Павлова с соавт. в 1999 г. [15] указывала, что после проведения исследований по дополнительной очистке отечественных вакцин от балластных белков созданы вакцинные препараты, в которых содержание белков не превышает 60 мкг/мл. В инструкции по применению вакцины КЭ культуральной очищенной концентрированной инактивированной сухой (для детей и взрослых), указано, что в одной дозе (0,5 мл) вакцинного препарата содержится не более 30 мкг белка. В инструкции по применению вакцины «ФСМЕ-Иммун-Инжект» этот показатель пропущен. В то же время в инструкции по применению вакцины «Энцевири» указано, что в одной дозе (0,5 мл) вакцины содержится белок куриного эмбриона — не более 0,5 мкг, альбумин человека донорский — не более 250 мкг. Немецкая вакцина «Энце-пур», технология которой улучшена в 1998—2001 гг. в соответствии с европейскими стандартами качества

вакцинных препаратов [19, 24, 25], как указано в инструкции по применению, не содержит стабилизаторов белковой природы. Это, на наш взгляд, предопределяет более благоприятное течение поствакцинального периода у привитых лиц.

Другой не менее важной особенностью характеристики вакцин является количественное содержание антигена вируса КЭ. Так, по данным М.С. Воробьевой [4], вакцина «ФСМЕ-Иммун-Инжект» содержит от 2,0 до 3,5 мкг в дозе, вакцина ИПВЭ РАМН — 0,9—1,5 мкг в дозе. К сожалению, в наставлениях к российским вакцинам содержание специфического белка не указывается. Создатели немецкой вакцины «Энце-пур» придают большое значение концентрации специфического антигена вируса КЭ, которая соблюдается строго в виде определенной дозы: для вакцины «Энце-пур взрослый» — 1,5 мкг, а для вакцины «Энце-пур детский» — 0,75 мкг.

### Поствакцинальные реакции у лиц, привитых вакцинами против клещевого энцефалита

Учитывая характеристики вакцинных препаратов, встает вопрос о возможности поствакцинальных реакций или осложнений после их применения.

Анализируя данные литературы и собственные наблюдения по реактогенности вакцин, применяемых в настоящее время, можно полагать, что все вакцины, получившие в той или иной мере очистку от гетерологического белка, вызывают кратковременные нетяжелые нарушения здоровья, не оставляющие стойких последствий. Эти нарушения, скорее всего, можно трактовать как поствакцинальные реакции.

В таблице представлены результаты наблюдений разных авторов [2, 7] по характеру поствакцинальных реакций, вызываемых различными вакцинами.

Реактогенность вакцин против КЭ после первой и второй вакцинации, %

Симптом	Сухая концентрированная ИПВЭ (Москва) [2]		Концентрированная «Энце-вир» (НПО «Вирион») [2]		Концентрированная «Энце-пур» (Германия) [7]		Концентрированная «ФСМЕ-Иммун-Инжект» (Австрия) (О.В. Стронин (отчет, 2000))	
	После первой вакцинации	После второй вакцинации	После первой вакцинации	После второй вакцинации	После первой вакцинации	После второй вакцинации	После первой вакцинации	После второй вакцинации
Температурная реакция	16,5	4,0	15,5	3,1	1,4	0	11,8	4,2
Недомогание	15,6	8,0	10,5	5,1	4,1	2,7	10,7	2,1
Головная боль	12,1	2,0	11,0	1,1	0	0	2,0—5,7	2,1
Ломота в суставах	2,5	0	1,0	0	0	0	1,3	—
Мышечная болезнен-	74,9	40,4	80,0	35,7	6,1	1,4	4,8—9,8	58,3

ность			
Гиперемия и припухлость	18,5	14,0	26,5

Из таблицы видно, что все вакцины в той или иной мере реактогенны. Эти показатели могут незначительно варьировать в зависимости от серии, условий хранения и транспортировки препарата, а также в некоторой степени от субъективной оценки испытателя. Так, А.Г. Осиповым с соавт. [14] были отмечены общие и местные реакции всего лишь в 1,6% случаев среди 34 тыс. лиц, вакцинированных «ФСМЕ-Иммун Инжект» в ООО «АСКО-Мед-Плюс». Это вызывает сомнение в достоверности данных по столь низкой реактогенности австрийской вакцины. Н.В. Медуницын [10] считает, что любая вакцина, вводимая человеку, обладает определенной степенью реактогенности. По мнению Т.А. Бектемирова [1], реакции на введение вакцин обусловлены антигенами и некоторыми другими компонентами, определяющими иммунный ответ, являются неизбежными и встречаются часто.

### Зависимость иммунного ответа от реактивности организма на введение вакцины «Энцекур взрослый»

Представляет интерес на примере вакцины «Энцекур взрослый», свободной от чужеродных белковых включений, показать связь поствакцинальных реакций с ее иммуногенными свойствами. Несмотря на то, что данная вакцина имеет самую высокую степень очистки, клинические проявления ее реактогенности выявлены в 32,4% случаев. Судя по данным, описанным в таблице, клинические проявления реакции организма на побочные действия данной вакцины были невыраженными, частота их снижалась после второй вакцинации. После третьей прививки жалоб не было.

Какова причина даже незначительных реакций на введение препарата? Как было показано ранее [8], в процессе проведения трехкратной вакцинации в группе лиц с реактогенностью, иммуноглобулин G (IgG) в ИФА выявляли в первой пробе (до вакцинации) в  $(23,4 \pm 6,1)\%$ , во второй (после первой прививки) — в  $(63,8 \pm 7,0)\%$ , в третьей (после второй прививки) — в  $(95,3 \pm 3,4)\%$ , в четвертой (перед третьей прививкой) — в  $(74,3 \pm 7,3)\%$  и в пятой (спустя 1 мес после третьей прививки) — в 100%. В группе лиц без реактогенности соответственно  $(17,3 \pm 3,8)\%$ ,  $(62,9 \pm 4,8)$ ,  $(89,9 \pm 3,1)$ ,  $(57,1 \pm 5,6)$ ,  $(94,4 \pm 2,7)\%$ . И хотя уровень

7,0	14,2	4,7	—	—
-----	------	-----	---	---

IgG во всех пробах был выше в группе с реактогенностью, чем в группе без реактогенности, их разница недостоверна ( $p > 0,05$ ).

Для уточнения полученной информации в исследование была включена реакция нейтрализации (РН), которая проведена с региональным штаммом «Р-73» вируса КЭ, выделенным из мозга умершего больного очаговой формой этой инфекции в Приморском крае. Для более объективной оценки иммуногенности вакцины последующий анализ проведен только для вакцинированных лиц серонегативной группы, которые в первом образце крови не имели антител класса IgG (102 человека). В реакции нейтрализации в пятом образце крови (1 мес спустя после третьей прививки) процент доли лиц с реактогенностью (100%) и без нее  $(95,2 \pm 2,7)\%$  также не различался ( $p > 0,05$ ).

В то же время напряженность иммунного ответа (среднее геометрическое титров антител — СГТА) в этих группах была разной. В группе лиц без реактогенности 1 мес спустя после второй вакцинации СГТА составило 1:74, 1 год спустя после второй вакцинации — 1:42 и 1 мес спустя после третьей прививки — 1:97. У лиц с реактогенностью СГТА было выше: 1:79, 1:49 и 1:182 соответственно. Особенно существенное различие продемонстрировали последние, пятые, образцы крови. В группе без реактогенности СГТА было значительно ниже (1:97), чем с реактогенностью — 1:182.

Подобные результаты получены при вакцинации 21 человека по ускоренной схеме. После третьей прививки у лиц с реакцией на введение вакцины СГТА в реакции нейтрализации составило 1:147, а без реактогенности — 1:56.

Современные вакцины наряду с протективной активностью против конкретного патогена обладают выраженным иммунокорректирующим и (или) иммуномодулирующим эффектом [12]. Однако специфическая реакция на введение вакцины у людей бывает разной. В ранее опубликованной работе [7] в зависимости от напряженности иммунного ответа все вакцинированные лица были разбиты на три группы: I группа — с высоким уровнем защищенности, титр вируснейтрализующих антител был более 1:160, II — со средним уровнем (титр 1:40—1:80), III группа — с низким уровнем защищенности, титр менее 1:20.

Известно, что эффективность вакцинации зависит, с одной стороны, от качества и свойств самой вакцины, а с другой — от состояния иммунной системы вакцинированного. В сравнительном аспекте было изучено общее состояние иммунной системы привитых людей и специфического иммунного ответа. Такое изучение проведено одновременно в период спустя 1 мес после третьей прививки, когда у людей уже сформировался стойкий специфический антительный ответ. Состояние резервных функций иммунной системы в этот период определено у 49 привитых лиц. Из них 26 человек вошли в I группу (с высокой степенью иммунологической защиты), 11 человек — во II (со средней степенью защиты) и 12 человек — в III группу вакцинированных лиц (с низкой степенью защиты).

При этом вакцинированные люди, имеющие разный уровень специфической защиты, отличались по возрасту. Так, в I группе средний возраст обследованных лиц составил  $(36,5 \pm 3,2)$  года, во II группе —  $(47,4 \pm 4,5)$  года, а в III группе —  $(50,3 \pm 4,1)$  года. Следовательно, люди, имеющие низкую степень специфической защиты, оказались достоверно ( $p < 0,05$ ) старше тех, кто имел высокую степень защиты. Кроме того, среди вакцинированных людей I группы оказалось 50% лиц с реакцией, во II группе таких было 9,1%, а в III группе были люди без реакций на введение вакцины. В указанных группах показатели СГТА вируснейтрализующих антител к штамму «P-73» вируса КЭ значительно различались: в I группе — 1:256; во II группе — 1:80; в III группе — 1:11.

Как было выявлено [8], большинство показателей иммунного статуса обследованных лиц с различной интенсивностью специфического иммунного ответа после третьей прививки находились в пределах установленной нормы. Исключение составили следующие показатели: выше нормы было содержание  $CD20^+$ -лимфоцитов (В-лимфоциты),  $CD25^+$ -лимфоцитов (Т-активированные лимфоциты). Также у лиц I группы был повышен уровень общего сывороточного IgG. Содержание общих IgM находилось в пределах нормы, но в I группе оно было достоверно выше, чем в III группе. Считают, что к 45-му дню вакцинного процесса все показатели клеточного состава периферической крови возвращаются к исходным значениям [6]. Несмотря

на то, что иммунный статус изучали одновременно с серологическими показателями спустя 30 дней после

третьей прививки, полученные результаты, скорее всего, свидетельствовали об еще незавершенной иммунологической перестройке организма на введение вакцины.

И хотя другие параметры иммунного статуса были в пределах установленной нормы, показатели между группами все же различались. Так, в группе вакцинированных лиц с высоким уровнем защищенности (I группа) по сравнению с вакцинированными людьми, имеющими низкий уровень (III группа), было достоверно повышено относительное количество лимфоцитов ( $(37,6 \pm 1,5)\%$  и  $(28,5 \pm 2,4)\%$  соответственно). Исследования субпопуляционного состава лимфоцитов у вакцинированных лиц с разными уровнями специфического иммунного ответа свидетельствуют о том, что показатели Т-клеточного звена иммунитета у них достоверно отличаются ( $p < 0,05$ ). Так, в I группе уровни  $CD3^+$  и  $CD4^+$  Т-лимфоцитов ( $(62,12 \pm 2,52)\%$  и  $(38,38 \pm 2,12)\%$ ) достоверно выше аналогичных показателей в III группе ( $(53,25 \pm 2,89)\%$  и  $(29,17 \pm 3,02)\%$  соответственно). У вакцинированных лиц всех трех групп не наблюдалось разницы в содержании  $CD8^+$  (Т-супрессоров) и натуральных киллеров, экспрессирующих CD16-рецептор. Иммунорегуляторный индекс (ИРИ) в этих группах не имел достоверных различий, но отмечалась тенденция к его снижению: в I группе —  $1,56 \pm 0,14$ , во II —  $1,43 \pm 0,20$  и в III группе —  $1,25 \pm 0,16$ .

Исследование содержания в крови вакцинированных людей наивных клеток памяти ( $CD45RA^+$ -лимфоцитов) показало, что в I группе лиц (более молодого возраста) их достоверно больше, чем в III ( $(49,29 \pm 2,06)\%$  и  $(39,42 \pm 1,73)\%$  соответственно). Содержание общих иммуноглобулинов А, М, G в сыворотках крови вакцинированных лиц III группы было ниже, чем у лиц I группы, а количество циркулирующих иммунных комплексов во всех трех группах достоверно не различалось.

Таким образом, проведенные исследования позволили установить, что у всех обследованных вакцинированных людей с разным характером специфического иммунного ответа было повышено (по сравнению с установленными нормами) содержание  $CD20^+$  (В-лимфоциты) и  $CD25^+$  (Т-активированные лимфоциты). Несмотря на то, что остальные показатели иммунного статуса у вакцинированных лиц были в пределах нормы, выявлено различие в иммунологической реактив-

ности лиц, имеющих высокий и низкий уровни специфического ответа. В I группе было достоверно выше, чем в третьей, относительное содержание лимфоцитов и их субпопуляций ( $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD45RA^+$ ), а также ФП, ФЧ, IgG и IgM.

В литературе дискутируется вопрос о возможной корреляции между клеточным, гуморальным и вирус-специфическим иммунными ответами. Имеются данные, свидетельствующие о том, что у лиц молодого возраста, привитых гриппозными вакцинами, повышение показателей клеточного иммунитета наблюдалось только в том случае, если развивался полноценный антительный иммунный ответ [13, 20]. В то же время у взрослых лиц, привитых против гриппа, не отмечено какой-либо связи между изменением уровня клеточного иммунитета и продукцией вирусспецифических антител [13, 23].

Нами установлено, что люди молодого возраста с высокой частотой реактогенности и высоким уровнем продукции специфических антител к вирусу КЭ имеют более высокие показатели клеточного и гуморального иммунитета, чем люди старшей возрастной группы. Возможно, это связано с тем, что у обследованных молодых людей выявлены более высокие показатели наивных клеток памяти ( $CD45RA^+$ -лимфоцитов), чем у людей старшего возраста. Так, с возрастом наблюдается явное изменение пропорции наивных клеток и клеток памяти в сторону накопления Т-клеток памяти [9]. При этом организм становится иммунным ко многим антигенам, но увеличение количества клеток памяти происходит за счет уменьшения пула наивных лимфоцитов.

Кроме того, по данным С.Н. Буковской с соавт. [3], более активную реакцию иммунокомпетентных клеток в виде стимуляции как Т-, так и В-звена иммунной системы привитых обнаруживали при применении концентрированной вакцины против КЭ по сравнению с неконцентрированной, содержащей низкую дозу специфического антигена.

## Заключение

Несмотря на то, что вакцина «Энцепур взрослый» практически лишена стабилизаторов белкового происхождения, у части лиц все же была зарегистрирована реакция на чужеродный белок. Полученные результаты оценки иммунного ответа у этих лиц, скорее все-

го, свидетельствовали о том, что реакция на введение препарата носит специфический характер, т.е. в качестве чужеродного белка выступает антиген вируса КЭ. Для выявления различий в указанных группах недостаточно анализа только частоты встречаемости специфических антител как в реакции ИФА, так и в РН. Разницу показателей, как было продемонстрировано выше, лучше всего можно выявить при изучении напряженности иммунного ответа (СГТА) в реакции нейтрализации. Наиболее существенное различие продемонстрировали последние образцы крови (1 мес спустя после третьей прививки) при стандартной схеме вакцинации. В группе без реакций СГТА было значительно ниже (1:97), чем с реакциями — 1:182. Подобные результаты получены и при ускоренной схеме вакцинации.

Ранее С.Н. Буковской с соавт. [3] на заключительном этапе иммунизации (через 6 мес от начала прививок) было выявлено четко выраженное влияние вакцинации на иммунокомпетентные клетки привитых против КЭ. Это положение нашло подтверждение в настоящих исследованиях, которые свидетельствовали об активной реакции иммунной системы спустя 1 мес после третьей прививки.

Результаты экспериментального наблюдения, проведенного *ex vivo* E. Marth и B. Kleihappl [22], направлены на объяснение необходимости в вакцинном препарате стабилизатора — человеческого альбумина, способного уменьшить риск повышения температуры у детей в первые сутки после прививки. Вероятно, трактовку авторских позиций можно принять. Сниженные показатели TNF $\alpha$  под воздействием вакцинных препаратов с альбумином по сравнению с вакциной «Ticovac» без альбумина, возможно, действительно более благоприятно воздействуют на центр гипоталамуса, отвечающего за регуляцию температуры тела. Однако авторы односторонне подходят к проблеме поствакцинальных реакций. Они не учитывают основной функции этого цитокина, который появляется при воздействии антигенной стимуляции и является ключевым регулятором интенсивности иммунного ответа [21].

При обсуждении качества вакцины больше всего обращают внимание на примеси белкового происхождения, которые дают недопустимые побочные реакции. В литературе не часто встречаются работы, где бы обсуждали реактогенность при вакцинации как положи-

тельный факт. Выявленную закономерность получения более высоких показателей иммунного ответа в группе лиц с реакциями на введение вакцины, на взгляд авторов настоящей статьи, можно расценивать как положительный факт при вакцинопрофилактике КЭ. Так, обсуждение немецкими исследователями [19] данных о снижении доли детей с явлениями лихорадки в группе вакцинированных половинной дозой убитого антигена вируса КЭ вакцины «Энцекур» по сравнению с полной дозой, скорее всего, можно объяснить реакцией организма на сам антиген. При этом авторы полагают, что стерильный фильтрованный инактивированный антиген вируса КЭ способен индуцировать лихорадку. На такой факт у детей обращают внимание E. Marth и V. Kleihapfl [22]. В данных наблюдениях реакция на введение вакцины лицам в возрасте от 18 до 68 лет выявлена в 32,4% случаев. Видимо, трудно получить высокоиммуногенный препарат без реакции на специфический белок вакцины. Так, например, хорошо известно, что «цельные» вирусные препараты гриппозной вакцины высокоиммуногенны, но более реактогенны.

Проведенные работы по улучшению качества вакцины «Энцекур взрослый» и «Энцекур детский» (удаление полижелатина и стабилизатора — человеческого альбумина) убеждают нас в том, что дозозависимая реактогенность вакцины указывает на специфический характер этой реакции. Полученные результаты подтверждают данные других исследователей [18, 24] о том, что подобранная доза (1,5 мкг) специфического антигена вакцины против КЭ «Энцекур взрослый» оптимальна. Вакцина способна вызывать длительный, высокоспецифический иммунный ответ на фоне низкой реактогенности макроорганизма на ее введение.

Таким образом, настоящий анализ данных литературы и собственных исследований доказывает, что все вакцины против КЭ в той или иной мере обладают способностью вызывать поствакцинальные реакции у привитых лиц. Причем у детей и лиц молодого возраста эти реакции более выражены. Показано выраженное действие специфического антигена вируса КЭ на иммунологическую память у лиц с реакциями на вакцинный препарат, что в большей степени указывает на индивидуальные особенности иммунной системы макроорганизма [11]. Производители российских вакцин продолжают решать задачи по улучшению

качества вакцины КЭ путем замены человеческого альбумина на другой стабилизатор, исключения гидроксида алюминия и т.д. [5]. И все же поствакцинальные реакции у привитых лиц полностью исключить нельзя, так как они, как было показано в исследовании, определяются также реакцией на чужеродный белок — антиген вируса КЭ, который всегда будет присутствовать в любых вакцинах.

#### Литература

1. Бектемиров Т.А. Побочное действие вакцин // Вакцинация. 2000. № 2 (8). <http://medi.ru>.
2. Билалова Г.П. Вакцина клещевого энцефалита «Энцекур»: Иммунобиологические и клинические испытания: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 2003. 25 с.
3. Буковская С.Н., Воробьева М.С., Карпович Л.Г., Шаламберидзе Т.Д. Изучение некоторых количественных показателей иммунного статуса людей, привитых различными вакцинами против клещевого энцефалита // Вопр. вирусологии. 1983. № 4. С. 100—103.
4. Воробьева М.С. Современное состояние вакцинопрофилактики клещевого энцефалита // Клещевой энцефалит. Владивосток, 2002. С. 166—169.
5. Воронич М.Ф., Ханчаев Ю.Х., Прилукова Н.С. и др. Российская инактивированная сухая вакцина против клещевого энцефалита // Биопрепараты. 2004. № 2 (14). С. 17—20.
6. Костинов М.П. Ревматические заболевания // Вакцинопрофилактика при нарушении здоровья. М., 2001. С. 165—173.
7. Леонова Г.Н., Мизеров К.С., Крылова Н.В. и др. Клинико-иммунологическая эффективность вакцины «Энцекур» при вакцинации против клещевого энцефалита жителей Приморского края // Биопрепараты. 2004. № 2(14). С. 24—28.
8. Леонова Г.Н., Крылова Н.В., Павленко Е.В., Майстровская О.С. Реактогенность вакцины против клещевого энцефалита «Энцекур взрослый» и иммунный ответ на ее введение // Мед. иммунология. 2005. Т. 7. № 4. С. 391—396.
9. Мазуров Д.В., Мастернак Ю.А., Пинегин Б.В. Возрастные изменения Т-лимфоцитов человека, несущих маркеры CD45RO и HLA-DR // Иммунология. 2002. № 5. С. 268—271.
10. Медуницын Н.В. Побочное действие вакцин // Биопрепараты. 2001. № 3. С. 10—12.
11. Медуницын Н.В. Где находится иммунологическая память? Роль антигена в поддержании иммунологической памяти // Иммунология. 2001. № 6. С. 19—24.
12. Михайленко А.А., Базанов Г.А., Покровский В.И., Коненков В.И. Профилактическая иммунология. М., 2004. 447 с.
13. Найхин А.Н., Рекстин А.Р., Кац Дж. и др. Пролиферативная активность лимфоцитов лиц пожилого возраста *in vitro* при раздельной и сочетанной иммунизации живой и инактивированной гриппозными вакцинами // Вопр. вирусологии. 2000. № 2. С. 41—45.
14. Осипов А.Г., Софьянов К.Н., Веряскин В.В. и др. Опыт использования вакцины «ФСМЕ-Иммун-Инъект» (Ав-

- стрия) для профилактики клещевого энцефалита в условиях Западно-Сибирского региона // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2004. № 5 (18). С. 41—43.
15. Павлова Л.И., Горбунов М.А., Воробьева М.С. и др. Изучение культуральной концентрированной инактивированной вакцины против клещевого энцефалита при иммунизации детей и подростков // Журн. микробиологии. 1999. № 6. С. 50—53.
  16. Погодина В.В. Воспоминания о Елизавете Николаевне Левкович. М., 2001. 201 с.
  17. Таточенко В.К. Неблагоприятные события после вакцинации // Вакцинация. 2000. № 4 (10). <http://medi.ru>.
  18. Beran J., Dauda P., Gniel D., Zent O. Long-term immunity after vaccination against tick-borne encephalitis with Encepur using rapid vaccination schedule // J. Med. Microbiol. Suppl. 2004. V. 293. № 37. P. 130—133.
  19. Eder G., Kollaritsch H. Antigenic dependent adverse reactions and seroconversion of a tick-borne encephalitis vaccine children // Vaccine. 2003. № 21. P. 3575—3583.
  20. Gorse G.J., Belshe R.B. Enhanced lymphoproliferation to influenza A virus following vaccination of older, chronically ill adults with live attenuated viruses // Scand. J. infect. Dis. 1991. V. 23. P. 7—17.
  21. Herbein G., O'brein W.A. Tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  and TNF receptors in viral pathogenesis // Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. 2000. V. 223. P. 241—257.
  22. Marth E., Kleinhapl B. Albumin is a necessary stabilizer of TBE-vaccine to avoid fever in children after vaccination // Vaccine. 2002. № 20. P. 532—537.
  23. Schwab R., Russo C., Weksler M.E. Loss of MHC-restricted T-cell recognition of influenza antigens in aging // Aging Immunol. Infect. Dis. 1990. V. 2. P. 111—116.
  24. Zent O., Beran J., Jilg W. et al. Clinical evaluation of a polyglycine-free encephalitis vaccine for adolescents and adults // Vaccine. 2003. № 21. P. 738—746.
  25. Zent O., Banzhoff A., Hilbert A.K. et al. Safety, immunogenicity and tolerability of a new pediatric tick-borne encephalitis (TBE) vaccine, free of protein-derived stabilizer // Vaccine 2003. № 21. P. 3584—3592.

Поступила в редакцию 06.01.2006 г.