

# КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ВАКЦИНАЦИИ И УРОВНИ ВИРУСНЕЙТРАЛИЗУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ У ЛИЦ, РЕВАКЦИНИРОВАННЫХ ПРОТИВ НАТУРАЛЬНОЙ ОСПЫ

О.С. Ермилова<sup>1</sup>, З.И. Гинько<sup>2</sup>, В.А. Белявская<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, п. Кольцово, Новосибирская область, Россия

<sup>2</sup> МСЧ № 163 ФМБА, п. Кольцово, Новосибирская область, Россия

**Резюме.** Ликвидация заболеваемости натуральной оспой была достигнута за счет массовой вакцинации населения, которая затем была прекращена в связи с опасностью развития серьезных осложнений. Возрождение исследовательского интереса к осповакцине обусловлено возникшей угрозой применения вируса натуральной оспы в качестве оружия биотерроризма и возросшей частотой заражения ортопоксвирусными инфекциями на фоне неуклонного снижения популяционного иммунитета. Вирус осповакцины также используется в качестве вектора для создания рекомбинантных вакцин. Понимание механизмов формирования иммунного ответа и возможность его прогнозирования позволит избежать возможных осложнений и излишней иммунизации. Цель данной работы — выявление связи между уровнем гуморального иммунитета, клиническими показателями вакцинального периода и поло-возрастными характеристиками у лиц, ревакцинированных вирусом осповакцины. Были исследованы клинические данные вакцинального периода 135 человек, вакцинированных повторно от 2 до 10 раз. Поствакцинальные реакции легкой степени тяжести наблюдались у 95% обследованных, средней тяжести — у 5%. У 127 человек последовательно сформировались вакцинальные элементы (94,1%), у 22,2% были зафиксированы местные и общие осложнения. Для средней степени тяжести характерны большие размеры гиперемии ( $p = 0,04$ ), корочки ( $p = 0,01$ ) и большая продолжительность отпадения корочки ( $p = 0,001$ ). Возраст обследованных лиц со средней степенью тяжести поствакцинальных реакций статистически значимо меньше, чем возраст лиц с легкой степенью ( $p = 0,03$ ), при средней степени тяжести выше вероятность развития лимфаденита ( $p < 0,001$ ). У 54 обследованных лиц был определен титр защитных антител (АТ) в реакции нейтрализации на культуре клеток Vero по методу бляшек. У женщин, по сравнению с мужчинами, наблюдалась тенденция к формированию более высокого уровня АТ. Выявлена прямая отрицательная корреляция между титром АТ и размером гиперемии. Подмышечный лимфаденит чаще сопровождается высоким уровнем АТ. Корреляция между наличием и размерами вакцинальных элементов, временем отпадения корочки и титрами АТ не установлена. Возраст и число предшествующих вакцинаций не оказывают значимого влияния на уровень гуморального иммунитета. Вариативность клинической картины и иммунного ответа при применении одной вакцины и единой схемы вакцинации может быть объяснена генетическими различиями индивидов и требует дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** вирус осповакцины, осложнения вакцинации, нейтрализующие антитела, осповакцинация, вакцинальные реакции, ортопоксвирусы.

---

**Адрес для переписки:**

Белявская Валентина Александровна  
630559, Россия, Новосибирская область, п. п. Кольцово,  
ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора.  
Тел.: 8 (383) 336-47-00.  
E-mail: belyavskaya\_va@vector.nsc.ru

**Contacts:**

Valentina A. Belyavskaya  
630559, Russian Federation, Novosibirsk Region, Koltsovo,  
State Scientific Centre of Virology and Biotechnology "Vector".  
Phone: +7 (383) 336-47-00.  
E-mail: belyavskaya\_va@vector.nsc.ru

**Для цитирования:**

Ермилова О.С., Гинько З.И., Белявская В.А. Клинические показатели вакцинации и уровни вируснейтрализующей активности у лиц, ревакцинированных против натуральной оспы // Инфекция и иммунитет. 2021. Т. 11, № 1. С. 123–130. doi: 10.15789/2220-7619-HIV-1337

**Citation:**

Ermilova O.S., Ghinko Z.I., Belyavskaya V.A. Humoral immunity, vaccination period and demographic characteristics of first immunized smallpox vaccine recipients // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2021, vol. 11, no. 1, pp. 123–130. doi: 10.15789/2220-7619-HIV-1337

## HUMORAL IMMUNITY, VACCINATION PERIOD AND DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF FIRST IMMUNIZED SMALLPOX VACCINE RECIPIENTS

Ermilova O.S.<sup>a</sup>, Ghinko Z.I.<sup>b</sup>, Belyavskaya V.A.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> State Scientific Centre of Virology and Biotechnology «Vector» of Rosпотребнадзор, Koltsovo, Russian Federation

<sup>b</sup> Medical and Sanitary Part No.163 of the Federal Medical and Biological Agency, Koltsovo, Russian Federation

**Abstract.** General vaccination of population with vaccinia virus led to the eradication of smallpox, then it was finished because of the danger of adverse events. The recurrence of research interest in smallpox vaccine is due to the research of using the virus as a weapon of bioterrorism and the increased frequency of orthopoxvirus infections whereas the population immunity decline. The vaccinia virus is also used as a vector for creating recombinant vaccines. Understanding the pathway and predicting the immune response it will be able to avoid possible adverse events and excessive immunization. The aim of the study was to assess the correlations between humoral immunity, clinical signs during a vaccination period, sex and age characteristics of adults who had received several doses of vaccinia virus. We studied a vaccination clinical data of 135 subjects revaccinated with a smallpox vaccine from twice to 10 times. A total of 95% and 5% vaccine recipients experienced mild or moderate vaccination period, respectively. Inoculation skin lesions was noted at 127 subjects (94.1%). Among them more than 22% vaccine recipients experienced local or systemic adverse events. Compared to mild group moderate group had larger hyperemia ( $p = 0.04$ ), scab ( $p = 0.01$ ), healing time ( $p = 0.001$ ). The age subjects with a moderate vaccination period is less than mild ( $p = 0.03$ ), the chance of lymphadenopathy development is higher within moderate vaccination period ( $p < 0.001$ ). Vaccinia neutralizing antibody titers were determined for 54 subjects using plaque reduction neutralization tests. There was a noted tendency of higher protective antibody values at women compared with men. Negative correlation between the antibody titers and the hyperemia size was revealed. Frequently axillary adenopathy is associated with higher protective antibody values. Vaccinia neutralizing antibody titers value are not associated with the presence and size of the lesion, the scab falling time, age and the number of previous vaccinations. The clinical variability and the immune response using the same vaccine and the same pattern vaccination would be explained by individual genetic differences that should be further explored.

**Key words:** vaccinia virus, vaccination adverse events, neutralizing antibody, smallpox vaccination, vaccine response, orthopox viruses.

## Введение

Массовая вакцинация населения вирусом осповакцины (ВОВ), инициированная ВОЗ, позволила взять под контроль распространение натуральной оспы (НО), а в 1980 г. объявить о ликвидации этого опасного высококонтагиозного заболевания на планете. Однако интерес исследователей к вакцине на основе ВОВ сохраняется до сих пор. Во-первых, вакцина обладает исключительной эффективностью: даже при единичном введении индуцируется длительный (более 50 лет) защитный иммунитет [16, 18], ВОВ может быть использован в качестве вектора при создании рекомбинантных вакцин против других инфекций, а также препаратов для онколитической и иммунотерапии [20]. Во-вторых, после прекращения вакцинации неуклонное снижение популяционного иммунитета повышает риск вспышек заболеваемости близкородственными ортопоксвирусами, а также НО в случае применения вируса в качестве биологического оружия или высвобождения его из мерзлотных грунтов. Такая эпидемиологическая ситуация привела к формированию в ряде стран групп «первого реагирования» из числа медицинских сотрудников и военнослужащих для ликвидации возможных последствий при массовом инфицировании НО [4, 17].

Необходимость широкого применения ВОВ ставит перед исследователями задачу оценки и сравнения иммуногенности, реактогенности и безопасности существующих вакцин, включая новые поколения. Зарубежные авторы выявляют зависимости между клиническими показателями эффективности вакцинации, уровнем уже существующих в организме антител, вероятностью возникновения осложнений. На показатели иммуногенности могут влиять расовые, гендерные и возрастные различия, которые следует учитывать при оценке эффективности и безопасности вакцинации [12]. Одним из основных факторов, влияющих на эти показатели, считаются генетические различия, обусловленные однонуклеотидным полиморфизмом в составе медиаторов— цитокинов, регулирующих воспалительные процессы в ответ на введение вакцины, и их рецепторов. Данная работа представляет собой один из этапов проведения подобных исследований на российской популяции. Ранее мы описали особенности вакцинального периода у впервые и повторно иммунизированных ВОВ лиц [1]. Цель настоящей работы — выявление взаимосвязи между уровнем гуморального иммунитета, клиническими показателями вакцинального периода и демографическими характеристиками в группах лиц, ревакцинированных ВОВ.

## Материалы и методы

Группа исследуемых включала 135 человек: 87 мужчин и 48 женщин в возрасте от 27 до 69 лет. Данные о течении вакцинального процесса у лиц, привитых против натуральной оспы, были предоставлены МСЧ № 3 ФМБА России. Исследование проводили с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан» (Указ президента РФ от 24.12.93 № 2288), а также согласно протоколу, утвержденному Этическим комитетом ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор».

Вакцинальный период классифицировали по степеням тяжести по уровню гипертермии: легкая (температура тела до 38,0°C), средняя (температура тела от 38,1 до 39,0°C), тяжелая (температура тела более 39,1°C). При каждом контрольном осмотре фиксировались данные о вакцинальных элементах: размерах гиперемии, инфильтрации, пустулы и корочки, а также время отпадения корочки, отмечалось наличие подмышечного лимфаденита и других побочных эффектов.

Нейтрализующую активность антител (АТ) определяли путем титрования методом бляшек в культуре клеток Vero в 24-луночных планшетах [2]. В работе использовали вирус осповакцины (штамм ЛИВП), полученный из Государственной коллекции возбудителей вирусных инфекций и риккетсиозов ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» (п. Кольцово, Новосибирская область), в дозе 30–50 бляшкообразующих единиц (БОЕ на лунку). Перед проведением реакции сыворотку крови инактивировали нагреванием при температуре 56°C в течение 30 мин и готовили серию последовательных 2-кратных разведений до концентрации 1:128 в объеме 0,4 мл. В пробирки с разведениями сывороток вносили 0,4 мл рабочего разведения вируса, и помещали в термостат при температуре 37,0°C на 1 ч для нейтрализации. После инкубирования пробирки извлекали из термостата, в лунки 24-луночного планшета вносили по 0,2 мл из каждой пробирки со смесью сыворотки и вируса. В качестве контроля был использован инкубированный аналогичным образом нативный препарат вируса. Адсорбцию вируса на клеточном монослое проводили при 37,0°C в термостате в течение 30 мин. После чего в каждую лунку добавляли 0,8 мл поддерживающей среды Игла МЕМ с 2% сыворотки плода коровы, помещали в эксикатор и в термостат при температуре 37,0°C на 72 ч, затем подсчитывали количество бляшек в каждой лунке.

За величину бляшконеutralизующего титра (БНТ) антител принимали обратное разведение сыворотки, при котором отмечается

нейтрализация (подавление образования) БОЕ на 50% по сравнению с контролем. Среднегеометрические БНТ антител рассчитывали по методу Спирмена–Кербера с применением логарифмов обратных разведений сыворотки по основанию 2 ( $\log_2$ ), выражали в двоичных логарифмах числа разведений сыворотки ( $\log_2$  разведений). Величины показателей в группах представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  — среднее значение,  $SD$  — стандартное отклонение от среднего при 95%-ном уровне надежности, сравнение показателей проводилось с применением t-критерия Стьюдента с доверительной вероятностью 95% ( $p < 0,05$ ) [3]. Статистическую обработку данных проводили с помощью программ Statistica 7.

## Результаты

Вакцинальный период был оценен по клиническим характеристикам у 135 человек, ревакцинированных ВОВ, соотношение мужчин и женщин составляло 1,81:1. Количество предыдущих вакцинаций варьировалось от 2 до 10. В исследуемой группе вакцинальный период легкой степени тяжести наблюдался у 126 человек, количество предыдущих вакцинаций составило от 2 до 10. Средняя степень тяжести вакцинального периода была у 7 человек с одной ревакцинацией. У 6 из них перерыв между первичной вакцинацией и ревакцинацией составил более 30 лет. У 2 человек не было ни вакцинальных элементов, ни температурной реакции на прививку.

Среди обследованных лиц формирование папулы, везикулы или пустулы наблюдалось у 127 человек (94,1%). У 20 человек не была зафиксирована пустула, были отмечены только папула или везикула (14,8%), у 4 человек на месте инокуляции наблюдались только гиперемия и инфильтрация (3%). На недомогание пожаловались 8 человек (5,9%), зуд в месте вакцинации беспокоил 11 человек (8,1%), болезненность в месте вакцинации была у 4 человек (3%), подмышечный лимфаденит наблюдался у 30 человек (22,2%).

Мы сравнили группы с легкой и средней степенями тяжести по возрастному, половому составу и клиническим показателям вакцинального периода. Были выявлены статистически значимые отличия в диаметре корочки ( $p = 0,01$ ), длительности ее отпадения ( $p = 0,001$ ), размере гиперемии ( $p = 0,04$ ) и возрасте ( $p = 0,03$ ). Подмышечный лимфаденит при средней степени тяжести наблюдается в 4,63 раза чаще, чем при легкой ( $p < 0,001$ ). При средней степени тяжести отмечены большие размеры уплотнения (в 2,05 раза), чем при легком течении вакцинального периода. Результаты представлены в табл. 1.

У 54 ревакцинированных лиц был определен титр нейтрализующих АТ (соотношение мужчин и женщин — 1,84:1). За год до проводимого исследования было вакцинировано 19 человек, за 2 года — 16 человек, за 3 года — 17 человек, за 4 года — 2 человека. Среднее значение титра нейтрализующих АТ среди всех обследованных составило  $6,31 \pm 1,28 \log_2$  БНТ. В группе с легкой степенью вакцинального периода титр составил  $6,28 \pm 1,20 \log_2$  БНТ ( $n = 51$ ), в группе со средней тяжестью —  $6,65 \pm 3,60 \log_2$  БНТ ( $n = 18$ ). С целью обнаружения корреляции между уровнем гуморального иммунитета и выраженностью клинических проявлений мы ранжировали обследуемых по показателям титров и разделили их на 3 группы. Первая группа в количестве 14 человек характеризовалась относительно низкими титрами АТ —  $4,88 \pm 0,4445 \log_2$  БНТ. Во второй группе в количестве 26 человек средний показатель титров АТ составил  $6,20 \pm 0,5434 \log_2$  БНТ. В третьей группе, включавшей 14 человек, были относительно высокие титры АТ —  $7,95 \pm 0,87 \log_2$  БНТ. Для каждой группы были изучены клинические показатели вакцинального периода. Результаты представлены в табл. 2.

Рассматриваемые нами группы не имеют достоверных различий по возрасту. В группе 1 ко-

личество мужчин наибольшее (71,4%), в группе 3 — наименьшее (57,14%). Статистически значимые различия между группами 2 и 3 установлены по числу предыдущих вакцинаций ( $p = 0,02$ ), при этом корреляция между титрами АТ, количеством предыдущих вакцинаций и временем, прошедшим после последней вакцинации, не выявлена. Различия в размерах вакцинальных элементов, времени отпадения корочки, наличии подмышечного лимфаденита, времени после предыдущей вакцинации между группами с разными уровнями защитных АТ не достигали статистической значимости ( $p > 0,05$ ). Отмечена прямая отрицательная корреляция между титром АТ и размером гиперемии. Подмышечный лимфаденит наблюдался в группе 3 в 1,7 и 1,9 раз чаще, чем в группах 1 и 2 соответственно.

## Обсуждение

Возможная перспектива проведения вакцинации с применением ВОВ определяет необходимость оценки иммуногенности и безопасности вакцин против ортопоксвирусных инфекций как для первичной, так и для повторных иммунизаций. Исторически сложилось так,

**Таблица 1. Показатели вакцинального периода среди ревакцинированных лиц в группах с различной степенью реакции на вакцину**

Table 1. The vaccination feature rates of various vaccination response grades among revaccinated subjects

Показатель Features	Во всей группе All subjects M±SD (n = 133)	Легкая степень реакции Mild reaction M±SD (n = 126)	Средняя степень реакции Moderate reaction M±SD (n = 7)
Возраст, лет Age, years	41,0±7,2	41,2±7,3**	37,6±4,2**
Количество мужчин/женщин Number of male/female	87/46	82/44	5/2
Количество предыдущих вакцинаций Number of previous vaccination	3,2±1,9	3,2±2,0	2±0
Диаметр пустулы, см Diameter of pustule, sm	0,8±0,3	0,8±0,3	1,0±0,3
Диаметр корочки, см Diameter of scab, sm	0,7±0,2	0,7±0,2*	1,1±4,9*
День отпадения корочки, сутки Scab detachment day, days	14±5,4 (9; 20)	13,6±4,9*	23,4±5,5*
Зона гиперемии, см Diameter of erythema, sm	2,0±1,3	1,86±1,0**	3,6±2,3**
Зона уплотнения, см Diameter of induration, sm	1,3±0,8	1,3±0,7	2,5±0,9
Подмышечный лимфаденит, количество лиц Lymphadenopathy, number	30 (22,55%)	23 (18,25%)*	6 (85,7%)*

**Примечания.** М — среднее значение показателя; SD — стандартное отклонение от среднего; n — количество вакцинированных лиц, у которых были выявлены измеряемые признаки, \* — отличие между группами при  $p \leq 0,01$ , \*\* — отличие между группами при  $p < 0,05$ .  
Notes. M — feature mean; SD — standard deviation; n — number of subjects; \* — statistical significance at p-value  $\leq 0,01$ ; \*\* — statistical significance at p-value  $< 0,05$ .

что эффективность проведенной вакцинации с применением ВОВ оценивают по клиническим признакам и по уровню нейтрализующих антител. Ревакцинацию считают успешной при развитии вакцинальных элементов: папулы, везикулы, пустулы или гиперемии и уплотнения (МУ 3.3.1.2044-06). Одновременно с развитием кожных элементов наблюдается и общая реакция организма: недомогание, головная боль, повышение температуры, местный лимфаденит. В нашем исследовании у 94,1% ревакцинированных лиц сформировались папулы, везикулы или пустулы. Схожие данные описаны в других популяционных группах: в исследовании Bossi Ph. и соавт. (2008), среди 226 представителей французской популяции, ревакцинированных ВОВ штамма *Lister*, наличие пустулы наблюдалось у 95,6% участников [4]. Saito T. и соавт. (2009), обследовав 1692 ревакцинированных взрослых, реиммунизированных LC16m8 в Японии, отметили формирование вакцинальных элементов у 86,6% [19]. Orr N. и соавт. (2004), оценивая напряженность иммунного ответа после иммунизации ВОВ штамма *Lister* в выборке 159 человек из представителей военных сил Израиля, от-

мечает появление везикулы, пустулы, язвы или корочки у 60,8% [17].

В изучаемой нами группе у 22,2% всех ревакцинированных лиц отмечен подмышечный лимфаденит, в группе с вакцинальным периодом средней тяжести этот показатель достигал 85,7% (в 4,6 раза чаще, чем в группе с легкой степенью); другие симптомы беспокоили от 3,7 до 8% обследованных. Подобную клиническую картину описывают иностранные авторы: Bossi Ph. и соавт. (2008) указывают, что во французской популяции у 27% после ревакцинации отмечался один побочный эффект и более (локальный зуд, усталость, подмышечный лимфаденит) [4]. Orr N. и соавт. (2004) выявили, что у 67,1 и 22,4% обследованных имел место зуд и/или локальная болезненность соответственно, 29,1% жаловались на усталость [17].

Сравнивая группы легкой и средней степени тяжести вакцинального периода, можно отметить, что в группе средней тяжести корочки были больше по диаметру и отпадали позднее, а вакцинальный период чаще сопровождался лимфаденитом. Bossi Ph. и соавт. (2008), отмечали наличие прямой корреляции между раз-

**Таблица 2. Клинические различия в группах с разными уровнями нейтрализующих АТ**

Table 2. Clinical differences of groups with various levels of neutralizing antibody titers

Показатель Features	Вся группа All subjects M±SD (n = 54)	Группа 1 Group 1 M±SD (n = 14)	Группа 2 Group 2 M±SD (n = 26)	Группа 3 Group 3 (M±SD) (n = 14)
Титр АТ, log <sub>2</sub> БНТ Antibody titers, log <sub>2</sub> plaque-neutralizing titer	6,31±1,28	4,88±0,44	6,20±0,54	8,0±0,87
Возраст, лет Age, years	41,7±5,4	43,6±5,9	40,7±5,8	41,4±3,2
Число мужчин/женщин Number of male/female	35/19	10/4	17/9	8/6
Количество предыдущих вакцинаций Number of previous vaccination	3,3±2,2	3,1±2,14	3,7±2,6*	2,6±0,9*
Время после последней вакцинации, лет Time after last vaccination, years	2,0±0,9	1,93±0,83	2,11±0,95	2,0±0,96
День отпадения корочки, сутки Scab detachment day, days	14,3±5,4	14,6±6,9	13,8±4,7	15±4,9
Диаметр корочки, см Diameter of scab, sm	0,8±0,2	0,7±0,2	0,8±0,3	0,8±0,2
Диаметр пустулы, см Diameter of pustule, sm	0,8±0,3	0,8± 0,3	0,8± 0,3	0,7± 0,3
Зона гиперемии, см Diameter of erythema, sm	1,8±1,3	1,9±1,9	1,9±1,1	1,5±0,5
Зона уплотнения, см Diameter of induration, sm	1,3±0,7	1,17±0,7	1,4±0,8	1,4±0,8
Подмышечный лимфаденит, количество лиц Lymphadenopathy, number	13	3	5	5

**Примечания.** М — среднее значение показателя; SD — стандартное отклонение от среднего; n — количество вакцинированных лиц, у которых были выявлены измеряемые признаки; \* — различие между группами при p < 0,05.

Notes. M — feature mean; SD — standard deviation; n — number of subjects; \* — statistical significance at p-value < 0.05.

мером пустулы и наличием подмышечного лимфаденита после ревакцинации [4]. Средняя степень тяжести чаще наблюдается при первой ревакцинации или длительном перерыве между вакцинацией и ревакцинацией (более 30 лет, как в нашем исследовании).

Несмотря на стандартизацию процедуры оспопрививания, даже в однородных демографических группах выявляются различия по клиническим и иммунологическим показателям. В нашей работе была выявлена взаимосвязь между тяжестью вакцинального периода и размерами вакцинальных элементов, но корреляции между местной реакцией и титрами нейтрализующих АТ не наблюдалось. Кроме того, у 2 человек из исследованной нами группы не было реакции на ревакцинацию. Ряд зарубежных исследователей проводили работы по сравнению клинических реакций и иммунологических ответов при проведении иммунизации с применением ВОВ. Orr N. и соавт. (2004), оценивая интенсивность гуморального ответа после реиммунизации, выявили, что уровень существующих ранее антител оказывает значительное влияние на вакцинальную реакцию (клинические проявления и сероконверсию). В частности, самый низкий уровень предшествующих антител наблюдался у лиц, сформировавших везикулу или пустулу, выше уровень был при наличии корочки, еще выше — при наличии только гиперемии и/или инфильтрации. У лиц без вакцинальных элементов предыдущие титры были самыми высокими. При этом у части вакцинируемых лиц наблюдалась противоположная ситуация: отсутствие адекватного иммунного ответа на фоне формирования вакцинальных элементов [17]. Taub D.D. и соавт. (2008), отметили, что у 3 из 209 пациентов (1,4%) не было измеримого уровня нейтрализующих АТ (по реакции нейтрализации и ИФА) [18]. Orr N. и соавт. (2004) также описывают группу обследованных, которая ответила на прививку формированием вакцинальных элементов, но титр АТ не повысился (у 11 вакцинированных из 159 — по результатам ИФА, у 9 — по реакции нейтрализации).

Индивидуальная вариабельность иммунного ответа на вакцинацию в значительной степени обусловлена генетическими особенностями индивида [9, 11]. Были выявлены серьезные различия в уровне гуморального ответа между мужчинами и женщинами при изучении вирусных и бактериальных вакцин от гриппа, гепатита А и В, краснухи, кори, бешенства, желтой лихорадки, менингококковой и пневмококковой инфекций, дифтерии, столбняка и бруцеллеза [6]. Bhatia A. и соавт. (2014) отводят особую роль рецепторам гормонов на иммунных клетках, что влияет на высвобождение цитокинов,

определяющих половые различия по врожденной, гуморальной и клеточно-опосредованной реакции на вирусные вакцины [5]. При этом более высокие уровни антител чаще наблюдаются у женщин [8, 12], а более надежный клеточный иммунитет формируется у мужчин [14]. В исследованных нами группах имеющиеся различия не достигали статистической значимости, но можно отметить, что количество мужчин в группе с низким уровнем гуморального ответа было более высоким (71,4%), чем в группе с высоким уровнем АТ (57,14%). В то же время ряд авторов указывают на отсутствие различий между мужчинами и женщинами при изучении иммунного ответа среди ревакцинированных лиц [4, 17].

По результатам нашего исследования, количество предыдущих вакцинаций и время, прошедшее после последней иммунизации, не коррелирует с уровнем защитных АТ. Несколько авторов, изучая динамику изменения гуморального иммунитета при ревакцинации, показали, что уровень защитных АТ после введения ВОВ в течение нескольких недель после иммунизации находится на максимальном уровне, постепенно снижается в течение 3–5 лет, а затем остается стабильными в течение десятилетий [7, 11, 18]. Исследователи указывают, что чем меньше интервал между вакцинацией против оспы и тестированием сыворотки на уровень нейтрализующих АТ, тем более высокие показатели иммунного ответа определяются [13, 17]. В работе Taub D.D. и соавт. (2008) отмечается небольшое, но статистически значимое увеличение среднего титра (по результатам ИФА) после 2 или более прививок (по сравнению с одной вакцинацией). В отличие от результатов ИФА, при проведении реакции нейтрализации существенной разницы в уровне защитных АТ у тех, кто был вакцинирован один раз, и у тех, кто был вакцинирован неоднократно, выявлено не было [18].

Таким образом, мы провели анализ клинических показателей вакцинального периода и выборочно определили уровень нейтрализующей активности сывороток крови у лиц, ревакцинированных против НО. В исследованных нами группах поствакцинальные реакции легкой степени наблюдались у большинства исследованных, средняя степень тяжести была характерна для людей с первой ревакцинацией с перерывом после первичной вакцинации более 30 лет. Практически у всех обследованных были выявлены местные вакцинальные элементы. Более  $\frac{1}{5}$  ревакцинированных лиц отмечали общие и местные реакции (недомогание, локальный зуд и/или болезненность, регионарный лимфаденит). Для средней степени тяжести характерны бóльшие диаметры гиперемии,

корочки и большее время отпадения корочки. Средняя степень тяжести в 4,63 раза чаще сопровождается подмышечным лимфаденитом, чем легкая. Зона гиперемии меньше при средних уровнях АТ, а зона уплотнения — при более низких уровнях АТ. Подмышечный лимфаденит чаще сопровождается высоким уровнем АТ. У женщин чаще чем у мужчин наблюдается высокий уровень АТ. Корреляция между количеством ревакцинаций и уровнем АТ выявлена не была. Учитывая тот факт, что все ревакцинированные получили одинаковую дозу вакцины по единой схеме в период от 1 до 4 лет перед проведением исследования, различия в клини-

ческой картине и в уровнях АТ могут быть объяснены индивидуальными особенностями организма, обусловленными генетическими различиями иммунных клеток и регулирующих их медиаторов.

## Благодарности

Авторы выражают благодарность сотрудникам ГНЦ ВБ «Вектор» Бакулиной Л.Ф., Сороченко С.А., Дадаевой А.А., Сальник В.Г., Шишкиной Л.Н., Полтавченко А.Г. за помощь в экспериментальной работе и обсуждении результатов.

## Список литературы/References

1. Ермилова О.С., Гинько З.И., Белявская В.А., Кузубов В.И., Сергеев Ар.А., Горбатовская Д.О., Азаев М.Ш., Агафонов А.П., Воевода М.И., Сергеев А.Н. Анализ особенностей течения вагинального процесса у лиц, привитых оспенной живой вакциной, при первичной и повторных вакцинациях // Проблемы особо опасных инфекций. 2015. № 1. С. 75–78. [Ermilova O.S., Gin'ko Z.I., Belyavskaya V.A., Kuzubov V.I., Sergeev A.A., Gorbatovskaya D.O., Azaev M.S., Agafonov A.P., Voevoda M.I., Sergeev A.N. Analysis of vaccinal process peculiarities in persons immunized with smallpox live vaccine in case of primary vaccination and revaccination. *Problemy osobo opasnykh infektsii = Problems of Particularly Dangerous Infections*, 2015, vol. 1, pp. 75–78. (In Russ.)] doi: 10.21055/0370-1069-2015-1-75-78
2. Зверев В.В., Бойченко М.Н. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 448 с. [Zverev V.V., Bojichenko M.N. Medical microbiology, virology and immunology. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 448 p. (In Russ.)]
3. Закс Л. Статистическое оценивание. М.: Статистика, 1976. 598 с. [Zachs L. Statistical Evaluation. Moscow: Statistics, 1976. 598 p. (In Russ.)]
4. Bossi P., Gay F., Fouzai I., Combadière B., Brousse G., Lebrun-Vignes B., Crance J.M., Autran B., Garin D. Demographic and clinical factors associated with response to smallpox vaccine in preimmunized volunteers. *PLoS One*, 2008, vol. 3, no. 12: e4087. doi: 10.1371/journal.pone.0004087
5. Bhatia A., Sekhon H.K., Kaur G. Sex hormones and immune dimorphism. *The Scientific World Journal*, 2014, vol. 2014, 8 p. doi: 10.1155/2014/159150
6. Cook I.F. Sexual dimorphism of humoral immunity with human vaccines. *Vaccine*, 2008, vol. 26, no. 29–30, pp. 3551–3555. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.04.054
7. Crotty S., Felgner P., Davies H., Glidewell J., Villarreal L., Ahmed R. Cutting edge: long-term B cell memory in humans after smallpox vaccination. *J. Immunol.*, 2003, vol. 171, no. 10, pp. 4969–4973. doi: 10.4049/jimmunol.171.10.4969
8. Domínguez A., Plans P., Costa J., Torner N., Cardenosa N., Batalla J., Plasencia A., Salleras L. Seroprevalence of measles, rubella, and mumps antibodies in Catalonia Spain: results of a cross-sectional study. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2006, vol. 25, no. 5, pp. 310–317. doi: 10.1007/s10096-006-0133-z
9. Gröndahl-Yli-Hannuksela K., Vahlberg T., Ilonen J., Mertsola J., He Q. Polymorphism of IL-10 gene promoter region: association with T cell proliferative responses after acellular pertussis vaccination in adults. *Immunogenetics*, 2016, vol. 68, no. 9, pp. 733–741. doi: 10.1007/s00251-016-0923-0
10. Johnson B.F., Kanatani Y., Fujii T., Saito T., Yokote H., Smith G.L. Serological responses in humans to the smallpox vaccine LC16m8. *J. Gen. Virol.*, 2011, vol. 92, no. 10, pp. 2405–2410. doi: 10.1099/vir.0.034207-0
11. Hammarlund E., Lewis M.W., Hansen S.G., Strelow L.I., Nelson J.A., Sexton G.J., Hanifin J.M., Slifka M.K. Duration of antiviral immunity after smallpox vaccination. *Nat. Med.*, 2003, vol. 9, no. 19, pp. 1131–1137. doi: 10.1038/nm917
12. Kennedy R.B., Ovsyannikova I.G., Pankratz V.S., Vierkant R.A., Jacobson R.M., Ryan MA, Poland G.A. Gender effects on humoral immune responses to smallpox vaccine. *Vaccine*, 2009, vol. 27, no. 25–26, pp. 3319–3323. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.01.086
13. Kim N.H., Kang Y.M., Kim G., Choe P.G., Song J.S., Lee K.H., Seong B.L., Park W.B., Kim N.J., Oh M.D. An open-label, single arm, phase III clinical study to evaluate the efficacy and safety of CJ smallpox vaccine in previously vaccinated healthy adults. *Vaccine*, 2013, vol. 31, no. 45, pp. 5239–5242. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.08.071
14. Klein N.P., Holmes T.H., Sharp M.A., Heineman T.C., Schleiss M.R., Bernstein D.I., Kemble G., Arvin A.M., Dekker C.L. Variability and gender differences in memory T cell immunity to varicellazoster virus in healthy adults. *Vaccine*, 2006, vol. 24, no. 33–34, pp. 5913–5918. doi: 10.1016/j.vaccine.2006.04.060
15. Kwanchum K., Ampol S., Thongput A., Horthongkham N., Udomphuntharak S., Siritantikorn S., Kantakamalakul W. Duration of neutralizing antibody persisting in Thai individuals after childhood vaccination against smallpox. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.*, 2017, vol. 35, no. 4, pp. 239–243. doi: 10.12932/AP0857
16. Liu Q., Huang W., Nie J., Zhu R., Gao D., Song A., Meng S., Xu X., Wang Y. A novel high-throughput vaccinia virus neutralization assay and preexisting immunity in populations from different geographic regions in China. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 3. doi: 10.1371/journal.pone.0033392
17. Orr N., Forman M., Marcus H., Lustig S., Paran N., Grotto I., Klement E., Yehezkeili Y., Robin G., Reuveny S., Shafferman A., Cohen D. Clinical and immune responses after revaccination of Israeli adults with the lister strain of vaccinia virus. *J. Infect. Dis.*, 2004, vol. 190, no. 7, pp. 1295–1302. doi: 10.1086/423851

18. Taub D.D., Ershler W.B., Janowski M., Artz A., Key M.L., McKelvey J., Muller D., Moss B., Ferrucci L., Duffey P.L., Longo D.L. Immunity from smallpox vaccine persists for decades: a longitudinal study. *Am. J. Med.*, 2008, vol. 121, no. 12, pp. 1058–1064. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.08.019
19. Saito T., Fujii T., Kanatani Y., Saijo M., Morikawa S., Yokote H., Takeuchi T., Kuwabara N. Clinical and immunological response to attenuated tissue-cultured smallpox vaccine LC16m8. *JAMA*, 2009, vol. 103, no. 10, pp. 1025–1033. doi: 10.1001/jama.2009.289
20. Verardi P.H., Titong A., Hagen C.J. A vaccinia virus renaissance: new vaccine and immunotherapeutic uses after smallpox eradication. *Hum. Vaccin. Immunother.*, 2012, vol. 8, no. 7, pp. 961–970. doi: 10.4161/hv.21080

---

**Авторы:**

**Ермилова О.С.**, младший научный сотрудник, ФБУН ГНЦ вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, п. Кольцово, Новосибирской область, Россия;

**Гинько З.И.**, врач-инфекционист высшей категории МСЧ № 163 ФМБА России, п. Кольцово, Новосибирской область, Россия;

**Белявская В.А.**, д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник ФБУН ГНЦ вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, п. Кольцово, Новосибирской область, Россия.

**Authors:**

**Ermilova O.S.**, Junior Researcher, State Scientific Centre of Virology and Biotechnology "Vector", Koltsovo, Russian Federation;

**Ghinko Z.I.**, Infectious Disease Physician, Medical Sanitary Station No. 163, Russian Federal Medical and Biological Agency, Koltsovo, Russian Federation;

**Belyavskaya V.A.**, PhD, MD (Biology), Professor, Leading Researcher, State Scientific Centre of Virology and Biotechnology "Vector", Koltsovo, Russian Federation.

---

Поступила в редакцию 07.12.2019  
Отправлена на доработку 28.01.2020  
Принята к печати 11.03.2020

---

Received 07.12.2019  
Revision received 28.01.2020  
Accepted 11.03.2020