

# ЗАВИСИМОСТЬ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУННОГО ОТВЕТА ОТ ВОЗРАСТА И ПОЛА У ЛИЦ, ПРИВИТЫХ ВАКЦИНОЙ ПРОТИВ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

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

НИИ эпидемиологии и микробиологии Сибирского отделения РАМН,  
г. Владивосток, Россия

**Резюме.** Проведено изучение иммунологической эффективности вакцины Энцепур® Взрослый против клещевого энцефалита (КЭ) производства компании «Кайрон Беринг ГмбХ и К°» (Германия) в зависимости от пола и возраста вакцинированных лиц. В исследовании приняли участие 117 жителей г. Владивостока (Дальний Восток, Россия) в возрасте от 17 до 68 лет, которые до вакцинации не имели антител к вирусу КЭ. Прививки проводили по классической схеме: 0 - 28 дней – 12 мес. Изучение иммунного ответа у привитых лиц выполнено в динамике: до вакцинации, 1 мес. спустя после 2-ой вакцинации, 1 год спустя после 2-х кратной вакцинации и 1 мес. спустя после 3-ей вакцинации. Суммарный показатель разных степеней выраженности иммунного ответа достиг 100% после 3-х-кратной вакцинации. Особенно высокие показатели были у лиц молодого возраста и у лиц женского пола. Показано, что среди лиц молодого и зрелого возраста мужчины чаще, чем женщины, посещают лес, а среди старшего возраста наоборот. Полученные результаты обосновывают применение вакцины против КЭ Энцепур® Взрослый как эффективного средства вакцинопрофилактики на эндемичных территориях РФ, где циркулируют штаммы вируса КЭ различных субтипов.

**Ключевые слова:** вакцина против клещевого энцефалита, иммуноферментный анализ, реакция нейтрализации.

Leonova G.N., Pavlenko E.V., Krylova N.V., Maystrovskaya O.S., Kovalchuk N.V.

## AGE- AND SEX DEPENDENCE OF SPECIFIC IMMUNE RESPONSE IN THE PERSONS INOCULATED WITH TICK-BORNE ENCEPHALITIS VACCINE

**Abstract.** Immunological efficiency of the tick-borne encephalitis (TBE) vaccine Encepur® Adult (Chiron Behring GmbH, Germany) was studied according to the sex- and age stratification of inoculated persons. The group under observation consisted of 117 residents of Vladivostok, Russian Far East, 17 to 68 years old, in whom anti-TBE antibodies were not detectable. Vaccination was performed according to the classical schedule, i.e., 0 days-28 days-12 months. Specific immune response was evaluated before vaccination, a month after first inoculation, 1 month following second vaccination, 1 year after two inoculations, and a month after third vaccination. Total index of marked immunological protection reached 100% after the 3<sup>rd</sup> vaccination. The highest response rates were revealed in young subjects and women. It was shown that the male persons

### Адрес для переписки:

Леонова Галина Николаевна – д.м.н., проф.,  
руководитель лаборатории  
клещевого энцефалита НИИЭМ СО РАМН,  
г. Владивосток, 690087,  
ул. Сельская, 1, НИИЭМ СО РАМН.  
Раб. тел.: (4232) 44-07-12.  
E-mail: galinaleon@mail.primorye.ru

from young and mature age groups travel to the forest more commonly than females, as opposed to the appropriate groups at older ages. However, in the older age group we have reversed situation. These data substantiate application of the tick-borne encephalitis vaccine Encepur® Adult as an effective mean for TBE prevention in endemic areas of Russia, where different strains of TBE virus are encountered. (*Med. Immunol.*, 2006, vol.8, № 1, pp 73-80)

Многолетнее изучение проблемы клещевого энцефалита (КЭ) показало, что в Приморском крае Дальнего Востока по сравнению с другими очаговыми регионами России эта инфекция протекает наиболее тяжело. Здесь случаи клинического течения инфекции у людей проявляются в виде очаговой (в 30-60%), менингеальной (в 10-20%) и лихорадочной (в 20-50%) форм [11]. Показатель летальных исходов при КЭ в Приморском крае в разные годы колеблется от 36% (в 1986 г.) до 10% (в 1998 г.), и 7% (в 1999 г.) [4, 11]. В других регионах страны летальность значительно ниже и встречается от 0,1% - до 3-5% случаев [1, 7]. По данным ранее проведенных наблюдений было обращено внимание на то, что мужчины чаще болеют и чаще обращаются с жалобами на укусы клеща, что подтверждает мнение многих исследователей о более частом посещении ими леса [4].

Кроме того, анализ заболеваемости прошлых лет (1960-1980 гг.) показал, что в числе больных КЭ заметно преобладали лица зрелого возраста (31-40 лет - 7,06 на 100 тыс. населения) по сравнению с лицами остальных возрастных групп (от 4,1 до 4,8 на 100 тыс. населения) [4]. Если рассматривать заболеваемость КЭ по доле заболевших, то во всех возрастных группах этот показатель был практически равным, и в разные годы он колебался от 20 до 25% [4, 6]. В то же время, изучение тяжести течения КЭ у лиц разных возрастных групп показало, что в старшем возрасте по сравнению с молодым летальные исходы наблюдались чаще [4].

История изучения вакцинопрофилактики против КЭ показала, что среди привитых людей вакцинами из штаммов «Пан» и «205» Томского производства были случаи заболевания этой инфекцией [4, 7]. В Приморском крае среди привитых этими вакцинами и заболевших КЭ были зарегистрированы не только тяжелые формы, но и летальные исходы [4]. Хотя следует заметить, что у людей, вакцинированных против КЭ чаще регистрировали легкие лихорадочные формы этой инфекции [4, 7].

В последние годы на эндемичных по КЭ территориях России появилась возможность альтернативного выбора из 4-х вакцин (2 российские вакцины московского и томского производства и 2 зарубежные вакцины австрийского и немецкого производства). Российские вакцины приготовлены из штаммов Софьин и 205 (дальневосточный субтип вируса КЭ), а зарубежные из штаммов Найдорфл и K23 (европейский субтип). Высокая иммунологическая эффективность вакцины «Энцекур» против КЭ убедительно показана во многих работах немецких исследователей [12, 13]. Проводилась длительная дискуссия о возможности применения в Сибири и на Дальнем Востоке вакцин, приготовленных на основе европейских штаммов вируса КЭ. В эксперименте была показана перекрестная защита между штаммами европейского и дальневосточного субтипов вируса КЭ [10]. Хотя эти данные позволили гово-

рить о взаимозаменяемости всех четырех вакцин [2], до последнего времени не было проведено комплексного изучения иммунологической эффективности зарубежных вакцин для постоянных жителей эндемичных регионов России с использованием региональных штаммов вируса КЭ.

Цель настоящего исследования – на основе данных иммуноферментного анализа и реакции нейтрализации оценить иммунологическую эффективность вакцины против КЭ «Энцекур® Взрослый» (Германия), приготовленной из европейского штамма вируса на примере жителей юга Дальнего Востока России в зависимости от возраста и пола.

## Материалы и методы

### Вакцина и штаммы вируса КЭ

Использована вакцина для профилактики клещевого энцефалита «Энцекур® Взрослый», производитель - компания «Кайрон Беринг ГмбХ и Ко», (Марбург, Германия). Концентрированная инактивированная вакцина на основе западного варианта вируса КЭ (штамм K23), содержит 1,5 мкг специфического антигена, адъювант (Al(OH)<sub>3</sub>), свободна от протеиновых стабилизаторов и компонентов крови человека. Для вакцинации людей использовались серии № 018021 и № 036031А вакцины против КЭ «Энцекур® Взрослый».

В реакции нейтрализации использовались штамм Р-73 вируса КЭ. Штамм Р-73 выделен в 1973 году из мозга умершего больного очаговой формой КЭ, заражение которого произошло в Дальнереченском районе Приморского края.

### Вакцинированные люди

В анализе представлены данные обследования 117 жителей г. Владивостока (Дальний Восток Российской Федерации), которые ранее не прививались вакцинами против КЭ. Из них 83 человека получили полный курс вакцинации. Возраст привитых - от 17 до 68 лет. Доля мужчин составила 55,4%, женщин 44,6%.

Вакцинация людей проводилась 3-хкратно по стандартной схеме с интервалом 0 - 28 дней и 12 мес в соответствии с инструкцией к препарату.

Специфический иммунный ответ у привитых изучали в динамике: I-я проба крови взята до вакцинации, II-я – 1 мес. спустя после 1-ой вакцинации III-я – 1 мес. спустя после 2-ой вакцинации, IV-я – 1 год спустя после 2-х кратной вакцинации и V-я – 1 мес. спустя после 3-ей вакцинации.

Дан анализ показателей специфического иммунного ответа к вирусу КЭ при исследовании проб крови на выявление антител класса IgG в иммуноферментном анализе (ИФА), а также и в реакции нейтрализации (РН). Для постановки ИФА использовали IgG тест-системы иммуноферментные для

выявления антител к вирусу КЭ «Векто ВКЭ-IgG» (г. Новосибирск).

Для проведения РН использовали перевиваемую культуру клеток почек эмбрионов свиньи (СПЭВ), штамм Р-73 вируса КЭ. Исследования проводили с использованием 24-луночных пластиковых панелей на 1-суточном монослое клеточной культуры СПЭВ. Предварительно для всего опыта были приготовлены вирусные суспензии штамма Р-73. Рабочая доза содержала 2 lg ТЦД<sub>50</sub>. Титр вируснейтрализующих антител определяли с помощью 2-х кратного разведения сывороток крови, начиная с разведения 1:10. Учет проводили по цитопатическому действию штаммов вируса КЭ на 4-5-й день наблюдения под контролем достижения 2 lg ТЦД<sub>50</sub> рабочей дозы штамма вируса КЭ.

Достоверность различий ( $p < 0,05$ ) между показателями определяли с помощью критерия Стьюдента. Напряженность иммунного ответа высчитывали путем определения показателя среднего геометрического титра антител (СГТА) [3].

## Результаты

Изучение эффективности вакцины «Энцекур® Взрослый» проводили в период 2003-2004 гг. Для выполнения поставленной цели проведен анализ частоты посещения леса жителями г. Владивостока среди мужчин и женщин в зависимости от возраста. В этот период в лабораторию с жалобами на укус клеща обратилось 1773 человек. Выяснилась определенная тенденция, что укусы клеща чаще регистрировались у лиц мужского пола в детском, моло-

дом и зрелом возрасте (табл. 1). В то же время среди лиц старшего возраста от 51 до 60 и более 60 лет достоверно чаще ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ , соответственно) обращались женщины по сравнению с мужчинами.

Изучение эффективности вакцинации, как правило, проводят на контингенте лиц, которые ранее не прививались и не имели антител к изучаемому возбудителю. Такую группу составили 117 человек, которые в первой пробе до проведения прививок не имели антител к вирусу КЭ в ИФА. Представлял интерес изучить динамику изменения противовирусного иммунитета у этих лиц в разные сроки наблюдения. Предварительно проведенные исследования показали, что для этих целей представляет ценность сочетание двух реакций: ИФА для выявления антител класса IgG и реакция нейтрализации, как наиболее достоверный тест в оценке иммунологической эффективности вакцин [5].

Известно, что напряженность иммунного ответа зачастую имеет связь с возрастом вакцинированных, поэтому был проведен анализ зависимости иммунного ответа от возраста участников. На рис. 1, А видно, что чем старше возраст, тем ниже доля положительных результатов IgG антител в ИФА. Показатели напряженности иммунитета в РН более убедительно свидетельствовали о возрастных особенностях иммунного ответа на вакцинацию. Так, СГТА в РН после 2-х кратной вакцинации у лиц молодого возраста составила 1:84, у лиц среднего возраста – 1:64, а у лиц старшего возраста этот показатель был самым низким – 1:32 (рис.1, В). Спустя 1 год эти показатели соответственно снизились 1:74, 1:49 и 1:22,6. После 3-ей вакцинации они резко возросли:

Табл.1. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЖИТЕЛЕЙ Г. ВЛАДИВОСТОКА, ОБРАТИВШИХСЯ ПО ПОВОДУ УКУСА КЛЕЩА ПО ПОЛУ В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ В ПЕРИОД 2003-2004 гг.

Возраст	Общее число		Женщины		Мужчины		Достоверность различий
	n	%	n	%	n	%	
Дети	339	19,1	143	42,2±2,7	196	57,8±2,7	$P < 0,001$
Взрослые	1443	80,9	693	48,3±1,3	741	51,7±1,3	$P > 0,05$
18-30	249	17,3	91	36,5±3,1	158	63,3±3,1	$P < 0,001$
31-40	242	16,8	92	38,0±3,1	150	62,0±3,1	$P < 0,001$
41-50	321	22,4	148	46,1±2,8	173	53,9±2,8	$P < 0,05$
51-60	314	21,8	173	55,1±2,8	141	44,9±2,8	$P < 0,01$
Более 61 лет	308	21,3	189	61,4±2,8	119	38,6±2,8	$P < 0,001$
Всего	1773	100	836	47,2±1,2	937	52,8±1,2	$P < 0,05$

Табл.2. ДИНАМИКА ФОРМИРОВАНИЯ ВИРУСНЕЙТРАЛИЗУЮЩИХ АНТИТЕЛ К ШТАММУ Р-73 ВИРУСА КЭ В СЕРОНЕГАТИВНОЙ ГРУППЕ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП ЛИЦ, ПРИВИТЫХ ВАКЦИНОЙ ЭНЦЕКУРТ ВЗРОСЛЫЙ

Возраст	1 мес. после 2-ой вакцинации				1 год после 2-ой вакцинации				1 мес. после 3-ей вакцинации			
	Мужчины		Женщины		Мужчины		Женщины		Мужчины		Женщины	
	%	СГТА	%	СГТА	%	СГТА	%	СГТА	%	СГТА	%	СГТА
17-30 лет	(n=9) 100	1:74	(n=18) 100	1:112	(n=5) 100	1:91	(n=13) 46	1:64	(n=4) 100	1:112	(n=13) 100	1:223
31-59	(n=28) 92,9±4,8	1:84	(n=18) 88,9±7,4	1:74	(n=27) 81,5±7,4	1:60	(n=15) 80±10,3	1:42	(n=24) 100	1:104	(n=14) 100	1:182
51 и старше	(n=20) 75±9,9	1:49	(n=9) 88,9±10,4	1:52	(n=20) 50±5,0	1:30	(n=9) 75±14,4	1:13	(n=18) 88,9±7,6	1:74	(n=9) 100	1:158

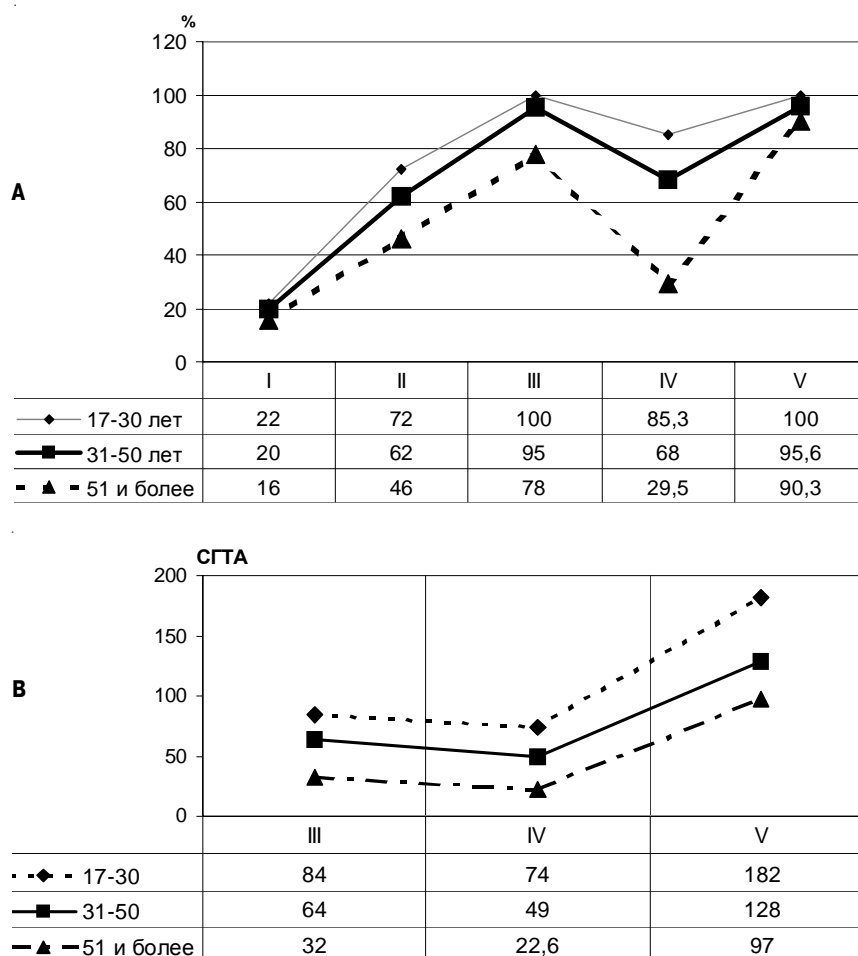


Рис. 1. Зависимость иммунного ответа от возраста привитых лиц вакциной Энцепур® взрослый:

А – Динамика накопления антител IgG.

В – Напряженность иммунного ответа в реакции нейтрализации.

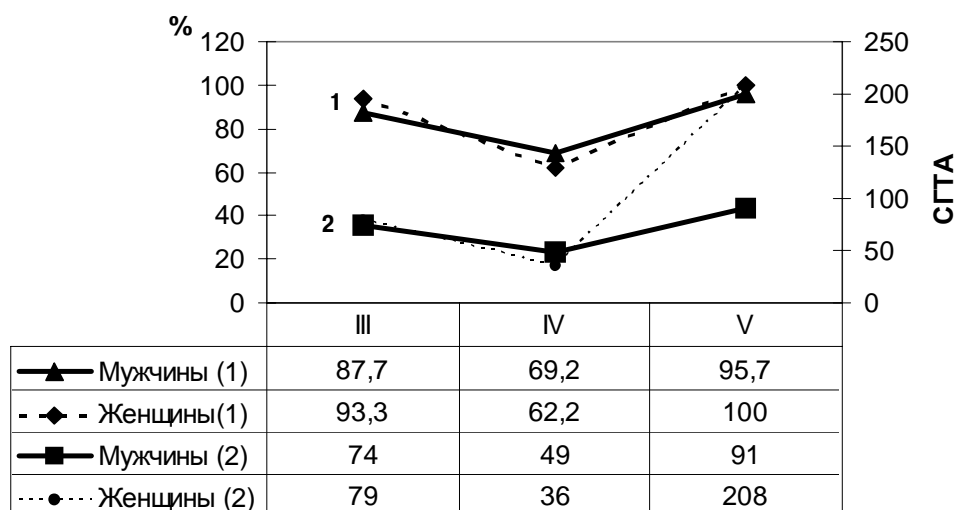
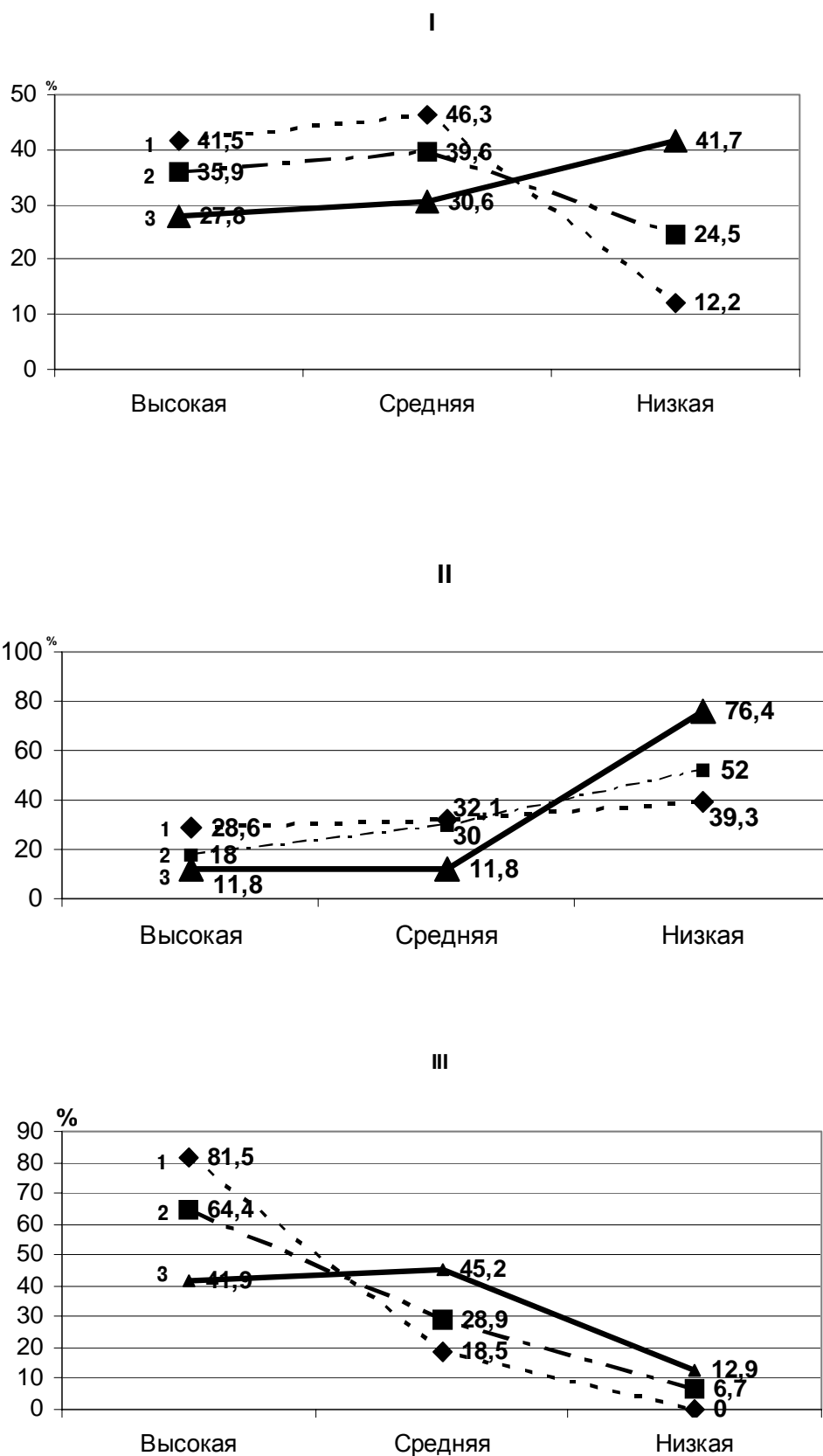


Рис. 2. Динамика накопления вируснейтрализующих антител к штамму Р-73 вируса КЭ в серонегативной группе у мужчин и женщин, привитых вакциной Энцепур® взрослый: 1 - проценты; 2 – напряженность (СГТА).



**Рис. 3.** Степень выраженности иммунного ответа у вакцинированных лиц разных возрастных групп в различные сроки (I – 1 мес. спустя после 2-х прививок, II – 1 год спустя после 2-ой прививки, III – 1 мес. спустя после 3-ей прививки).  
Примечание: 1. – 17-30 лет, 2. – 31-50 лет, 3. – 51 и более.

1:182, 1:128 и 1:97 (соответственно). Причем, у лиц молодого возраста напряженность иммунитета в динамике наблюдения всегда была выше, а у лиц старше 50 лет – значительно ниже, чем в остальных группах.

Кроме того, в сравнительном плане была определена выраженность иммунного ответа у мужчин и женщин по показателям накопления вируснейтрализующих антител к штамму Р-73 вируса КЭ. Как видно на рис. 2, в динамике наблюдения доля положительных результатов у женщин ( $93,3 \pm 3,7\%$ ,  $62,2 \pm 7,7\%$ ,  $100\%$ ) статистически не различалась ( $p > 0,05$ ) от показателей у мужчин ( $87,7 \pm 4,3\%$ ,  $69,2 \pm 6,4\%$ ,  $95,7 \pm 2,9\%$ ). В то же время при завершении полного курса первичной иммунизации по стандартной схеме напряженность иммунного ответа (СГТА) у женщин была достоверно выше по сравнению с мужчинами (рис.2).

Подробную динамику формирования вируснейтрализующих антител к штамму Р-73 у мужчин и женщин различных возрастных групп можно проследить по результатам, представленным в табл. 2. Во всех образцах крови четко прослеживается динамика снижения доли (%) и напряженности (СГТА) в зависимости от увеличения возраста привитых. Тем не менее, конечный результат курса иммунизации (V образец крови – 1 мес. спустя после 3-ей прививки) демонстрирует, что практически во всех группах мужчины и женщины в  $100\%$  случаев имели вируснейтрализующие антитела. Исключение составили мужчины старшей возрастной группы, у которых этот показатель достиг только  $88,9 \pm 7,6\%$ . Женщины во всех возрастных группах имели более напряженный иммунный ответ (1:223, 1:182, 1:158) по сравнению с мужчинами (1:112, 1:104, 1:74). При этом прослеживается та же тенденция снижения показателей иммунного ответа в зависимости от возраста.

На основании полученных результатов комплексных исследований каждому вакцинированному лицу была присвоена соответствующая степень выраженности иммунного ответа к вирусу КЭ. Всего определено 3 степени, которым соответствовали положительные результаты IgG антител в ИФА. Высокая степень соответствовала показателям титров антител 1:160 и более в реакции нейтрализации к штамму Р-73. Средняя степень соответствовала колебаниям показателей титров в РН от 1:40 до 1:80, и низкая степень - 1:10-1:20.

Судя по данным, представленным на рис. 3, степень выраженности иммунного ответа у лиц различного возраста изменялась в разные сроки наблюдения. Так, видно, что после 2-х кратной вакцинации во всех возрастных группах низкая степень встречалась достаточно часто (17-30 лет до  $12,2 \pm 5,1\%$ ,  $n=41$ ; 31-50 – до  $24,5 \pm 5,9\%$ ,  $n=53$ ; в возрасте более 51 года – до  $41,7 \pm 8,2\%$ ,  $n=36$ ). Спустя 1 год после

2-х кратной вакцинации доли низкой степени выраженности иммунного ответа увеличились ( $39,3 \pm 9,4\%$ ,  $n=28$ ;  $52 \pm 7,1\%$ ,  $n=50$  и  $76,4 \pm 7,3\%$ ,  $n=34$ , соответственно). Иммунологические данные спустя 1 мес. после 3-ей вакцинации свидетельствуют о том, что у лиц молодого возраста высокая степень выраженности иммунного ответа достигла  $81,5 \pm 8,1\%$  ( $n=27$ ), среднего возраста –  $64,4 \pm 7,1\%$  ( $n=45$ ) и старшего –  $41,9 \pm 8,9\%$  ( $n=31$ ). У лиц старшего возраста степень выраженности иммунного ответа была значительно ниже, чем в остальных возрастных группах привитых лиц.

## Обсуждение

Выявленные различия частоты посещения леса женщинами и мужчинами в разном возрасте можно объяснить в большей мере социально-бытовыми факторами. Причем, люди молодого и зрелого возраста чаще посещают лес, среди них преобладают лица мужского пола. В старших возрастных группах эта закономерность изменилась в пользу женского пола (Табл. 1). Видимо, это можно связать с демографическими особенностями, сложившимися в стране за последние 2 десятилетия, которые определяются заметным снижением доли лиц мужского пола и увеличением – женского.

Известно, что биологическая защита от вирусной инфекции носит многокомпонентный характер, однако, ведущую роль в ней играют механизмы противовирусного иммунитета, эффективность которого генетически детерминирована и тесно ассоциирована с генами главного комплекса гистосовместимости человека. По мнению Черницыной Л.О. с соавторами [9] эндокринный баланс мужского и женского организма может иметь решающее значение для иммунного гомеостаза, т.е. для предупреждения или индукции того или иного заболевания. Проведенный анализ напряженности специфического иммунного ответа показал значительные различия показателей у вакцинированных мужчин и женщин. Особенно выражена эта разница после 3-ей прививки: у женщин этот показатель достиг 1:208, по сравнению с уровнем СГТА у мужчин - 1:91. При заключительном обследовании в РН получены данные, представленные в табл. 2, которые указывают на более выраженный иммунный ответ у женщин всех возрастных групп по сравнению с мужчинами. Известно, что хотя защитные антитела вырабатываются практически у всех иммунизированных млекопитающих, включая мужских особей, концентрация антител обычно выше у женских особей [14]. В вирусологической практике также известно, что для получения высокоактивных специфических иммунных сывороток в эксперименте лучше использовать самок лабораторных животных, т.к. у них вырабатываются более высо-

кие титры специфических антител по сравнению с самцами.

Показатели ежегодного мониторинга заболеваемости КЭ среди мужчин и женщин свидетельствуют о том, что на долю мужчин приходится до 79% заболевших [4]. Ранее это находило единственное объяснение - более частое посещение леса мужчинами по сравнению с женщинами. Выявленная же в процессе вакцинации особенность иммунного ответа позволяет посмотреть на данную проблему с другой точки зрения и понять причины более высокой восприимчивости к вирусу КЭ мужчин по сравнению с женщинами. Одно из доказательств предрасположенности мужчин к заболеванию КЭ было продемонстрировано в работе Прокофьева В.Ф. и соавторов [8], где с помощью иммуногенетических маркеров были выявлены риск-факторы, чаще встречающиеся и характерные именно для лиц мужского пола. Полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют о том, что комплексный анализ иммунного ответа в процессе вакцинации людей с учетом пола и возраста может дать дополнительную информацию для выяснения некоторых вопросов не только вакцинопрофилактики, но и эпидемиологии и патогенетических особенностей клещевого энцефалита.

Достоверно установленным фактом настоящего исследования является то, что лица молодого возраста имеют более высокую степень выраженности иммунного ответа по сравнению с людьми старшего возраста. Эти данные могут свидетельствовать о том, что при заражении вирусом КЭ лица старшей возрастной группы значительно чаще рискуют заболеть, чем люди молодого возраста.

Проведенные наблюдения показали высокую иммунологическую активность вакцины против КЭ «Энцекур® Взрослый», изученной на контингенте жителей Дальнего Востока в ИФА и в реакции нейтрализации с региональным штаммом Р-73. Она проявила высокую иммуногенность у молодых лиц по сравнению со старшей возрастной группой и у лиц женского пола во всех возрастных группах. Социально-демографические и иммуногенетические особенности указывают на важность вакцинопрофилактики, в первую очередь, лиц мужского пола и особенно старшего возраста обоих полов. И хотя степень выраженности иммунного ответа у участников исследования различалась, ее суммарный показатель после 3-х кратной прививки достиг 100%.

Таким образом, вакцина против КЭ «Энцекур® Взрослый» может быть рекомендована как эффективное средство для проведения профилактики КЭ на территории Дальнего Востока, где течение инфекции более тяжелое по сравнению с остальными регионами России и Европы.

## Список литературы

1. Волкова Л.И., Образцова Р.Г. Клиническая картина острого клещевого энцефалита на Среднем Урале. В Кн. «Клещевой энцефалит». Владивосток. - 2002. - С. 88-98.
2. Воробьева М.С. Современное состояние вакцинопрофилактики клещевого энцефалита. Там же. С. 166-169.
3. Ворошилова М.К., Жевандрова В.И., Балаян М.С. Методы лабораторной диагностики энтеровирусных инфекций. - М., 1964.
4. Леонова Г.Н. Клещевой энцефалит в Приморском крае. - Дальнаука, Владивосток. - 1997.
5. Леонова Г.Н., Павленко Е.В., Майстровская О.С., Крылова Н.В., Ковальчук Н.В., Мизеров К.С., Дитер Гниель. Разработка методологического подхода для оценки специфической активности вакцин против клещевого энцефалита на примере вакцины Энцепур®. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. - 2004- №2(15) - С.30-36.
6. Павленко Е. В., Леонова Г.Н., Яковлев А.Я., Борисевич В.Г. Анализ заболеваемости клещевым энцефалитом в Приморском крае за период с 1990-2000 годы. В Кн. «Клещевой энцефалит». Владивосток. - 2002 - С. 15-25.
7. Пахотина В.А., Вайтович М.А., Басов Ю.Н. Клещевой энцефалит в Омской области. Мат. расширенного пленума проблемной комиссии «Клещевой и другие вирусные энцефалиты» РАМН. Москва. - 2003. - С. 29-30.
8. Прокофьев В.Ф., Чернищина Л.О., Иерусалимский А.П., Коненков В.И. Иммуногенетические маркеры при клещевом энцефалите в Западной Сибири. // Бюлл. СО АМН СССР. - 1988. - №5-6. - С. 49-53.
9. Чернищина Л.О., Коненков В.И., Иерусалимский А.П. Прогнозирование предрасположенности и резистентности к заболеванию клещевым энцефалитом в зависимости от формы и варианта его течения. (Метод. реком.) Новосибирск, 1993.
10. Holzmanna H., Vorobyova M.S., Ladyzhenskaya I.P., Ferenczi E., Kundi M., Kunz C.H. Molecular epidemiology of tick-borne encephalitis virus: cross-protection between European and far eastern subtypes. Vaccine 1992;10: 345-9.
11. Leonova G.N., Borisevich V.G., Pavlenko E.V., Kulakova N.V., Belikov S.I., Gniel D. Tick-borne encephalitis in the Russian Far East. VII International Potsdam symposium on tick-borne diseases. Berlin (Germany). 13-14 March 2003.
12. Olaf Zent, Jiri Beran, Wolfgang Jilg, Tomasz Mach, Angelika Banzhoff. Clinical evaluation of a polygeline-free encephalitis vaccine for adolescents and adults.// Vaccine. - 21 (2003). - P. 738-746.

13. Olaf Zent, Wolfgang Jilg, Annelie Plentz, Tino F. Schwarz, Nikolaus Fruhwein, Hans B. Kuhr, Angelika Banzhoff. Kinetics of the immune response after primary and booster immunization against tick-borne

encephalitis (TBE) in adults using the rapid immunization schedule //Vaccine. - 21 (2003). - P. 4655-4660.

14. R.M.Zinkernagel. Избранные статьи. Екатеринбург. 2003.

*поступила в редакцию 17.10.2005*

*отправлена на доработку 15.11.2005*

*принята к печати 21.11.2005*