

ВЛИЯНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ НА ИНФЕКЦИОННУЮ АКТИВНОСТЬ ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА (ОБЗОР СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

Г.Н. Леонова

Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова, Владивосток, Россия

Influence of specific prevention on the infectious activity of the virus tick-borne encephalitis (review of own research)

G.N. Leonova

Science Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.P. Somov, Vladivostok, Russia

Резюме

В статье представлены результаты собственных многолетних исследований по эффективности специфической профилактики вирусных инфекционных болезней на примере клещевого энцефалита. Особенности формирования иммунного ответа в процессе вакцинации против клещевого энцефалита показаны на модели вакцинного препарата «Энцепур® взрослый» (Германия). Обоснованы сроки ревакцинации с учетом показателей в иммуноферментном анализе напряженности иммунитета к вирусу клещевого энцефалита, равной не менее чем 1:400. В эксперименте показаны механизмы пассивной иммунизации лиц, инфицированных вирусом клещевого энцефалита, основанном на защитном действии специфических антител. Установленный высокий уровень иммунной защиты при комплексной вакцинации препаратами против клещевого энцефалита разных производителей помогает понять эффективность ее относительно вакцинопрофилактики при других инфекциях.

Ключевые слова: вирус клещевого энцефалита, вакцинопрофилактика, пассивная иммунизация.

Введение

Специфическая профилактика инфекционных болезней предусматривает предупреждение заболевания путем создания искусственного иммунитета к возбудителю с помощью вакцинации, обеспечивающей активную иммунизацию, или с помощью препаратов, содержащих антитела к возбудителю, обеспечивающих пассивную иммунизацию. Иммунопрофилактика инфекционных болезней — важная составная часть охраны здоровья и санитарно-эпидемиологического благополучия населения, а в отдельных случаях — единственное эффективное мероприятие для предупреждения, снижения и ликвидации инфекционных заболеваний [1].

Вирус клещевого энцефалита (КЭ), вызывающий опасную для человека нейроинфекцию, является хорошей моделью для изучения механизмов

Abstract

The results of our own long-term research on the effectiveness of specific prevention of viral infectious diseases using the example of tick-borne encephalitis are presented in the article. The peculiarities of the formation of the immune response during vaccination against tick-borne encephalitis are shown on the model of the vaccine preparation «Encepur® adult» (Germany). The terms of revaccination were substantiated, taking into account the ELISA parameters of the immunity intensity to the tick-borne encephalitis virus, equal to not less than 1:400. The experiment shows the mechanisms of passive immunization of persons infected with the tick-borne encephalitis virus, based on the protective effect of specific antibodies. The established high level of immune protection during complex vaccination with drugs against tick-borne encephalitis from different manufacturers helps to understand its effectiveness in relation to vaccination against other infections.

Key words: tick-borne encephalitis virus, vaccine prevention, passive immunization.

взаимодействия возбудителей со специфическими антителами при активной и пассивной иммунизации. Этот вирус, широко распространенный в умеренной климатической зоне Евразийского континента [2], является представителем рода *Flavivirus*, семейства *Flaviviridae*, включающего около 80 различных видов вирусов [3], многие из которых являются патогенными для человека, такие как вирусы желтой лихорадки, лихорадки Западного Нила, лихорадки Денге, японского энцефалита, КЭ и другие. Вирус клещевого энцефалита (ВКЭ) состоит из сферического рибонуклеокапсида, окруженного липопротеидной мембраной [4]. Геном ВКЭ, впервые расшифрованный А.Г. Плетневым [5, 6], представлен одноцепочечной РНК позитивной полярности, состоящей приблизительно из 11 000 оснований, кодирующих один полипротеин, который имеет размер 3414 аминокислотных остатков

(а.о.). Полипротеин, в свою очередь, в процессе созревания расщепляется вирусными и клеточными протеазами с образованием 10 белков, 3 из которых являются структурными (М, С, Е). Основной структурный мембранный белок Е опосредует связывание флавивирусов с клеточными рецепторами, определяя их тропизм и вирулентность и обеспечивая образование вируснейтрализующих антител [7]. На основе генетической структуры и антигенных свойств ВКЭ был подразделен на 3 субтипа: дальневосточный, европейский и сибирский [8, 9].

С.И. Беликов и др. [10], анализируя полные нуклеотидные последовательности штаммов ВКЭ дальневосточного субтипа, сделали вывод о том, что существует связь между участками генома ВКЭ и вирулентностью штаммов. Филогенетический анализ полных геномов 84 штаммов ВКЭ, изолированных на Дальнем Востоке России, показал значительную вариабельность дальневосточной популяции вируса [11, 12, 13]. Выявленные нами 17 замен аминокислотных остатков достоверно отличали штаммы, вызвавшие очаговые и субклинические формы заболевания. Детальный анализ расположения ключевых замен аминокислот в геномах штаммов ВКЭ дальневосточного субтипа показал, что изменения патогенности штаммов, вызывающих заболевания разной тяжести течения, с наибольшей вероятностью связаны с заменами аминокислот в капсидном белке С, белке РrМ и комплексе белков NS3/NS2B. Эти белки вовлечены в процесс образования нуклеокапсида и встраивания его в клеточную мембрану для последующего отпочкования и выхода из клетки. Эффективность и совершенство этого процесса зависят от точности согласованного действия вышперечисленных белков, что способствует формированию штаммов ВКЭ, обладающих различной степенью патогенности для человека. Изучение генетической изменчивости и разнообразия ВКЭ является базой для дальнейшего развития и совершенствования методов профилактики, лечения и диагностики КЭ.

Цель исследования — с использованием комплекса методов исследований получить представление об эффективности специфической профилактики вирусных инфекционных болезней на примере клещевого энцефалита.

Вакцинопрофилактика против клещевого энцефалита (активная иммунизация)

Для решения вопросов специфической профилактики КЭ в настоящее время используют несколько вакцин: «Вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная сухая» (КЭ-Москва) и

«Клещ-Э-Вак» производства ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Россия), «ЭнцеВир®» и «ЭнцеВир® Нео детский» производства ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России (Россия), «ФСМЕ-Иммун®» и «ФСМЕ-Иммун® Джуниор» производства Пфайзер Инк (Австрия), «Энце-пур® взрослый» и «Энцепур® детский» производства ГСК Вакцинс ГмбХ (Германия), «SenTaiBao» (Changchun, Китай). Современные высокотехнологичные инактивированные очищенные концентрированные цельновирионные культуральные вакцины против КЭ, при общем сходстве технологий их получения зарубежными и российскими производителями, имеют некоторые отличия, которые не влияют на конечные защитные свойства и безопасность вакцинных препаратов и обеспечивают их взаимозаменяемость [14].

Особенности формирования иммунного ответа в процессе вакцинации против КЭ были изучены на модели вакцинного препарата «Энцепур® взрослый» (Германия) [15, 16]. По данным экспериментальных исследований [17], иммуногенная (протективная) активность вакцины «Энцепур® взрослый», содержащей самое низкое количество белка ВКЭ, — 1,5 мкг, оказалась значительно ниже показателей, установленных для отечественных вакцин КЭ и вакцины «ФСМЕ-Иммун». У лиц, привитых немецкой вакциной, случаев заболевания в литературе не описано.

Известно, что применяемые в настоящее время вакцинные препараты против разных инфекций вызывают кратковременные нетяжелые нарушения здоровья, не оставляющие стойких патологических изменений, которые называются поствакцинальными реакциями [18]. Несмотря на то, что вакцина «Энцепур® взрослый» высоко очищена и практически лишена примесей белкового происхождения, у части привитых лиц нами была зарегистрирована ее реактогенность (болезненность, гиперемия в месте введения, кратковременная субфебрильная температурная реакция, недомогание). Выявлена общая тенденция более активного накопления антител класса IgG в ИФА и вируснейтрализующих антител у лиц с поствакцинальной реакцией, что свидетельствует о специфическом характере этого процесса. При стандартной схеме вакцинации наиболее существенное различие продемонстрировали иммунологические показатели в образцах крови (1 мес. спустя после 3-й прививки). В группе привитых без поствакцинальных осложнений показатель средней геометрической титра антител (СГТА) в вирус-нейтрализационном тесте был значительно ниже (1:97), чем в группе лиц с реактогенной реакцией (1:194). Лица молодого возраста с высокой частотой поствакцинальных реакций имели более высокие показатели клеточного и гуморального иммунитета к ВКЭ, чем при-

витые старшей возрастной группы [19]. Поствакцинальные реакции у привитых лиц полностью исключить нельзя, так как они, как было показано нами [15], обусловлены также реакцией на чужеродный белок – антиген ВКЭ, который всегда присутствует в любых вакцинах. Примером тому являются современные рекомбинантные, а также инактивированные новые вакцины против вируса SARS-CoV-2, разную степень реактогенности которых избежать также невозможно [20].

Показаны различия напряженности иммунного ответа у мужчин и женщин, вакцинированных против КЭ. Особенно выражена эта разница после 3-й прививки: у женщин показатель СГТА достигал 1:208 по сравнению с этим показателем у мужчин – 1:91, причем во всех возрастных группах женщин выявлен более выраженный иммунный ответ по сравнению с мужчинами.

При изучении специфической активности вакцины «Энцепур® взрослый» в РТГА, НМФА и реакции нейтрализации по отношению к трем региональным штаммам вируса КЭ (Dal'negorsk, Primorye-202, Primorye-69) наиболее высокие показатели иммунного ответа выявлены к высоковирулентному штамму Dal'negorsk, изолированному из мозга умершего больного с очаговой формой КЭ. Самые низкие показатели иммунного ответа были определены к штамму Primorye-69, который был выделен из крови больного с интранатальной формой КЭ [15]. В то же время было отмечено, что с течением времени происходит постепенное снижение показателей иммунного ответа у привитых лиц. Из этого следует, что для проведения дальнейшей ревакцинации желательно в сыворотке крови этих лиц определять не только наличие (количество, %) специфических антител, но и напряженность иммунного ответа (титры антител).

Кроме того, информативным показателем явилось также определение степени avidности антител. В зависимости от срока вакцинации был проведен сравнительный анализ распределения avidных антител класса IgG в ИФА с учетом показателей возрастания индекса avidности у привитых лиц [15].

На рисунке 1 видно, что в год вакцинации преобладали высокоavidные антитела с индексом avidности более 80%. Так, доля лиц с индексом avidности 80–89% составила 38% случаев, а с индексом avidности 90% и более – 27,6%. Спустя 2 года после прививки доля лиц с высокоavidными антителами была ниже и составила 17,6% и 17,6% соответственно.

Широкое использование в практике только показателя ИФА для диагностики вирусных болезней, а также для изучения иммунологической эффективности вакцинопрофилактики не позволяет судить о функциональной активности обнаруживаемых антител [21]. В остром периоде и при

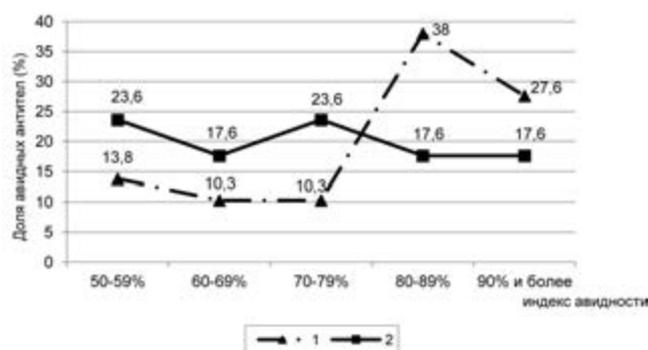


Рис. 1. Распределение avidных антител класса IgG по возрастанию индекса avidности: 1 – в год вакцинации, 2 – спустя два года после курса вакцинации

реконвалесценции больных вирусными инфекциями стали широко использовать тест на определение avidности специфических IgG антител [22–25]. При изучении краснухи было показано, как важно различать иммунные антитела прививочные от антител, появляющихся в остром периоде этой инфекции [21].

Понятие защитного титра антител появилось при изучении иммунологической активности вакцин. При этом эффективность профилактических вакцин против какой-либо инфекции оценивается по уровню иммунологических показателей, обеспечивающих защитное действие [26]. Сведения о защитном титре антител у лиц, вакцинированных против КЭ, в литературных источниках встречаются редко [27], и до настоящего времени представление о нем является предметом дискуссии [28]. Впервые титр гемагглютинирующих антител 1:10 к ВКЭ был определен как защитный в 1980 г. австрийскими исследователями [29]. В последние годы этому вопросу стали больше уделять внимание в связи с тем, что у лиц, привитых против КЭ, по результатам ИФА, зачастую (до 40–44%) формируются невысокие (1:100) титры антител класса IgG [30]. Видимо, поэтому у вакцинированных лиц могут развиваться лихорадочные формы инфекции, а в редких случаях описаны даже летальные исходы [31]. Хотя у некоторых людей даже после курса первичной вакцинации могут вырабатываться антитела с высокими титрами, которые сохраняются долго [15, 27].

В ранее опубликованных работах [32, 33] нами (на модели *in vitro*) были определены в ИФА уровни иммунологической памяти (1:100) и защитного титра (1:400) специфических антител при действии эпидемически значимой заражающей дозы вируса КЭ, равной 3,0 log TCID₅₀/ml. Мы посчитали, что такой уровень специфических антител способен обеспечить защиту пациентов на ранних стадиях инфицированности сразу после укуса клеща, содержащего ВКЭ.

Кроме того, была показана разная степень активности вируса, не нейтрализованного специфическим иммуноглобулином, в экспериментальных пробах *in vitro* и *in vivo* спустя 3, 24, 48, 72 ч после заражения культуры клеток СПЭВ и неинbredных мышей разными по вирулентности штаммами ВКЭ [32]. Установлено, что иммуноглобулин в титре 1:100 не обладал защитным действием, в титре 1:400 не ингибировал высоковирулентный штамм Dal'negorsk, в отличие от слабовирулентного штамма Primorye-437, а в титре 1:3200 — полностью ингибировал оба штамма. Однако до настоящего времени официально принято считать защитным титром антител по данным ИФА 1:100 и по реакции нейтрализации — 1:10 [29, 34].

В опытах на основе экспериментальных исследований *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo* были получены дополнительные данные по обоснованию противовирусной активности специфических антител с разными титрами по отношению к высоковирулентному дальневосточному штамму Dal'negorsk ВКЭ [33]. На модели *in vitro* нами также был использован «Иммуноглобулин человека против клещевого энцефалита» производства «НПО «Микроген», (серия П609), титр его в ИФА составлял 1:3200. Получены доказательства прямого нейтрализующего действия специфических антител класса G с титрами 1:100, 1:400 и 1:3200 относительно ВКЭ. При этом в динамике наблюдения до 72 ч после инфицирования было также показано, что антитела в титре 1:400 не способны полностью элиминировать ВКЭ в титре $3,0 \log$ ТЦД/мл, и только антитела с высокими титрами (1:3200) полностью нейтрализовали вирус и защищали монослой культуры клеток СПЭВ от цитопатического действия ВКЭ.

На другой экспериментальной модели *ex vivo* (кровь вакцинированных лиц с разными титрами антител к ВКЭ: 1:100; 1:200; 1:400; 1:800; 1:1600; 1:3200) были получены доказательства эффективного действия специфических антител в сочетании с другими факторами. Используя эту биологическую модель — наиболее приближенную к естественной модели (человек, вакцинированный против КЭ), мы показали, что в пробах со специфическими антителами в титрах более чем 1:400 нейтрализация вируса происходила быстро (спустя 24 ч). Под действием антител в титрах 1:100 и 1:200 элиминация вируса тоже происходила, но в более поздние сроки — на 3–4-е сутки после инфицирования проб крови. Кроме того, мы обратили внимание также на факт, что титры антител по данным ИФА и реакции нейтрализации (РН) в надосадочной жидкости опытных проб *ex vivo* оставались практически на одном уровне во все сроки наблюдения. Это позволяет нам считать, что взаимодействие ВКЭ со специфическими антителами не снижает их титры в том случае, если количество

более чем 1:200. Замедленная элиминация вируса происходила под действием антител с титрами 1:100–1:200, снижая их до отрицательных значений, что указывало на быстрое истощение запаса антител в этих пробах. Видимо, такие обстоятельства (низкое количество антител в присутствии ВКЭ более чем $3,0 \log$ ТЦД/мл) не препятствуют репродукции вируса. У вакцинированных лиц с такими титрами специфических антител возможно возникновение случаев заболевания, что неоднократно описано в литературе [31, 35].

Полученные результаты *ex vivo* потребовали дополнительной проверки инфекционной активности ВКЭ в опытных пробах на модели неинbredных белых мышей. Показана противовирусная активность антител с разными титрами в отношении ВКЭ в разные сроки наблюдения (1 ч, 24 ч, 48 ч и 72 ч). Экспериментальные животные, зараженные образцом крови спустя 1 ч после его инфицирования ВКЭ, практически не выживали. И только спустя 72 ч эти показатели достигли 80–100% выживаемости, что свидетельствовало о том, что во всех экспериментальных пробах крови спустя 72 ч после ее инфицирования почти полностью произошла нейтрализация ВКЭ под действием антител с титрами от 1:100 до 1:1600.

Так какой же титр специфических антител способен защитить от развития инфекционного процесса клещевого энцефалита? Видимо, этот показатель является индивидуальным с включением комплекса факторов. Считается, что для каждого конкретного человека риск развития манифестной формы инфекционного заболевания на фоне до- или постэкспозиционной профилактики зависит от сочетанного влияния нескольких факторов: особенностей макроорганизма, свойств возбудителя и условий применения препарата иммуноглобулина [36, 37]. К первой группе факторов можно отнести возраст, пол, резистентность организма, включая приобретенные и генетически обусловленные особенности иммунной системы; ко второй — молекулярно-генетические свойства вируса и его заражающую дозу. К третьей группе факторов, по мнению авторов, следует отнести количество (дозу) антител, сроки и кратность их применения относительно момента инфицирования, специфичность антител относительно структурных и неструктурных вирусных белков.

Представленные экспериментальные данные позволяют понять причины развития инфекционного процесса у вакцинированных лиц после укуса клеща, зараженного вирусом. Чтобы принять правильное решение о сроках ревакцинации, первоначально рекомендуем исследовать кровь на напряженность иммунитета к ВКЭ. Исходя из полученных данных [32, 33, 38], мы пришли к выводу о том, что быстрая элиминация вируса (спустя

1–2 сут) может происходить у вакцинированных лиц с антителами в титрах более чем 1:400. Лицам с антителами в сыворотке крови в титрах 1:100 и 1:200, скорее всего, следует предлагать обязательное проведение ревакцинации.

Следует также учитывать длительность сохранения поствакцинальных антител. Схема иммунизации, как это принято в европейских странах [39, 40], предусматривает проведение ревакцинации через 5 лет после полного курса вакцинации, в России — от 3 до 6 лет [41].

Проведенные нами исследования [15] показали, что в год вакцинации иммунный ответ в группах лиц, привитых разными вакцинами против КЭ, был на высоком уровне и практически не различался. Особенно высокий уровень иммунной защиты отмечен у лиц, привитых комбинированно вакцинами различного производства. Показатели сероконверсии и напряженности иммунного ответа в разных серологических реакциях (ИФА, НМФА и РН) к самому вирулентному и иммуногенному штамму Dal'negorsk ВКЭ у этих лиц были высокими.

2 года спустя после завершения курса вакцинации монопрепаратами различного производства, а также при комбинированной вакцинации эти показатели снизились. Постепенное снижение уровня иммунологической защищенности этих лиц указывало на то, что эта тенденция будет продолжаться и в последующие годы. В этой связи в период после полного курса вакцинации и отдаленной ревакцинации мы рекомендуем периодически наблюдать за напряженностью гуморального иммунитета, что поможет защитить от заболевания КЭ лиц, пострадавших от укуса зараженного клеща.

Пассивная иммунизация, механизмы защитного действия специфических антител против клещевого энцефалита

В исторических очерках об открытии в 1937 г. на Дальнем Востоке клещевого энцефалита первой экспедицией под руководством вирусолога Л.А. Зильбера невролог А.Н. Шаповал [42] вспоминал о том, что М.П. Чумаков предложил использовать лечебную сыворотку из крови переболевших пациентов для лечения тяжелых форм этой нейротрофической инфекции. Тогда же впервые были получены неоспоримые данные о терапевтическом действии серотерапии. Однако за весь исторический период серотерапия (а в настоящее время — иммуноглобулинотерапия) оценивалась не только положительно, но и подвергалась критике разными авторами [43–45].

Н.А. Пиньевской и др. [36, 37] проведен анализ накопленных в литературе данных и собственных результатов по изучению протективной активности препаратов антител к ВКЭ, оптимальных доз

и сроков их введения. В ходе анализа было установлено, что все работы с отрицательной оценкой эффективности препаратов противоклещевого иммуноглобулина (ИГ) содержат результаты исследований, дизайн которых с позиций доказательной медицины непригоден для решения этого вопроса. Например, при использовании специфических антител феномена иммунного усиления инфекционного процесса КЭ, широко обсуждаемого в научной среде [46], в лечебной практике никогда не выявляли [47–50]. В то же время на основании анализа многочисленных экспериментальных и эпидемиологических наблюдений был сделан вывод о том, что, наряду с противоречивостью некоторых полученных результатов, серопротектика снижает вероятность заболевания КЭ в 3–5 раз [42].

По мнению Н.А. Пиньевской [36, 37], несмотря на наличие пробелов в современных знаниях о механизмах антителообусловленной противовирусной защиты, многовекторность действия специфических антител различается при их доэкспозиционном и постэкспозиционном применении. Так, специфические антитела подавляют вход вируса в эукариотическую клетку и выход из нее реплицированного потомства. Они могут нейтрализовать вирус самостоятельно и при участии комплемента, тормозят активацию системы комплемента и предотвращают комплемент-опосредованное повреждение тканей, а также могут стимулировать эндогенный гуморальный и клеточный иммунный ответ, индуцируя долговременные защитные «вакциноподобные эффекты». Специфические антитела содействуют активации Т-клеточных механизмов противовирусной защиты, регулируют продукцию и активность цитокинов, в кооперации с интерферонами они способны также подавлять репродукцию вируса внутри клеток [47, 51–54].

Такая многовекторность суждения разных специалистов об эффективности специфического иммуноглобулина при экстренной профилактике и лечении КЭ определила необходимость проведения экспериментальных исследований, уточняющих и дополняющих механизмы действия и эффективности этого препарата [55].

На модели *in vitro* были проведены доклинические исследования механизмов защитного действия специфических антител по отношению к ВКЭ. Влияние специфического IgG на ВКЭ оценивали комплексно по вирулицидному, профилактическому, прямому антивирусному действию и по внутриклеточной ингибиции (лечебному действию). Использованы результаты, полученные в ИФА, по титрованию вируса и рассчитанные по коэффициенту ингибиции (КИ). С помощью нелинейного регрессионного анализа процента ан-

тигенположительных проб в ИФА получены значения половинной максимальной ингибирующей концентрации (IC_{50}) антител: при вирулицидном – $3,8 \pm 0,7$ ед./мл, профилактическом – $42,8 \pm 9,9$ ед./мл, прямом антивирусном – $7,2 \pm 0,9$ ед./мл и лечебном – $1,7 \pm 0,4$ ед./мл действиях.

Рассматривая результаты вирусингибирующих свойств ИГ при разных модельных схемах исследования, можно дать объяснение механизмов действия специфических антител. По данным вирулицидного действия ИГ (рис. 2А), получены вполне ожидаемые результаты, свидетельствующие о нейтрализации ВКЭ под действием специфических антител. Результаты таких опытов были описаны нами многократно, в разных вариациях экспериментов *in vitro*, *ex vivo*, *in vivo* было установлено прямое нейтрализующее действие ИГ относительно ВКЭ [27, 32, 33].

Профилактическая модельная схема применения ИГ (рис. 2В) предусматривала действие антител на протяжении 2 ч непосредственно на клетки высокочувствительной культуры СПЭВ с последующим заражением их ВКЭ.

В то же время в клинической практике принято считать, что профилактическое применение специфического ИГ – это применение его в 1–3 е сут после укуса клеща, в котором были выявлены маркеры ВКЭ. Еще А.Н. Шаповал [42] считал, что специфические антитела могут связываться не только с ВКЭ, но и с клетками тканей, чувствительных к вирусу, и тем самым способствовать защите организма от действия вируса. Значит, в лечебной практике специфическую иммунопрофилактику правильнее рассматривать не как экстренную профилактику, а как экстренное лечение пациента в ранний период инфицирования ВКЭ. Эффективность такой пассивной иммунизации, по данным ряда авторов, достигает более 60% [56, 57]. Такой же эффект пассивной иммунизации можно наблюдать при экспериментальной схеме прямого антивирусного действия ИГ на ВКЭ, включающего одновременное адсорбирующее воздействие вируса и ИГ на клетки СПЭВ (рис. 2С). Здесь, несмотря на короткий срок взаимодействия ИГ с вирусом (1 ч), показана возможность транзита ИГ, связанного с вирусом, в чувствительные клетки и полную элиминацию вируса при концентрации препарата 32 ед./мл.

При пролонгированном действии ИГ (48 ч, срок опыта) показана наивысшая эффективность ингибирования вируса, находящегося не только вне клеток СПЭВ, но и проникшего в клетки вместе с ИГ, что указывает на внутриклеточный механизм ингибирующего действия ИГ на ВКЭ (рис. 2D). Нейтрализация вируса начала происходить под действием ИГ в дозе с 4 ед./мл, а полная защита клеток наступила при концентрации ИГ 8 ед./мл.

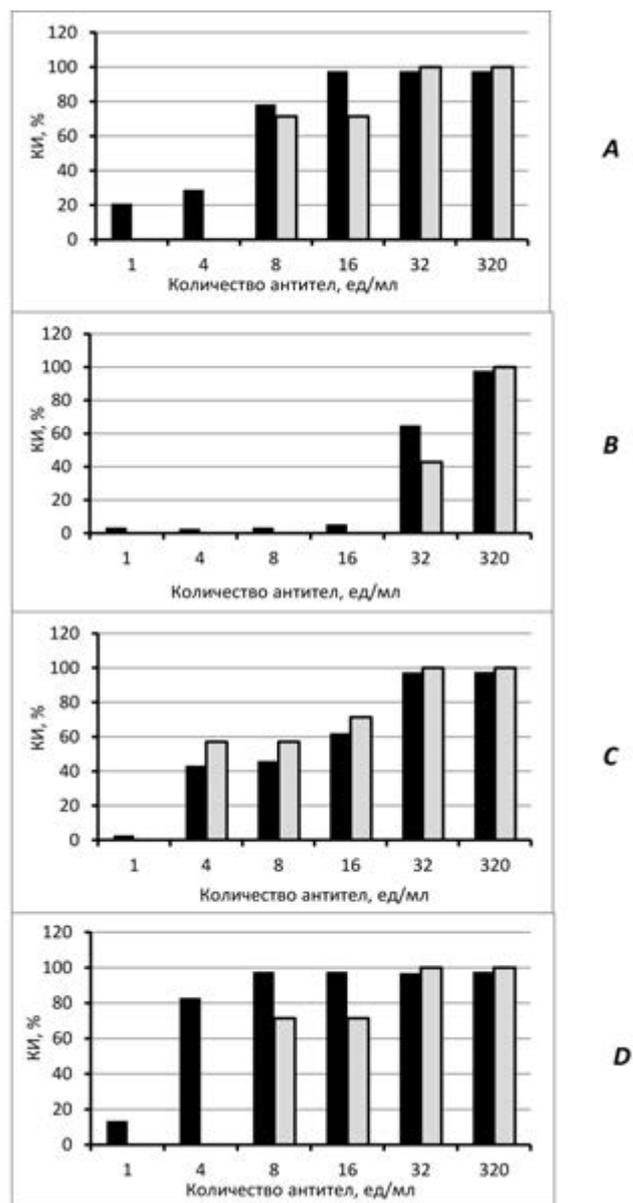


Рис. 2. Эффективность специфического иммуноглобулина с разными дозами антител при разных модельных схемах применения по отношению к вирусу клещевого энцефалита: А – вирулицидное действие; В – профилактическое действие; С – прямое антивирусное действие; D – внутриклеточная репликация. Черный столбец – коэффициент ингибиции (КИ) по данным ИФА; серый – коэффициент ингибиции по данным титрования вируса в пробах

Значит, вирус, непосредственно связанный с гомологичными антителами, проникает в чувствительную клетку и может обеспечить лечебный эффект противоклещевого ИГ при разных формах инфекционного процесса, как было показано многими авторами [43, 45].

Заключение

В результате проведенных экспериментов было показано, что специфический ИГ оказывает комплексное ингибирующее действие на ВКЭ, как обладая прямой нейтрализующей активностью на вирус, так и снижая его адсорбцию и внутриклеточную репликацию. Это характеризует специфический ИГ как высокоэффективный противовирусный препарат, обоснованно применяемый для лечения и пассивной иммунизации лиц, инфицированных ВКЭ. В то же время препараты сывороточного иммуноглобулина против КЭ, полученные из донорской крови, имеют недостатки — повышенный риск заражения известными и неизвестными патогенами, индикация которых затруднена или порой невозможна. Поэтому разработка новых альтернативных препаратов для экстренной профилактики КЭ остается актуальной до настоящего времени.

В то же время полученные данные помогают понять, что вряд ли антитела, содержащиеся в препарате ИГ, активно влияют непосредственно на клетки организма, в том числе на клетки культуры СПЭВ, чувствительной к ВКЭ. Полноценная защита клеток от ВКЭ при профилактической схеме эксперимента наступала только при высокой концентрации антител (320 ед./мл), которую можно достичь у лиц, вакцинированных против КЭ. В этой связи в период после полного курса и бустер-вакцинации мы рекомендуем периодически наблюдать за напряженностью гуморального иммунитета, что поможет принять решение о необходимости очередной вакцинации. В современных условиях к группе риска инфицирования следует отнести лиц, пребывающих в особых условиях организованных коллективов и проживающих на эндемичных территориях по клещевому энцефалиту [58]. В связи с тем, что эта инфекция является возрастающей проблемой общественного здравоохранения в Центральной, Северной и Восточной Европе, на национальном уровне вакцинация против клещевого энцефалита рекомендована во многих странах (Чехия, Словения, Эстония и Латвия). В России прививки против КЭ включены в Национальный календарь профилактических прививок и обеспечиваются, в основном, за счёт средств регионального бюджета, промышленных предприятий и собственных средств граждан.

Показанная эффективность комплексной вакцинации препаратами против КЭ разных производителей помогает понять современные вызовы относительно вакцинации при других инфекциях, в частности, против инфекции COVID-19, для профилактики которой уже применяются разные вакцины и еще создаются другие вакцинные препараты.

Работа выполнена в рамках темы № 0545-2019-0007 государственного задания Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова Роспотребнадзора.

Литература

- Петрова, А.Г. Мнение врачей различных специальностей о вакцинации: опасения и ожидания / А.Г. Петрова [и др.] // Журн. Инфектологии. — 2020. — Т. 12, № 2. — С. 104–112.
- Heinze D.M., Gould E.A., Forrester N.L. Revisiting the clinal concept of evolution and dispersal for the tick-borne flaviviruses by using phylogenetic and biogeographic analyses // *J Virol.* — 2012. — V.86. — P. 8663-8671. doi: 10.1128/JVI.01013-12.
- Lindenbach, B.D. Flaviviridae: The viruses and their replication. In: Knippe DM, Howley PM. Editors. *Fundamental Virology* // Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2001. — P. 589-641.
- Heinz, F.X. C.W. Mandl. The molecular biology of tick-borne encephalitis virus // *APMIS.* — 1993. — V.101. — P. 735-745.
- Плетнев, А.Г. N-концевые аминокислотные последовательности структурных белков вируса клещевого энцефалита / А.Г. Плетнев, В.Ф. Ямщиков // *Биоорг. Химия.* — 1985. — № 11(12). — С. 1681–1684.
- Pletnev A.G., Yamshchikov V.F., Blinov V.M. Nucleotide sequence of the genome and complete amino acid sequence of the polyprotein of tick-borne encephalitis virus // *Virology.* — 1990. — 174(1). — P. 250-263.
- Roehrig, J.T. Antigenic structure of flavivirus proteins / J.T. Roehrig // *Adv. Virus. Res.* — 2003. — Vol.59. — P. 141-175.
- Ecker M., Allison S.L., Meixner T., Heinz F.X. Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europa and Asia // *J. Gen. Virol.* — 1999. — 80. — P. 179–185. doi: 10.1099/0022-1317-80-1-179.
- King, A.M.Q., Adams, M.J., Carstens, E.B. and Lefkowitz, E.J. *Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses.* // Ed: San Diego: Elsevier. — 2012. — P. 1003-1020.
- Беликов, С.И. Анализ полногеномных последовательностей штаммов дальневосточного субтипа вируса клещевого энцефалита, обладающих различной нейровирулентностью для человека / С.И. Беликов [и др.] // *Бюлл. Сиб. Отдел. РАНН.* — 2007. — № 4. — С. 22–28.
- Belikov SI, Kondratov IG, Potapova UV, Leonova GN The relationship between the structure of the tick-borne encephalitis virus strains and their pathogenic properties // *PLoS One.* 9(4):e94946. 2014. doi:10.1371/journal.pone.0094946.
- Leonova G.N., Belikov S.I., Kondratov I.G. Characteristics of far eastern strains of tick-borne encephalitis virus // *Arch Virol.* — 2017. DOI 10.1007/s00705-017-3309-1.
- Леонова, Г.Н. Филогенетический анализ и распространение вируса клещевого энцефалита дальневосточного субтипа на территории Азии / Г.Н. Леонова, С.И. Беликов // *Вопр. вирусологии.* — 2019. — № 64(5).
- Воробьева, М.С. История создания и оценка качества современных вакцин клещевого энцефалита отечественного и зарубежного производства / М.С. Воробьева [и др.] // *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* — 2013. — № 3. — С. 40–44.
- Леонова, Г.Н. Клещевой энцефалит: актуальные аспекты / Г.Н. Леонова. — М: И.В. Балабанов, 2009. — 168 с.

16. Вакцины и вакцинация. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. В.В. Зверева, Р.М. Хайтова. — М.: ГЭОТАР-Медиа. 2014. — 640 с.
17. Афонина, О.С. Изучение протективных свойств вакцин против вирулентных штаммов вируса клещевого энцефалита трех генотипов: европейского, дальневосточного и сибирского (Экспериментальное исследование) / О.С. Афонина [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. — 2017. — №1(92). — С. 62—68.
18. Медуницын, Н.В. Побочное действие вакцин / Н.В. Медуницын // Биопрепараты. — 2001. — №3. — С. 10—12.
19. Леонова, Г.Н. Реактогенность вакцины против клещевого энцефалита «Энцепур®Взрослый» и иммунный ответ на ее введение / Г.Н. Леонова [и др.] // Мед. иммунол. — 2005. — № 7(4). — С. 391—396.
20. Kenneth Lundstrom The Potential of RNA Vaccines for Infectious Diseases and COVID-19. *Vaccine Research*. — 2020. — 7(1). P. 25-37. DOI: 10.29252/vacres.7.1.25.
21. Kneitz R.H., Schubert J., Tollmann F., Zens W., Hedman K., Wissbrich B. A new method for determination of varicella-zoster virus immunoglobulin G avidity in serum and cerebrospinal fluid // *BMC Infectious Diseases*. — 2004. — №4. — С. 33.
22. Распопин, В.В. Индекс avidности специфических IgG в диагностике заболеваний, вызванных вирусами Западного Нила и клещевого энцефалита / В.В. Распопин [и др.] // *Клин. лаб. диагностика*. — 2007. — № 4. — С. 29—32.
23. Simmons V., Porter K.R., Hayes C.G., Vaughn D.M., Putnak R. Characterization of Antibody Responses to Combinations of a Dengue Virus Type 2 DNA Vaccine and Two Dengue Virus Type 2 Protein Vaccines in Rhesus Macaques // *J. Virol.* — 2006. — № 10. — P. 9577-85.
24. Hangartner L., Zinkernagel R.M., Hengartner H. Antiviral antibody responses: The two extremes of a wide spectrum // *Nature Reviews in Immunology*. — 2006. — № 6. — P. 231-243.
25. Vauloup-Fellous C., Grangeot-Keros Humoral Immune Response after Primary Rubella Virus Infection and after Vaccination // *Clin. Vaccine Immunol.* — 2007. — №5. — 644-647.
26. Брико, Н.И. Критерии оценки эффективности вакцинации / Н.И. Брико // *Вакцинация*. — 2000. — № 5(11). — С. 6—7.
27. Leonova G.N., Pavlenko E.V., Maystrovskaya O.S., Chaousov E.V. Protective antibody titer for patients vaccinated against tick-borne encephalitis. *Procedia in Vaccinology*. — 2011. — vol. 4. — P. 84-91. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.provac.2011.07.012>
28. Morozova O.V., Bakhvalova V.N., Potapova O.F., et al. Evaluation of immune response and protective effect of four vaccines against the tick-borne encephalitis virus // *Vaccine*. — 2014. — Vol. 32, N 25. — P. 3101-3106. doi: [10.1016/j.vaccine.2014.02.046](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.02.046).
29. Kunz C.H., Heinz F., Hofmann H. Immunogenicity and Reactogenicity of a Highly Purified Vaccine against Tick-borne Encephalitis // *J. Med. Virol.* — 1980. — 6. — P.103-109. <https://doi.org/10.1002/jmv.1890060202>.
30. 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). — P. 2899-2904. doi: [10.1016/j.vaccine.2009.02.069](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.02.069)
31. Погодина, В.В. Актуальные проблемы клещевого энцефалита на рубеже XX—XXI веков / В.В. Погодина // *Медицинская вирусология*. — 2015. — № 29(2). — С. 24—32.
32. Леонова, Г.Н. Значение уровня концентрации специфических антител в элиминации разных штаммов вируса клещевого энцефалита / Г.Н. Леонова, В.А. Лубова, А.В. Калинин // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2017. — № 2 (93). — С. 50—54. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-2-50-54>.
33. Леонова, Г.Н. Комплексная оценка влияния специфических антител на инфекционную активность вируса клещевого энцефалита / Г.Н. Леонова [и др.] // *Инфекция и иммунитет*. — 2019. — 9(3—4). — С.559—567.
34. Санитарные правила СП 3.1.3. 2352-08 «Профилактика клещевого вирусного энцефалита».
35. Погодина, В.В. Клещевой энцефалит с молниеносным течением и летальным исходом у многократно вакцинированного пациента / В.В. Погодина [и др.] // *Вопр. вирусологии*. — 2013. — № 2. — С. 33—37.
36. Пенъевская Н.А. Эффективность применения препаратов иммуноглобулина для постэкспозиционной профилактики клещевого энцефалита в России (обзор полувекового опыта) / Н.А. Пенъевская, Н.В. Рудаков // *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. — 2010. — № 1. — С. 53—59.
37. Пенъевская, Н.А. Мета-анализ эффективности применения препаратов иммуноглобулина для постэкспозиционной профилактики клещевого энцефалита в России / Н.А. Пенъевская, Н.В. Рудаков, А.Л. Агафонов // *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. — 2010. — № 3. — С. 58—63.
38. 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). — P. 2899—2904.
39. Хайнц, Ф. Анализ эффективности вакцинации населения природных очагов Австрии против клещевого энцефалита / Ф. Хайнц [и др.] // *Вопр. вирусологии*. — 2008. — № 53(2). — С.19—27.
40. Heinz F.X., Kunz C. Tick-borne encephalitis and the impact of vaccination // *Arch. Virol.* — 2004. — vol. 18. — P. 201-205.
41. Есюнина, М.С. Длительность сохранения постпрививочного иммунитета к вирусу клещевого энцефалита после ревакцинаций / М.С. Есюнина, В.В. Романенко, А.С. Клячина // *Медицинская вирусология*. — 2015. — № 29(2). — С. 132.
42. Шаповал, А.Н. Клещевой энцефалит / А.Н. Шаповал. — М.: Медицина, 1980. — 256 с.
43. Верета, Л.А. Связь лечебной эффективности иммуноглобулина против клещевого энцефалита со специфической активностью препарата и сроками его введения / Л.А. Верета, Т.А. Захарычева, В.И. Александров // *Неврология и психиатрия*. — 1994. — № 2. — С. 68—70.
44. Воробьева, М.С. Современное состояние заболеваемости и специфической серопротективности клещевого энцефалита в России / М.С. Воробьева, Г.М. Воронкова, М.Н. Расщепкина // *Биопрепараты*. — 2005. — № 3. — С. 20—28.
45. Олефир, Ю.В. Отечественный препарат иммуноглобулина человека для экстренной профилактики и лечения клещевого энцефалита / Ю.В. Олефир [и др.] // *Иммунология*. — 2015. — № 6. — С. 353—357.
46. Ruzek D., Županc T.A., Borde J., et al. Tick-borne encephalitis in Europe and Russia: Review of pathogenesis, clinical features, therapy, and vaccines // *Antiviral Research*. — 2019. — Vol. 164 — P. 23—51. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2019.01.014>.
47. Kreil T.R., Eibl M.M. Pre- and postexposure protection by passive immunoglobulin but no enhancement of infection with a flavivirus in a mouse model // *J. Virol.* — 1997. — 71(4). — P. 2921-2927.
48. Elsterova J., Palus M., Sirmarova J., et al. Tick-borne encephalitis virus neutralization by high dose intravenous immu-

noglobulin // *Ticks and Tick-borne Diseases*. — 2017. — 8(2). — 253-258. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2016.11.007>.

49. Elgundi Z., Reslan M., Cruz E., et al. The state-of-play and future of antibody therapeutics // *Advanced Drug Delivery Reviews*. — 2017. — 122(1). — P. 2-19. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.11.004>.

50. Secher T., Guilleminault L., Reckampe K., et al. Therapeutic antibodies: A new era in the treatment of respiratory diseases? // *Pharmacology & Therapeutics*. — 2018. — Vol. 189. — P.149–172. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.05.003>.

51. Griffin D., Levine B., Tyor W., et al. The role of antibody in recovery from alphavirus encephalitis // *Immunol. Rev.* — 1997. — Vol. 159. — P. 155-161.

52. Kreil T.R., Maier E., Fraiss S., et al. Neutralizing antibodies protect against lethal flavivirus challenge but allow for the development of active humoral immunity to a nonstructural virus protein // *J Virol.* — 1998. — 72 (4). — P. 3076-3081.

53. Pierson Th.C., Diamond M.S. Molecular mechanisms of antibody-mediated neutralisation of flavivirus infection // *Exp. Rev. Mol. Med.* — 2008. — Vol. 10. — e12. doi: 10.1017/S1462399408000665.

54. Pelegrin M., Naranjo-Gomez M., Piechaczyk M. Antiviral Monoclonal Antibodies: Can They Be More Than Simple Neutralizing Agents? // *Trends in Microbiology*. — 2015. — 23(10). — P. 653-665. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2015.07.005>.

55. Leonova G. N. Mechanisms of Protective Actions of Specific Antibodies against the Tick-Borne Encephalitis Virus // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. — 2020. -vol. 169. — P. 657–660. <https://doi.org/10.1007/s10517-020-04948-w>

56. Козлова, И.В. Экспресс-диагностика и экстренная профилактика иксодовых клещевых инфекций / И.В. Козлова [и др.]. — М.: ООО «Компания БОРГЕС», 2009. — 216 с.

57. Пеньевская, Н.А. Оценка эффективности этиотропной профилактики инфекций, передающихся иксодовыми клещами: проблемы теории и практики / Н.А. Пеньевская. — Омск: ИЦ «Омский научный вестник», 2010. — 232 с.

58. Брико, Н.И. Вакцинопрофилактика инфекционных заболеваний у взрослых / Н.И. Брико [и др.] // *Журнал инфектологии*. — 2018. — Т. 10, № 2. — С. 5–16.

References

1. Petrova A.G., Bayanova T.A., Vanyarkina A.S., Rychkova L.V. Views of the physicians of different specialties on the vaccination: concerns and expectations. *Zhurnal Infektologii* 2020; 12(2):104-112. DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-2-104-112 (in Russian)

2. Heinze D.M., Gould E.A., Forrester N.L. Revisiting the clinal concept of evolution and dispersal for the tick-borne flaviviruses by using phylogenetic and biogeographic analyses. // *J Virol*. 2012; V.86: 8663-8671. doi: 10.1128/JVI.01013-12

3. Lindenbach, B.D. Flaviviridae: The viruses and their replication. In: Knippe DM, Howley PM. Editors. *Fundamental Virology* // Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2001: 589-641.

4. Heinz, F.X. C.W. Mandl. The molecular biology of tick-borne encephalitis virus. // *APMIS* 1993; V.101: 735-745.

5. Pletnev A.G., Yamshchikov V.F. N-terminal amino acid sequences of tick-borne encephalitis virus structural proteins. *Bioorganicheskaya himiya*. 1985;11(12): 1681-1684 (in Russian).

6. Pletnev A.G., Yamshchikov V.F., Blinov V.M. Nucleotide sequence of the genome and complete amino acid sequence of the polyprotein of tick-borne encephalitis virus // *Virology*. 1990; 174(1): 250-263.

7. Roehrig, J.T. Antigenic structure of flavivirus proteins / J.T. Roehrig. // *Adv. Virus. Res.* 2003; Vol.59: 141-175.

8. Ecker M., Allison S.L., Meixner T., Heinz F.X. Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europa and Asia. *J. Gen. Virol.*, 1999; 80: 179–185. doi: 10.1099/0022-1317-80-1-179

9. King, A.M.Q., Adams, M.J., Carstens, E.B. and Lefkowitz, E.J. *Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. Ed: San Diego: Elsevier. 2012; 1003-1020.

10. Belikov S.I. et al. Analysis of genome-wide sequences of the Far Eastern subtype strains of tick-borne encephalitis virus with variable neurovirulence for humans // *Byull. Sib. Otdel. RAMN*. 2007; №4: 22-28 (in Russian).

11. Belikov SI, Kondratov IG, Potapova UV, Leonova GN The relationship between the structure of the tick-borne encephalitis virus strains and their pathogenic properties // *PLoS One*. 9(4):e94946. 2014. doi:10.1371/journal.pone.0094946.

12. Leonova G.N., Belikov S.I., Kondratov I.G. Characteristics of far eastern strains of tick-borne encephalitis virus // *Arch Virol* 2017. DOI 10.1007/s00705-017-3309-1.

13. Leonova G.N., Belikov S.I. Phylogenetic analysis and distribution of the tick-borne encephalitis virus of the Far Eastern subtype in Asia. *Vopr. Virusologii*. 2019; 64(5) DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2019-64-5-250-256> (in Russian)

14. Vorobieva M.S. et al. The history of creation and quality assessment of modern tick-borne encephalitis vaccines of domestic and foreign production // *Vedomosti Nauchnogo centra ekspertizy sredstv medicinskogo primeneniya*. 2013; №3: 40–44 (in Russian).

15. Leonova G.N. Tick-borne encephalitis: topical aspects. Moscow: I.V.Balabanov, 2009. — 168. (in Russian).

16. Vaccines and vaccinations. National leadership. Short edition / ed. V.V. Zvereva, R.M. Khaitova. — M.: GEOTAR-Media. 2014: 640 (in Russian).

17. Afonina O.S., Terehina L.L., Barhaleva O.A., Ladyzhenskaja I.P., Sarkisjan K.A., Vorob'eva M.S. Experimental study of cross-immune response to TBE virus antigens different genotypes strains in myshe Balbi/c immunized with different variants of tick-borne encephalitis vaccine. *Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika*. 2014; 5 (78): 88 – 96 (in Russian).

18. Medunitsin N.V. Side effects of vaccines // *Biopreparaty*. 2001; №3:10-12 (in Russian).

19. Leonova G.N., et al. Reactogenicity of the vaccine against tick-borne encephalitis "Encepur@Adult" and the immune response to its administration // *Med. immunol.* 2005; 7(4): 391-396 (in Russian).

20. Kenneth Lundstrom The Potential of RNA Vaccines for Infectious Diseases and COVID-19. *Vaccine Research* 2020; 7(1): 25-37. DOI: 10.29252/vacres.7.1.25

21. Kneitz R.H., Schubert J., Tollmann F., Zens W., Hedman K., Wissbrich B. A new method for determination of varicella-zoster virus immunoglobulin G avidity in serum and cerebrospinal fluid // *BMC Infectious Diseases*. 2004; №4: 33.

22. Raspopin V.V. et al. Avidity index of specific IgG in the diagnosis of diseases caused by West Nile viruses and tick-borne encephalitis // *Klin. lab. diagnostika*. 2007; №4: 29-32 (in Russian).

23. Simmons V., Porter K.R., Hayes C.G., Vaughn D.M., Putnak R. Characterization of Antibody Responses to Combinations of a Dengue Virus Type 2 DNA Vaccine and Two Dengue Virus Type 2 Protein Vaccines in Rhesus Macaques // *J. Virology*. 2006; № 10: 9577-85.

24. Hangartner L., Zinkernagel R.M., Hengartner H. Antiviral antibody responses: The two extremes of a wide spectrum // *Nature Reviews in Immunology*. 2006; № 6: 231-243.

25. Vauloup-Fellous C., Grangeot-Keros Humoral Immune Response after Primary Rubella Virus Infection and after Vaccination // *Clin. Vaccine Immunol.* 2007; №5: 644-647.

26. Briko N.I. Criteria for evaluating the effectiveness of vaccination // *Vakcinaciya*. 2000; 5(11): 6-7. (in Russian).

27. Leonova G.N., Pavlenko E.V., Maystrovskaya O.S.,

- Chausov E.V. Protective antibody titer for patients vaccinated against tick-borne encephalitis. *Procedia in Vaccinology*. 2011; vol. 4: 84-91. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.provac.2011.07.012>
28. Morozova O.V., Bakhvalova V.N., Potapova O.F., et al. Evaluation of immune response and protective effect of four vaccines against the tick-borne encephalitis virus // *Vaccine*. 2014; Vol. 32, N 25: 3101-3106. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.02.046.
29. Kunz C.H., Heinz F., Hofmann H. Immunogenicity and Reactogenicity of a Highly Purified Vaccine against Tick-borne Encephalitis. *J. Med. Virol.*, 1980; no. 6:103-109. <https://doi.org/10.1002/jmv.1890060202>
30. 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): 2899-2904. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.02.069>
31. Pogodina V.V. Actual problems of tick-borne encephalitis at the turn of XX-XXI centuries. *Medicinskaya virusologiya*, 2015, vol. 29, no. 2, pp. 24-32 (in Russian).
32. Leonova G.N., Lubova V.A., Kalinin A.V. The effect of the level of specific antibodies on elimination of different tick-borne encephalitis virus strains. *Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika*, 2017; 2(93): 50-56. doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-2-50-54> (in Russian).
33. Leonova G.N. et al. Comprehensive assessment of the effect of specific antibodies on the infectious activity of the tick-borne encephalitis virus. *Infekciya i immunitet*. 2019; 9(3-4):559-567. DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-2019-3-4-559-567> (in Russian)
34. Sanitary rules 3.1.3.2352-08 «Prevention of tick-borne encephalitis»: <http://docs.cntd.ru/document/902094567> (in Russian)
35. Pogodina V.V., Levina L.S., Skrynnik S.M., Travina N.S., Karan L.S., Kolyasnikova N.M., Kamyshova V.Ya., Gerasimov S.G., Malenko G.V., Perminov L.V., Popov M.A., Bochkova N.G. Tick-borne encephalitis with fulminant course and lethal outcome in patients after plural vaccination. *Voprosy virusologii = Problems of virology*, 2013, no. 2, pp. 33-37 (in Russian).
36. Pen'evskaya N.A., Rudakov N.V. Efficiency of the use of immunoglobulin preparations for post-exposure prophylaxis of tick-borne encephalitis in Russia (a review of half a century of experience) // *Medicinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni*. 2010; №1: 53-59 (in Russian).
37. Pen'evskaya N.A., et al. Meta-analysis of the effectiveness of the use of immunoglobulin preparations for post-exposure prophylaxis of tick-borne encephalitis in Russia. *Medicinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni*. 2010; №3: 58-63 (in Russian).
38. 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): 2899-2904. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.02.069
39. Heinz F.X., Holzmann H., Essl A., Kundt M. Analysis of the efficiency of tick-borne encephalitis vaccination in the population in the natural foci of Austria. *Voprosy virusologii = Problems of virology*. 2008; 53(2):19-27 (in Russian).
40. Heinz F.X., Kunz C. Tick-borne encephalitis and the impact of vaccination. *Arch. Virol.*, 2004; vol. 18: 201-205.
41. Eshunina M.S., Romanenko V.V., Kilyachina A.S. Duration of maintenance of post-vaccination immunity to tick-borne encephalitis virus after revaccinations // *Medicinskaya virusologiya*. 2015; 29(2): 132 (in Russian).
42. Shapoval A.N. Tick-borne encephalitis. Moskva. *Medicina*; 1980 (in Russian).
43. Vereta L.A., Zakharycheva T.A., Aleksandrov V.I. The relationship of the therapeutic effectiveness of immunoglobulin against tick-borne encephalitis with the specific activity of the drug and the timing of its administration. *Nevrologiya i psichiatriya*. 1994; №2:68-70 (in Russian).
44. Vorobieva M.S., et al. Current state of incidence and specific seroprevention of tick-borne encephalitis in Russia. *Biopreparaty*. 2005; №3:20-8 (in Russian).
45. Olefir Yu.V., Merkulov V.A., Vorobyova M.S., Rukavishnikov A.V., Bondarev V.P., Shevtsov V.A. Domestic preparation of human immunoglobulin for emergency prevention and treatment of tick-borne encephalitis // *Immunologiya*. 2015; № 6:353-357 (in Russian).
46. Ruzek D., Županc T.A., Borde J., et al. Tick-borne encephalitis in Europe and Russia: Review of pathogenesis, clinical features, therapy, and vaccines // *Antiviral Research*. 2019; Vol. 164: 23-51. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2019.01.014>
47. Kreil T.R., Eibl M.M. Pre- and postexposure protection by passive immunoglobulin but no enhancement of infection with a flavivirus in a mouse model // *J. Virol*. 1997;71(4): 2921-2927
48. Elsterova J., Palus M., Sirmarova J., et al. Tick-borne encephalitis virus neutralization by high dose intravenous immunoglobulin // *Ticks and Tick-borne Diseases*. 2017; 8(2): 253-258. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2016.11.007>
49. Elgundi Z., Reslan M., Cruz E., et al. The state-of-play and future of antibody therapeutics // *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2017; 122(1): 2-19. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.11.004>
50. Secher T., Guilleminault L., Reckampe K., et al. Therapeutic antibodies: A new era in the treatment of respiratory diseases? // *Pharmacology & Therapeutics*. 2018; Vol. 189:149-172. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.05.003>
51. Griffin D., Levine B., Tyor W., et al. The role of antibody in recovery from alphavirus encephalitis // *Immunol. Rev*. 1997; Vol. 159: 155-161.
52. Kreil T.R., Maier E., Fraiss S., et al. Neutralizing antibodies protect against lethal flavivirus challenge but allow for the development of active humoral immunity to a nonstructural virus protein // *J Virol*. 1998; 72 (4): 3076-3081.
53. Pierson Th.C., Diamond M.S. Molecular mechanisms of antibody-mediated neutralisation of flavivirus infection // *Exp. Rev. Mol. Med*. 2008; Vol. 10: e12. doi: 10.1017/S1462399408000665.
54. Pelegrin M., Naranjo-Gomez M., Piechaczyk M. Antiviral Monoclonal Antibodies: Can They Be More Than Simple Neutralizing Agents? // *Trends in Microbiology*. 2015; 23(10): 653-665. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2015.07.005>
55. Leonova G. N. Mechanisms of Protective Actions of Specific Antibodies against the Tick-Borne Encephalitis Virus Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2020; vol. 169: 657-660. <https://doi.org/10.1007/s10517-020-04948-w> (in Russian)
56. Kozlova I.V., Zlobin V.I., Vorob'eva M.S., Verkhovina M.M. Express diagnostics and emergency prevention of ixodid tick-borne infections. M.; 2009. — 216. (in Russian).
57. Penievskaya N.A. Evaluation of the effectiveness of etiologic prevention of infections transmitted by ixodid ticks: problems of theory and practice. Omsk; 2010. — 232. (in Russian).
58. Briko N.I. et al. *Zhurnal infekologii*. 2018;10(2):5-16. doi: 10.22625/2072-6732-2018-10-2-5-16 (in Russian).

Автор:

Леорова Галина Николаевна — главный научный сотрудник лаборатории природно-очаговых трансмиссивных инфекций Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова, д.м.н., профессор; e-mail: galinaleon41@gmail.com