

## Применение препаратов Имунофан, Полиоксидоний, Ронколейкин, Сальмозан и Фоспренил для потенцирования гуморального иммунного ответа у кроликов – продуцентов энтеровирусных диагностических сывороток

В.Г. Козлов (vgkozlov@mail.ru), Ю.Х. Хапчаев, А.А. Ишмухаметов

ФГУП «Предприятие по производству бактерийных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», Москва

### Резюме

Экспериментально определена избирательная и непостоянная адъювантная активность препаратов Имунофан, Полиоксидоний, Ронколейкин, Сальмозан и Фоспренил, примененных в качестве дополнительных стимуляторов иммунного ответа у кроликов – продуцентов поликлональных энтеровирусных диагностических сывороток для реакции нейтрализации.

**Ключевые слова:** кролики энтеровирусные нейтрализующие сыворотки, адъюванты, технология изготовления сывороток.

### Application of Imunofan, Polioksidoniy, Ronkoleykin, Salmozan and Fosprenil for Stimulating the Humoral Immune Response in Rabbits Immunized against Enteroviruses

V.G. Kozlov (vgkozlov@mail.ru), Yu.Kh. Khapchaev, A.A. Ishmukhametov

Enterprise of viral and bacterial Preparations of Chumakov Institute of poliomyelitis and viral encephalites, Moscow

### Abstract

Selective and inconstant adjuvant activities of the agents Imunofan, Polioksidoniy, Roncoleykin, Salmozan and Fosprenil were determined. Those agents were used as an additional stimulant of the immune response in rabbit immunized with enteroviruses to get the polyclonal diagnostic sera for neutralization.

**Key words:** enterovirus-neunralizing rabbit sera, adjuvants, sera production technology

### Введение

Эффективными и повсеместно признанными средствами лабораторной диагностики этиологически разнообразных энтеровирусных (неполиомиелитных) заболеваний человека являются поликлональные нейтрализующие сыворотки соответствующей специфичности [1 – 4]. Несмотря более чем полувековой период успешного применения энтеровирусных диагностических сывороток (ЭДС), получаемых в лабораторных условиях, проблема промышленного изготовления препаратов, обеспечивающих получение стандартизованных пригодных для сравнения данных, оставалась не решенной. Улучшение эксплуатационных характеристик ЭДС путем иммунизации генетически однородных лошадей (референс-сыворотки RIVM, NL) привело к резкому возрастанию себестоимости этих препаратов, производимых вследствие этого лишь для сети диагностических лабораторий ВОЗ.

В связи с постоянно сохраняющейся в России нестабильной ситуацией по энтеровирусной инфекции (ЭВИ) [5 – 7], нами была разработана и освоена экономически рентабельная промышленная технология серийного изготовления типоспецифических поликлональных ЭДС для реакции нейтра-

лизации, получаемых от иммунизированных кроликов рандомбредной категории [8, 9]. Ассортимент производимых в настоящее время ЭДС позволял идентифицировать до уровня серотипа большинство циркулирующих на территории России возбудителей энтеровирусных заболеваний. Однако мновалентная форма этих препаратов существенно увеличивала операционные затраты, трудоемкость и продолжительность диагностики. Эффективным путем ускорения диагностических процедур является применение ЭДС в поливалентном варианте. С целью повышения нейтрализующей активности ЭДС до уровней, приемлемых для изготовления поливалентных сывороточных смесей, нами были испытаны иммуномодулирующие препараты различной природы и спектра действия, не применявшиеся ранее для потенцирования гуморального иммунного ответа у животных, иммунизируемых энтеровирусами.

### Материалы и методы

**Используемые иммуномодуляторы.** Имунофан (Imunofan) – синтетический гексапептид тимуса ( $C_{36}H_{61}O_{10}N_{12}$ ), производное фрагмента молекулы гормона тимопоэтина (аргинил-альфа-аспартил-ли-

зил-валил-тирозил-аргинин). Препарат увеличивает продукцию интерлейкина-2 и иммуноглобулинов, способствует восстановлению клеточного и гуморального иммунитета у животных, обладает адьювантной активностью.

Полиоксидоний (Poliooxidonium) является сополимером N-оксидированного производного полиэтиленпиперазина 1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксиэтил)-1,4-этиленпиперазиния бромида). Препарат воздействует на функциональную активность цитокинов, продуцируемых клетками моноцитарно-макрофагальной системы. По данным экспериментов *in vivo*, совместное введение Полиоксидония с низкими дозами антигена усиливает процесс антителообразования в 5 – 10 раз. Препарат обладает выраженной детоксикационной активностью за счет повышения устойчивости мембран клеток к цитотоксическому воздействию лекарственных препаратов и химических веществ.

Ронколейкин (Roncoleukinum) представляет лекарственную форму рекомбинантного интерлейкина-2 человека, выделенного и очищенного из клеток дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Спектр фармакологических свойств препарата включает направленное воздействие на дифференцировку и активацию Т- и В-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов, олигодендроглиальных клеток, эпидермальных клеток Лангерганса. Ронколейкин активирует синтез всех изотипов иммуноглобулинов и выработку интерферонов  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ . Препарат применяется в ветеринарной практике в качестве адьюванта вакцин.

Сальмозан (Salmosanum) относится к иммуномодуляторам бактериального происхождения. Дей-

ствующим веществом является полисахаридный компонент О-соматического антигена сальмонелл. Функциональная активность Сальмозана заключается в стимулировании клеточного и гуморального иммунитета, активации макрофагов, интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-12). Препарат проявляет адьювантную активность и способен стимулировать клеточный и гуморальный иммунитет.

Фоспренил (Fosprenil) применяется в качестве противовирусного и иммунокорректирующего средства. Препарат получен в результате фосфорилирования хвойных полипренолов – полиизопреноидных спиртов, относящихся к классу терпеноидов. Полипренолы и их фосфорилированные соединения являются интегральными компонентами биологических мембран клеток всех живых организмов. Спектр активности Фоспренила включает стимуляцию продукции ИЛ-1, индукцию ранней выработки ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-12 и фактора некроза опухоли (ФНО).

**Энтеровирусы.** В экспериментах были использованы вирусы Коксаки А (КА), Коксаки В (КВ), ЕСНО (Е) и «нумеральные» энтеровирусы (Э), предварительно адаптированные к перевиваемым клеткам RD (клетки рабдомиосаркомы человека) или HEp-2-C (клетки эпителиальной карциномы человека), применяемым в качестве индикаторных систем реакции нейтрализации (табл. 1).

**Экспериментальные животные и схемы их иммунизации.** Объектами иммунизации были 192 здоровых кролика породы шиншилла рандомбредной категории, массой 2,5 – 3,0 кг (питомник «Электрогорский» ФГБУН «НЦБМТ» ФМБА, Россия). Однотипными вирусосодержащими суспензиями (ВС) имму-

**Таблица 1.**  
**Энтеровирусы, использованные для иммунизации кроликов**

№ пп	Вирусы	Штаммы	Клеточные культуры (количество пассажей)	Титр в Ig ККИД <sub>50</sub> /мл
1	КА2	Fleetwood	НМ*	5,5 – 6,0
2	КА9	Bozek	КПЗМ (17)*	7,0 – 7,5
3	КВ 4	JVB	СПЭВ (3), КПЗМ (20)**	7,0 – 7,5
4	КВ 5	Faulkner	КПЗМ (34)**	6,0 – 6,5
5	Е 5	Noise	КПЗМ (19)*	7,5 – 7,8
6	Е 6	D'Amori	КПЗМ (12)*	8,0 – 8,5
7	Е 7	Wallace	КПЗМ (20)*	6,5 – 6,8
8	Е 11	Gregory	КПЗМ (15)*	7,5 – 8,0
9	Е 13	Del Carmen	КПЗМ (15)*	7,5 – 8,0
10	Е 25	JV-4	КПЗМ (19)*	6,5 – 6,8
11	Э 68	Fermon	RD (5)	7,0 – 7,5
12	Э 69	Toluca-1	RD (5)	7,5 – 7,8

Примечание: НМ – новорожденные мыши; КПЗМ – клетки почек зеленой мартышки; СПЭВ – клетки почек эмбриона свиньи; \*энтеровирусы, переадаптированные к клеткам RD; \*\*энтеровирусы, переадаптированные к клеткам HEp-2-C; † количество пассажей не установлено.

низировали группы из 8-ми кроликов. Иммунизации проводили по схеме, стандартно применяемой для получения ЭДС (табл. 2). Каждый из испытуемых препаратов применяли согласно соответствующим инструкциям [10 – 14] при иммунизациях 4-х кроликов индивидуальной группы. Оставшиеся 4 кролика были контрольными. В качестве основного адьюванта использовали вазелиново-ланолиновую эмульсию (ВЛЭ), формирующую «депо» антигена в области инокуляции и защищающую его от разбавления, быстрой деградации и выведения из организма.

Все эксперименты с кроликами проводили согласно «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных», «Руководству по содержанию и использованию лабораторных животных» (FELASA, 2010) в условиях, соответствующих «Санитарным правилам по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» (СП 2.2.1. 3218-14 от 29.08.2014 г. № 51).

*Оценка специфической активности и цитотоксичности энтеровирусных сывороток.* Уровни нейтрализующей активности индивидуальных сывороток, полученных после завершения полного цикла иммунизаций кроликов, устанавливали по цитопатическому эффекту (ЦПЭ) в микрометоде реакции нейтрализации с использованием в качестве индикаторных систем клеток RD или HEp-2-C [15]. В аналогичных условиях определяли цитотоксичность исследуемых сывороток.

### Результаты и обсуждение

Стимулирующие свойства препарата Имунофан оценивали на примере иммунизаций кроликов вирусами Коксаки В 4, В 5; ЕСНО 5, 7, 25 и энтеровирусами 68, 69. Нейтрализующая активность, в полтора-два раза превышающая контрольные по-

казатели, была обнаружена у двух сывороток Коксаки В 5, у двух сывороток ЕСНО 5, а также в сыворотках одного из каждой группы кроликов, иммунизированных вирусами Коксаки В 4, ЕСНО 25 и Энтеро 68.

В результате использования Полиоксидония при иммунизации кроликов вирусами ЕСНО 5, 6, 13 и энтеровирусами 68, 69 лишь у одной сыворотки ЕСНО 6 была выявлено двухкратное увеличение нейтрализующей активности. У большинства полученных сывороток был отмечен высокий уровень токсичности, в 2 – 4 раза превосходящий средний показатель контрольных сывороток.

Препарат Фоспренил испытывали совместно с вирусами Коксаки А9, Коксаки В 4, В 5, ЕСНО 5, 7, 25. Нейтрализующая активность 3-х сывороток ЕСНО 5 в полтора-два раза превышала соответствующие контрольные показатели. Двухкратное возрастание продукции нейтрализующих антител было обнаружено у одного из каждой группы кроликов, иммунизированных вирусами ЕСНО 7 и 25. Отмечено возрастание токсичности у всех сывороток Коксаки А9.

Включение препаратов Ронколейкин и Сальмозан в цикл иммунизации кроликов вирусами соответственно ЕСНО 6, 11, 13 и вирусами Коксаки А2, ЕСНО 11, 13 не выявило увеличения продукции нейтрализующих антител ни к одному из иммуногенов. Было отмечено повышение токсичности сывороток кроликов, иммунизированных вирусами Коксаки А2 и ЕСНО 13 с препаратом Сальмозан.

Обратные величины нейтрализующей активности (НА) и токсичности (Т) сывороток индивидуальных кроликов, иммунизированных с использованием испытуемых препаратов, приведены в таблице 3.

Максимальные показатели специфической активности и уровни цитотоксичности сывороток Коксаки В 4, 5 (2400) и ЕСНО 5-7, 25, Энтеро 68 (3200)

**Таблица 2.**  
**Схемы иммунизации кроликов**

Испытуемые препараты	Порядковые иммунизации	
	1	2 – 6
Фоспренил (Ф)	в/в ВС (5,0 мл); в/м ВС(5,0 мл) + ВЛЭ(5,0 мл) + Ф (0,2 мл/кг)	в/в ВС (10,0 мл); в/м Ф (0,2 мл/кг)
Имунофан (И)	в/в ВС (5,0 мл); в/м ВС(5,0 мл) + ВЛЭ (5,0 мл) + И (1,0 мл)	в/в ВС (10,0 мл); в/м И (1,0 мл)
Ронколейкин (Р)	в/в ВС (5,0 мл) + Р (5000 МЕ/кг); в/м ВС (5,0 мл) + ВЛЭ (5,0 мл)	в/в ВС (10,0 мл) + Р 5000 МЕ/кг)
Сальмозан (С)	в/в ВС (5,0 мл); в/м ВС (5,0 мл) + ВЛЭ (5,0 мл) + С (1,0 мл)	в/в ВС (10,0 мл); в/м С (1,0 мл)
Полиоксидоний (П)	в/в ВС (5,0 мл); в/м ВС (5,0 мл) + ВЛЭ (5,0 мл) + П (2,0 мл)	в/в ВС (10,0 мл); в/м П (2,0 мл)
Стандартная схема иммунизации	в/в ВС (5,0 мл); в/м ВС (5,0 мл) + ВЛЭ (5,0 мл)	в/в ВС (10,0 мл)

Примечание: в/в – внутривенные инъекции; в/м – внутримышечные инъекции.

**Таблица 3.**  
**Показатели нейтрализующей активности (НА) и токсичности (Т) кроличьих энтеровирусных сывороток**

Вирусы	Измеряемые параметры	Иммуномодуляторы				
		Имунофан	Полиоксидоний	Ронколейкин	Сальмозан	Фоспренил
КА 2	НА	нд	нд	нд	800,1200 800,1200	нд
	Т				40, 60, 60, 40	
КА 9	НА	нд	нд	нд	нд	1600,1200 1600,1600
	Т					60, 40, 20, 10
КВ 4	НА	1200, 2400 1600,1200	нд	нд	нд	1200,1600 1600,1600
	Т	20, 30, 30, 30				20, 40, 20, 20
КВ 5	НА	2400, 2400 1600,1600	нд	нд	нд	1600, 800 1200, 800
	Т	20,10,10,20				10, 20, 40,10
Е 5	НА	800, 3200 1600, 3200	1600,1600, 1600,1200	нд	нд	4800, 4800 1600, 3200
	Т	10,10, 5, 10	60, 90, 90, 40			20,10,40, 20
Е 6	НА	нд	3200,1200 1600,1600	800,1600, 1200,1600	нд	нд
	Т		60, 60, 30, 40	20, 20, 40, 20		
Е 7	НА	1600,1600 3200,1200	нд	нд	нд	1600,3200 1600,1600
	Т	10, 40, 20, 20				20, 20, 40,10
Е 11	НА	нд	нд	1200,1200 1600,1600	1200,1600 1600,1600	нд
	Т			30, 20, 20, 20	10, 20, 20,10	
Е 13	НА	нд	2400, 2400, 2400, 3200	2400,2400 1600,2400	2400,1600 2400, 2400	нд
	Т		40, 40, 60, 40	10, 20,10, 10	40, 60, 60, 40	
Е 25	НА	3200,1600 1600,800	нд	нд	нд	1600,3200 1600,1600
	Т	5, 20, 40,10				10, 20,10,10
Э 68	НА	3200,1600 1600,1600	1600,1600 1200,1600	нд	нд	нд
	Т	10,10,10, 20	40, 60, 20, 60			
Э 69	НА	1200,1600 1600, 1600	1600,1600 1200,1600	нд	нд	нд
	Т	30, 20,10, 10	40, 60, 90, 60			

Примечание: Уровни НА и Т, превышающие контрольные показатели, выделены полужирным курсивом; нд – не применяли.

позволяли использовать их лишь в 3-х или 4-х компонентных сывороточных смесях, отвечающих условиям реакции нейтрализации (одна нейтрализующая единица каждого компонента сывороточной смеси должна содержаться в разведении не ниже 1:512, рабочие разведения сывороточной смеси, содержащие 20 нейтрализующих единиц каждого

компонента, должны подавлять репродукцию 32 – 320 ККИД<sub>50</sub> гомотипичных вирусов и не быть токсичными для индикаторных клеток). Эти сыворотки совместно с ранее изготовленными сыворотками Коксаки В 2 (2400), ЕСНО 2 (3200), 4 (2400), 13 (3200), 16 (2400), 30 (3200) и Энтеро 69 (2400) были испытаны в составе поливалентных смесей

следующего состава: Коксаки В 2, 4, 5 (смесь № 1); ЕСНО 4, 16, Энтеро 69 (смесь № 2); ЕСНО 2, 5, 13, 25 (смесь № 3); ЕСНО 6, 7, 30, Энтеро 68 (смесь № 4). Все изготовленные смеси сывороток подавляли репродукцию энтеровирусов соответствующих типов в культурах индикаторных клеток и, следовательно, были пригодны для практического применения в качестве поливалентных диагностических препаратов.

Как известно, количественные и качественные показатели специфических сывороток во многом определяются иммуногенностью антигена, видовыми и индивидуальными характеристиками животных-продуцентов, эффективностью используемой схемы иммунизации и правильным выбором адъюванта. Однако достижению желаемого баланса этих факторов препятствует отсутствие модели, адекватно повторяющей все особенности иммунного ответа, подверженного воздействию разнообразных случайных факторов. В частности, практически не поддается учету и точной оценке важное и, возможно, преобладающее в некоторых случаях значение условий содержания продуцентов специфических сывороток. Как правило, фактические материалы по указанным вопросам не получают должной статистической оценки и остаются в рамках предположений даже в тех случаях, когда они представляются наиболее вероятными.

Большинство энтеровирусных сывороток, получаемых от кроликов рандомбредной категории (КРК), имеют низкие показатели специфической активности [16]. КРК, разводимые, содержащиеся и эксплуатируемые в открытых (конвенциональных) системах, обладают, как минимум, естественной микрофлорой и не защищены от других инфекционных агентов, создающих в организме продуцентов фоновый уровень регуляторных цитокинов, способствующих менее бурной реакции на антигенные раздражители. Снижению иммунного ответа содействует и массовая гибель моноцитов и макрофагов, нарушение презентации антигенов и

индукции важнейших цитокинов вследствие многократных внутривенных иммунизаций кроликов энтеровирусами. В этих условиях привлекательным дополнением к вазелиново-ланолиновой эмульсии, применяемой в качестве неспецифического активатора гуморального иммунного ответа, могли быть иммуномодулирующие препараты, способствующие восстановлению баланса эндогенных цитокинов, рекрутированию, активированию и усилению дифференциации клеток иммунной системы [17 – 23]. Согласно имеющимся данным, подобными свойствами обладали в той или другой степени препараты Иммунофан, Полиоксидоний, Ронколейкин, Сальмозан и Фоспренил.

### Выводы

1. Проведенные эксперименты выявили избирательность и непостоянство адъювантной активности у Иммунофана, Полиоксидония, Фоспренила и отсутствие этого свойства у Ронколейкина и Сальмозана. Эти результаты могут отражать как реальные возможности испытанных препаратов, так и быть следствием их нестандартного качества и/или недостаточной эффективности рекомендованных схем применения.
2. В целом полученные данные не дают законченного представления об эксплуатационной рентабельности (стабильность и диапазон неспецифического потенцирующего воздействия на гуморальный иммунный ответ) препаратов Иммунофан, Полиоксидоний, Ронколейкин, Сальмозан и Фоспренил.

Для обоснованного суждения о целесообразности применения этих препаратов для получения высоко активных типоспецифических ЭДС, требуются углубленные и расширенные исследования с охватом основных факторов гуморального иммунного ответа, включая физиологическое состояние животных-продуцентов и условий их содержания в длительных экспериментах. ■

### Литература

1. Grandien M., Forsgren M., Ehrnst A. Enteroviruses. In: Diagnostic procedures for viral, rickettsial, and chlamydial infections. Eds.: Lennette E.H., Lennette D.A., Lennette E.T. Washington, DC: American Public Health Association. 1995: 279 – 297.
2. Kiang D., Newbower E.C., Yeh E., Wold L., Chen L., Schnurr D. An algorithm for the typing of enteroviruses and correlation to serotyping by viral neutralization. *J. Clin. Virol.* 2009; 45: 334 – 340.
3. Khetsuriani N., Parashar U.D. Enteric viral infections: the clinician's guide to diagnosis, treatment and prevention. In: Scientific American Medicine. Eds.: Dale D.C., Federman D.D. N.-Y.; 2003: 1758 – 1766.
4. Palacios G., Oberste M.S. Enterovirus as agents of emerging infectious diseases. *J. Neurol.* 2005, 11: 424 – 433.
5. Морозова Н.С., Чернявская О.П., Ясинский А.А., Воронцова Т.В. Эпидемиологический надзор за энтеровирусной (неполио) инфекцией в Российской Федерации. *Медицинская вирусология.* 2009; Том XXVI: 39 – 41.
6. Лебедева Л.А., Резник В.И., Реброва О.И., Савосина Л.В., Пристяжнюк Е.Н., Амяга Е.Н. Лабораторное обеспечение эпидемиологического надзора за энтеровирусной инфекцией на востоке России в 2014 году. *Медицинская вирусология.* 2015; Том XXIX (2): 105 – 106.
7. Новикова Н.А., Голицина Л.Н., Зверев В.В., Епифанова Н.В., Кашников А.Ю., Сашина Е.А. и др. Молекулярный мониторинг циркуляции непوليوмиелитных энтеровирусов на территории России (2008-2015 гг.). *Медицинская вирусология.* 2015; Том XXIX (2): 110.
8. Козлов В.Г. Научно-методические и экспериментальные основы усовершенствования производства энтеровирусных диагностических сывороток. *Медицинская вирусология.* 2009; Том XXVI: 31 – 33.
9. Козлов В.Г. Поликлональные энтеровирусные диагностические сыворотки нового поколения. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2014; 3: 51 – 56.
10. Иммунофан. [www.rlsnet.ru](http://www.rlsnet.ru)
11. Полиоксидоний. [www.rlsnet.ru](http://www.rlsnet.ru)
12. Ронколейкин. [www.vetLek.ru](http://www.vetLek.ru)
13. Сальмозан. [www.webvet.ru](http://www.webvet.ru)
14. Фоспренил. [www.fosprenil.ru](http://www.fosprenil.ru)
15. Polio Laboratory Manual, 2004, 4<sup>th</sup> edition Geneva: Department of Vaccines and Biologicals, World Health Organization; 2004.
16. National Foundation for Infantile Paralysis. Preparation and use of ECHO virus rabbit antisera for types 1 to 14 and Coxsackie virus antisera for types B1 to B5 and A9, prepared by Microbiological Associations Inc. 1957.

17. Odean M.J., Van Frane C.M., der Vieren M., Tomai. M.A., Johnson A.G. Involvement of gamma interferon in antibody enhancement by adjuvants. *Infect. Immun.* 1990; 58: 427 – 432.
18. Bliss J., Maylor R., Stokes K., Murrey K.S., Ketchum M.A., Wolf S.F. 8 Interleukin-12 as vaccine adjuvant. Characteristics of primary, recall, and long-term responses. *Ann. NY Acad. Sci.* 1996; 795: 26 – 35.
19. Nunberg J.H., Doyle M.V., York S.M., York C.J. Interleukin 2 acts as an adjuvant to increase the potency of inactivated rabies virus vaccine. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1989; 86: 4240 – 4243.
20. Pardoll D.M. Paracrine cytokine adjuvants in cancer immunotherapy. *Annu. Rev. Immunol.* 1995; 13: 399 – 415.
21. Jennings V.M. Review of selected adjuvants used in antibody production. *ILAR J.* 1995; 37 (3): 119 – 125.
22. Stills H.F. Adjuvants and antibody production: dispelling the myths associated with Freund's Complete and other adjuvants. *ILAR J.* 2005, 46, N.3:280 – 293.
23. Kawai T., Akira S. TLR signaling. *Semin. Immunol.* 2007; 19: 24 – 32.

## References

1. Grandien M., Forsgren M., Ehrnst A. Enteroviruses. In: Diagnostic procedures for viral, rickettsial, and chlamydial infections. Eds.: Lennette E.H., Lennette D.A., Lennette E.T. Washington, DC: American Public Health Association. 1995: 279 – 297.
2. Kiang D., Newbower E.C., Yeh E., Wold L., Chen L., Schnurr D. An algorithm for the typing of enteroviruses and correlation to serotyping by viral neutralization. *J. Clin. Virol.* 2009; 45: 334 – 340.
3. Khetsuriani N., Parashar U.D. Enteric viral infections: the clinician's guide to diagnosis, treatment and prevention. In: Scientific American Medicine. Eds.: Dale D.C., Federman D.D. N.-Y.; 2003: 1758 – 1766.
4. Palacios G., Oberste M.S. Enterovirus as agents of emerging infectious diseases. *J. Neurol.* 2005, 11: 424 – 433.
5. Morozova N.S., Chernyavskaya O.P., Yasinskiy A.A., Voronzova T.V. Epidemiological surveillance of enterovirus (non-polio) infection in the Russian Federation. *Medicinskaya Virusologiya. [Medical Virology]. Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis.* 2009; 26: 39 – 41 (in Russian).
6. Lebedeva L.A., Reznik V.I., Rebrova O.I., Savosina L.V., Prysyzhnyuk E.N., Amyaga E.N. Laboratory-based surveillance of enterovirus infection in Eastern Russia in the year 2014. *Medicinskaya Virusologiya. [Medical Virology]. Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis.* 2015; 29 (2): 105 – 106 (in Russian).
7. Novikova N.A., Golizina L.N., Zverev V.V., Epifanova N.V., Kashnikov A.Y., Sashina T.A. et al. Molecular monitoring of non-polio enterovirus circulation in Russia (2008 – 2015). *Medicinskaya Virusologiya. [Medical Virology]. Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis.* 2015; 29 (2): 110 (in Russian).
8. Kozlov V.G. Scientific methodological and experimental approach of production improvement of diagnostic enterovirus sera. *Medicinskaya Virusologiya. [Medical Virology]. Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis.* 2009; 26: 31 – 33 (in Russian).
9. Kozlov V.G. New generation of polyclonal enteroviral diagnostic sera. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. [Epidemiology and infectious diseases].* 2014; 3: 51 – 56 (in Russian).
10. Imunofan. [www.rlsnet.ru](http://www.rlsnet.ru) (in Russian).
11. Polioxidonium. [www.rlsnet.ru](http://www.rlsnet.ru) (in Russian).
12. Roncoleukinum. [www.vetLek.ru](http://www.vetLek.ru) (in Russian).
13. Salmosanum. [www.webvet.ru](http://www.webvet.ru) (in Russian).
14. Fosprenil. [www.fosprenil.ru](http://www.fosprenil.ru) (in Russian).
15. Polio Laboratory Manual, 2004, 4<sup>th</sup> edition Geneva: Department of Vaccines and Biologicals, World Health Organization; 2004.
16. National Foundation for Infantile Paralysis. Preparation and use of ECHO virus rabbit antisera for types 1 to 14 and Coxsackie virus antisera for types B1 to B5 and A9, prepared by Microbiological Associations Inc. 1957.
17. Odean M.J., Van Frane C.M., der Vieren M., Tomai. M.A., Johnson A.G. Involvement of gamma interferon in antibody enhancement by adjuvants. *Infect. Immun.* 1990; 58: 427 – 432.
18. Bliss J., Maylor R., Stokes K., Murrey K.S., Ketchum M.A., Wolf S.F. 8 Interleukin-12 as vaccine adjuvant. Characteristics of primary, recall, and long-term responses. *Ann. NY Acad. Sci.* 1996; 795: 26 – 35.
19. Nunberg J.H., Doyle M.V., York S.M., York C.J. Interleukin 2 acts as an adjuvant to increase the potency of inactivated rabies virus vaccine. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1989; 86: 4240 – 4243.
20. Pardoll D.M. Paracrine cytokine adjuvants in cancer immunotherapy. *Annu. Rev. Immunol.* 1995; 13: 399 – 415.
21. Jennings V.M. Review of selected adjuvants used in antibody production. *ILAR J.* 1995; 37 (3): 119 – 125.
22. Stills H.F. Adjuvants and antibody production: dispelling the myths associated with Freund's Complete and other adjuvants. *ILAR J.* 2005, 46, N.3:280 – 293.
23. Kawai T., Akira S. TLR signaling. *Semin. Immunol.* 2007; 19: 24 – 32.

## ИНФОРМАЦИЯ РОСПОТРЕБНАДЗОРА

### О противодействии распространению инфекций, передающихся с укусом клещей (Выдержки)

Роспотребнадзор информирует, что активность насекомых, в том числе клещей – переносчиков различных инфекционных заболеваний, – снижается.

По состоянию на 19 августа обработано 154 тыс. га зон массового отдыха, парков, скверов и летних оздоровительных учреждений (изначально запланировано 130 тыс. га, на весь сезон 2016 г., в 2010 году обработано 50 тыс. га).

Во всех субъектах РФ в ФБУ здравоохранения Роспотребнадзора и их филиалах открыты пункты исследования клещей на зараженность вирусом клещевого энцефалита (ВКЭ) и возбудителями боррелиоза. Инфицированы ВКЭ 2,94% (в 2010 г. – 5,6%) от исследованных клещей из окружающей среды, боррелиями – 7,18% (в 2010 г. – 9%).

По состоянию на 19 августа 2016 года в медицинские организации обратились 421 тыс. человек по поводу присасывания клещей (в аналогичный период 2015 г. – на 14% больше), что не превышает среднесезонные значения.

Перед началом сезона в ноябре 2015 года Главным государственным санитарным врачом Россий-

ской Федерации утверждены санитарно-эпидемиологические правила «Профилактика инфекций, передающихся иксодовыми клещами».

Роспотребнадзором проводится работа с населением по профилактике инфекций, передающихся с укусами клещей. В течение сезона с участием специалистов Роспотребнадзора на федеральных и региональных телеканалах вышло более 1000 сюжетов, опубликовано свыше 6700 информационных сообщений по предупреждению распространения инфекций, передающихся с укусами насекомых. Адреса лабораторий для проведения исследования клещей и информационные памятки для населения о правилах индивидуальной защиты при посещении лесных массивов размещены на сайтах территориальных Управлений Роспотребнадзора.

Ситуация остается на контроле Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Руководитель А.Ю. Попова  
Источник: <http://rospotrebnadzor.rut/>