

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-26-33>

Выявление иммунной памяти на первом этапе антигенспецифического клеточного ответа при повторном введении живой чумной вакцины

Б. В. Каральник^{1*}, П. Н. Дерябин², Т. Г. Денисова¹, Т. С. Пономарева³,
Г. Б. Жунусова¹, С. Б. Закарян³, Р. Б. Мухамедьярова⁴

¹ Научный центр гигиены и эпидемиологии имени Хамзы Жуматова, филиал Национального центра общественного здравоохранения, г. Алматы, Республика Казахстан

² Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники Минздрава Республики Казахстан, г. Алматы, Республика Казахстан

³ Казахский научный центр карантинных и зоонозных инфекций им. М. Айкимбаева Минздрава Республики Казахстан, г. Алматы, Республика Казахстан

⁴ Научно-практический центр санитарно-эпидемиологической экспертизы и мониторинга, филиал Национального центра общественного здравоохранения Минздрава Республики Казахстан, г. Алматы, Республика Казахстан

Резюме

Актуальность. Изучение иммунной памяти необходимо для оценки эффективности иммунопрофилактики и выбора схемы вакцинации против инфекций, в том числе – против чумы. **Цель** – изучить возможную роль иммунной памяти на раннем этапе антигенспецифического ответа по уровню формирования клеток с рецепторами к капсульному и липополисахаридному антигенам чумной живой вакцины EV. **Материалы и методы.** Обследованы добровольцы, привитые живой чумной вакциной EV впервые (6 человек – группа 1) и повторно (6 человек – группа 2). В мононуклеарной фракции крови волонтеров определяли клетки, связывающие капсульный (F1) и липополисахаридный (ЛПС) антигены *Y. pestis* (KCA). **Результаты и обсуждение.** В группе 2 у добровольцев содержание KCA через два дня после вакцинации оказалось выше, чем в группе 1. В период с 5-го дня и до конца обнаружения KCA их содержание в группе 2 снижалось, а в группе 1 – повышалось, но оставалось существенно меньше, чем в группе 2 через два дня после вакцинации. **Заключение.** Показано, что ранее проведенная вакцинация ускоряет первый этап антигенспецифического ответа человека на повторную вакцинацию против чумы. Это отражает роль иммунной памяти в формировании раннего этапа иммунного ответа при вакцинации против чумы.

Ключевые слова: иммунная память, чумная вакцина EV, первичная и повторная вакцинация, первый этап антигенспецифического ответа; клетки, связывающие антиген.

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Каральник Б. В., Дерябин П. Н., Денисова Т. Г. и др. Выявление иммунной памяти на первом этапе антигенспецифического клеточного ответа при повторном введении живой чумной вакцины. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019; 18 (6): 26–33. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-26-33>.

Revelation of Immune Memory at the First Stage of Antigen-Specific Cell Response after Second Introduction of the Live Plague Vaccine

BV Karalnik^{1**}, PN Deryabin², TG. Denisova¹, TS Ponomareva², GB Zunusova¹, SB Zakaryan², RB Muchamedyarova⁴

¹ Hamza Zhumatov's named Scientific center of hygiene and epidemiology, branch of National Center for Public Health, Almaty, Republic of Kazakhstan

² National center of expertise of medicines, medical devices and medical equipment Almaty, Republic of Kazakhstan

³ M. Aikimbayev's Kazakh Scientific Centre for Quarantine & Zoonotic Diseases of Committee on consumer protection of the Ministry of national economy of the Republic of Kazakhstan, Almaty, Republic of Kazakhstan

⁴ Scientific and practical center of sanitary and epidemiological expertise and monitoring, branch of National Center for Public Health Almaty, Republic of Kazakhstan

* Для переписки: Каральник Борис Вольфович, д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунологии и вакцинологии филиала Национального Центра общественного здравоохранения, 050035, Алматы, 11 микрорайон, дом 4, кв 16. +7 7273031089, +7 7053028678, bvkaralnik@gmail.com. ©Каральник Б. В. и др.

** For correspondence: Karalnik Boris Volvovich, Dr. Sci. (Med.), professor (immunology), chief researcher of the laboratory of immunology and vaccinology of National Center for Public Health. 11 microdistrict, building 4, apt. 16. Almaty, Kazakhstan 050035. © Karalnik BV et al.

Abstract

Background. The study of immune memory is necessary to evaluate the effectiveness of immunization against infection, including plague and to make a choice of vaccination scheme.

Goals. The goal is to study the possible role of immune memory in the early stage of the antigen-specific response – the formation of cells with receptors for capsular (F1) and lipopolysaccharide (LPS) antigens of plague live EV vaccine. **Methodology.** Volunteers vaccinated with live plague vaccine EV for the first time (6 persons – group 1) and again (6 persons – group 2) were examined. In the mononuclear fraction of the blood of volunteers the cells binding antigens F1 and LPS *Y. pestis* (CBA) were determined. **Results.** In the volunteers group 2, the content of CBA at 2 days after vaccination was higher than in group 1. Between the 5th day and the end of the CBA detection, their content in group 2 decreased, and in group 1, it increased, but remained significantly less than in group 2 two days after immunization. **Conclusions.** It is shown that the previous vaccination accelerates the first stage of the antigen-specific human response to second vaccination against plague. This reflects the role of immune memory in the formation of this stage of the immune response at vaccination against plague.

Key words: immune memory, vaccine EV, primary and second vaccination, first stage of antigen-specific response; cells binding antigen.

No conflict of interest to declare.

For citation: Karalnik BV, Deryabin PN, Denisova TG et al. Revelation of Immune Memory at the First Stage of Antigen-Specific Cell Response after Second Introduction of the Live Plague Vaccine *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (6): 26–33 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-26-33>.

Введение

Развитие иммунной памяти на различные иммуногены является функцией Т- и В-лимфоцитов памяти и заключительным этапом специфического ответа [1]. Этот феномен использовали при разработке схем вакцинации еще на эмпирическом уровне – во многих случаях была установлена целесообразность повторного, с определенным интервалом, введения одной и той же вакцины. Известно, что через 1–4 дня после заражения или иммунизации животных и людей в их крови появляются клетки, связывающие капсульный (F1) и липополисахаридный (ЛПС) антигены *Y. pestis* (КСА – клетки, связывающие антиген) [2,3].

Ранее в модельных опытах на кроликах обнаружили влияние повторной иммунизации лечебной убитой гонококковой вакциной на динамику выявления КСА после первого и повторного введения иммуногена [4]. После антигенного стимула в динамике определяли КСА методом адгезии фиксированных ацетальдегидом бычьих эритроцитов, конъюгированных с лизатом гонококков. Интервал между первым и вторым введением вакцины варьировал от 2 до 56 дней. Повторное введение вакцины через 2–12 дней, когда в крови еще обнаруживали КСА, не изменяло динамику выявления КСА, обусловленную первым антигенным стимулом. Повторное введение вакцины через 14 дней, при наличии еще сохранившихся в крови в небольшом количестве КСА, индуцировало дополнительно такую же динамику КСА, как после первой инъекции вакцины. При интервале введения вакцины 49 и 56 дней длительность выявления КСА после повторной иммунизации не изменялась в сравнении с ответом на первое введение, но в течение 2–14 дней содержание КСА достоверно превышало аналогичные показатели после первой иммунизации. Эти данные позволяют предположить, что

иммунная память формируется не ранее 14 дней после первого антигенного стимула и интенсифицирует антигенспецифический ответ по КСА на повторное введение вакцины уже в первую фазу его развития. При разработке оптимальных схем вакцинопрофилактики развитие иммунной памяти обычно документируют по усилению антительного ответа после повторного введения вакцины. Возможность более раннего (по КСА) выявления иммунной памяти, в том числе при вакцинации против чумы, не используют. Поэтому важно провести такое изучение, с целью оценки развития иммунной памяти при определении оптимальной периодичности в схеме вакцинации.

Цель настоящего исследования – изучить возможную роль иммунной памяти на раннем этапе антигенспецифического ответа по уровню формирования клеток с рецепторами к F1 и ЛПС антигенам чумной живой вакцины EV.

Материалы и методы

12 добровольцев иммунизировали лицензированной живой вакциной EV производства Казахского научного центра карантинных и зоонозных инфекций имени М. Айкимбаева в соответствии с инструкцией. Вакцину в дозе 3 млрд живых бактерий/0,15 мл вводят накожным способом (скарификационный метод) на наружную поверхность средней трети плеча, в течение нескольких секунд тщательно втирают в скарифицированную кожу и дают подсохнуть.

Дизайн исследования. 6 добровольцев вакцинированы впервые (группа 1), 6 – вакцинированы и в предыдущие годы от 1 до 20 раз (группа 2). У каждого добровольца кровь брали до введения вакцины и 5 раз после иммунизации (от 2 до 35 дней). По среднegrupповым значениям сроков взятия крови группы были идентичны

Таблица 1. Вакцинальный анамнез и срок взятия крови для определения клеток с рецепторами к антигенам *Y. pestis***Table 1. Vaccinal history and time taken for blood to determine cells with receptors for *Y. pestis* antigens**

Группа Group	№ доброво- льца № volunteer	Число пре- дыдущих вакцинаций The number of previous vaccinations	Интервал между по- следней и данной вакцина- цией The interval between the last and the given vaccination	Дни взятия крови после вакцинации Blood sampling days after vaccination					
				0	2	5	7	13	20
Первично вакцини- рованные Primarily vaccinated	2	0	Нет	0	2	6	9	13	20
	4	0	Нет	0	2	6	9	13	20
	6/1	0	Нет	0	2	5	7	13	22
	4/9	0	Нет	0	2	5	7	13	22
	6/11	0	Нет	0	2	5	7	13	22
	7/12	0	Нет	0	2	5	7	13	22
Средний показа- тель* Average				0,0 ± 0,0	2,0 ± 0,0	5,3 ± 0,2	7,7 ± 0,4	13,0 ± 0,0	21,3 ± 0,4
Повторно вакцини- рованные Revac- cinated	1	15	1 год	0	2	6	9	13	20
	3	5	1 год	0	2	6	9	13	20
	2/7	2	1 год	0	2	5	7	13	22
	3/8	20	1 год	0	2	5	7	нд/nd**	22
	5/10	2	1 год	0	2	5	7	13	22
	8/13	1	1 год	0	2	5	7	13	22
Средний показа- тель* Average		7,5 ± 3,3	1,0	0,0 ± 0,0	2,0 ± 0,0	5,3 ± 0,2	7,7 ± 0,4	13,0 ± 0,0	21,3 ± 0,4

Примечание: *среднее арифметическое значение и его средняя квадратическая ошибка; нд – не делали
Note: *arithmetic mean value and its mean square error; nd – did not.

(табл. 1), что позволяет корректно сравнивать показатели выявления КСА у вакцинированных двух групп. КСА с рецепторами к F1 и ЛПС *Y. pestis* параллельно определяли в индивидуальных пулах моноклеаров, выделенных на градиенте плотности фиколл-верографин 1,077, используя разработанные нами иммунореагенты гомологичной специфичности оптимальной и субоптимальной чувствительности и метод определения КСА [5]. Подсчет КСА, специфичных к каждому антигену, в каждом индивидуальном пуле моноклеаров проводили 7-кратно.

В ранее выполненных на различных моделях работах такие клетки обозначали как антигенсвязывающие лимфоциты (АСЛ), в этом исследовании применено более общее определение – клетки, связывающие антиген (КСА).

Использованы следующие методы математической статистики: частных сравнений серий и интегрального сравнения кривых. Результат

считали значимым при вероятности нуль-гипотезы (P) не более 0,05.

Результаты и обсуждение

Сроки взятия крови приведены в таблице 1. Сравнение среднегрупповых значений этого показателя не выявило различий между двумя группами. Это позволило корректно сопоставить динамику антигенспецифического ответа по КСА у первично и повторно вакцинированных добровольцев. До и через 35 дней после вакцинации КСА специфичности к F1 и ЛПС *Y. pestis* ни у одного из добровольцев не были обнаружены, что отражает специфичность выявления КСА.

Из приведенных в таблице 2 данных видно, что в целом за весь период обнаружения (со второго по 21 день включительно) среднее содержание F1- и ЛПС-КСА, выявленных при помощи реагентов оптимальной чувствительности, в группе 2 достоверно превышало аналогичные показатели группы 1

Таблица 2. Определение КСА у вакцинированных добровольцев
Table 2. Determination of antigen binding cells in vaccinated volunteers

Специфичность КСА CVA specificity	Чувствительность реагента Reagent sensitivity	Средние значения содержания КСА* в период после вакцинации-(%) The average values of antigen binding cells in the period after vaccination (%)								
		через 2 дня after 2 days			через 5,3–21,3 дня after 5.3-21.3 days			через 2,0-21,3 дня after 2.0-21.3 days		
		первичная вакцинация primary vaccination	повторная вакцинация revaccination	P*	первичная вакцинация primary vaccination	повторная вакцинация revaccination	P*	первичная вакцинация primary vaccination	повторная вакцинация revaccination	P*
F1 F1	оптимальная	4,12 ± 0,72	10,36 ± 0,96	< 0,01	6,22 ± 0,46	6,14 ± 0,50	1,0 > P > 0,9	5,8 ± 0,40	7,01 ± 0,46	0,05 > P > 0,02
	субоптимальная	0,76 ± 0,12	1,38 ± 0,24	0,05 > P > 0,02	1,12 ± 0,09	0,88 ± 0,08	0,05	1,05 ± 0,07	0,99 ± 0,08	0,6 > P > 0,5
ЛПС LPS	оптимальная	6,02 ± 0,66	13,29 ± 0,85	< 0,01	6,46 ± 0,49	8,15 ± 0,60	0,05 > P > 0,02	6,37 ± 0,41	9,21 ± 0,53	< 0,01
	субоптимальная	2,07 ± 0,16	5,00 ± 0,75	< 0,01	1,61 ± 0,13	2,36 ± 0,27	0,05 > P > 0,01	1,70 ± 0,11	2,91 ± 0,27	< 0,01

Примечание: *средняя арифметическая величина и ее среднее квадратическое отклонение; P – вероятность нуль-гипотезы при сравнении содержания КСА в группах первично и повторно вакцинированных лиц.
 Note: *arithmetic mean value and its standard deviation; P is the probability of the null hypothesis when comparing the content of antigen binding cells in groups of primary and booster immunization.

(в 1,2 и 1,4 раза для КСА специфичности к F1 и ЛПС соответственно). Аналогичное превышение (в 1,7 раза), обнаружено для ЛПС-КСА, выявленных при помощи реагента субоптимальной чувствительности. Следовательно, предшествующая вакцинация в целом стимулирует антигенспецифический ответ по КСА на EV вакцину. Сравнение кривых динамики ответа на вакцину

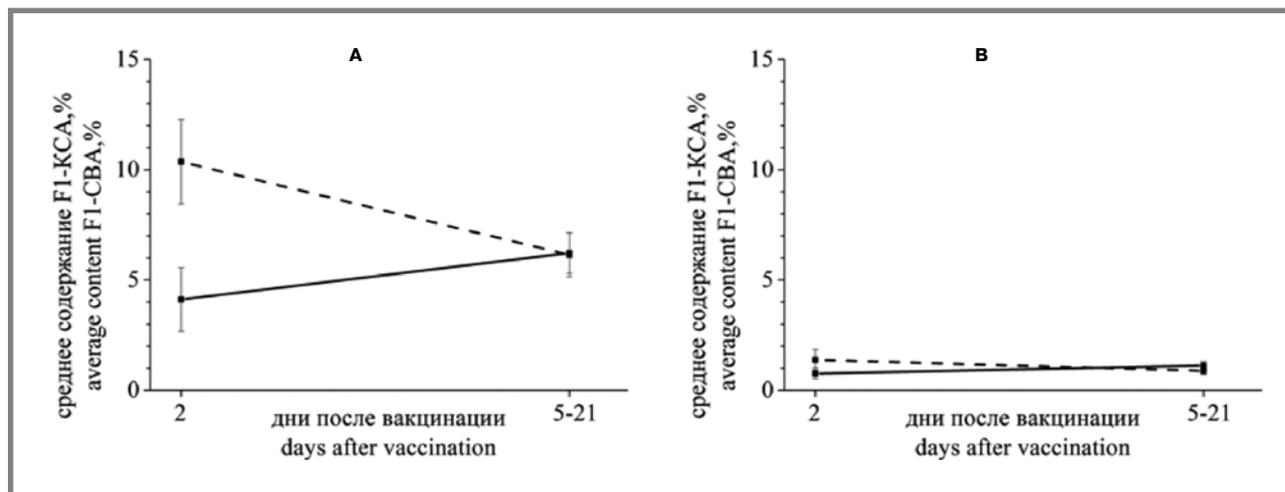
EV по КСА в двух группах добровольцев по трем критериям (общего различия кривых, превышения одной из кривых над другой и непараллельности кривых) показало, что по общему критерию сравниваемые группы достоверно ($P < 0,05$) различны при каждой специфичности КСА и при любой чувствительности примененных иммунореагентов (табл. 3).

Таблица 3. Результаты сравнения кривых зависимости содержания КСА от срока вакцинации
Table 3. The results of comparing the curves of the dependence of the content of antigen binding cells on term of vaccination

Ответ на иммуноген Answer on immunogen	Чувствительность реагента Reagent sensitivity	Сравнение кривых ответа по КСА после первичной и повторной вакцинации Comparison of antigen binding cells response curves after primary and re-vaccination											
		критерии сравнения comparison criteria											
		общего различия general differences				превышения одной из кривых exceeding one the curves				непараллельности кривых unparalleled curves			
		κ_1	κ_2	F	P	κ_1	κ_2	F	P	κ_1	κ_2	F	P
F1 F1	оптимальная optimal	6	485	4,32	< 0,001	5	485	2,45	0,05 > P > 0,01	5	485	3,91	0,01 > P > 0,001
	субоптимальная suboptimal	6	485	2,45	0,05 > P > 0,01	5	485	0,62	> 0,05	5	485	2,35	0,05 > P > 0,01
ЛПС LPS	оптимальная optimal	6	492	5,07	< 0,001	5	492	12,14	< 0,001	5	492	2,99	0,05 > P > 0,01
	субоптимальная suboptimal	6	492	5,10	< 0,001	5	492	13,26	< 0,001	5	492	2,89	0,05 > P > 0,01

Примечание: κ_1 и κ_2 – числа степеней свободы при оценке значимости критерия, F – дисперсионное отношение, P – вероятность нуль-гипотезы при сравнении ответа после первичной и повторной вакцинации.
 Note: κ_1 and κ_2 – numbers of degrees of freedom in assessing the significance of the criterion, P is the probability of the null hypothesis when comparing the response after primary and booster immunization.

Рисунок 1. Динамика F1-КСА у иммунизированных вакциной EV добровольцев
Figure 1. Dynamics of F1- antigen binding cells in EV immunized volunteers



Примечание: Первичная вакцинация – сплошная линия, повторная вакцинация – пунктирная линия; КСА выявлены реагентом оптимальной (А) и субоптимальной (В) чувствительности.

Note: Primary vaccination is a solid line, revaccination is a dashed line; antigen binding cells are identified by reagent of optimal (A) and suboptimal (B) sensitivity.

Более высокий суммарный ответ по КСА в группе повторно вакцинированных выявлен при определении ответа на F1 при помощи реагента оптимальной чувствительности и ответа на ЛПС при использовании реагента любой чувствительности. Это подтверждает показанный выше в целом более интенсивный ответ по КСА при повторной вакцинации. Значимая непараллельность динамики ответа по КСА после первичной и повторной вакцинации обнаружена при ответе как на белковый, так и на ЛПС антигены при любой чувствительности иммунореагентов. Это позволяет предположить неодинаковую динамику формирования КСА после первичной и повторной вакцинации. Такая возможность проверена сравнением содержания КСА в одинаковые периоды после первой и повторной вакцинации EV – через два дня и между пятым и 21 днями. Из приведенных в таблице 2 данных следует, что содержание КСА, обнаруженных через два дня (при первом их выявлении), независимо от их специфичности для F1 или ЛПС, оказалось значимо большим (в 1,8 – 2,5 раза) в группе 2 при любой чувствительности использованного иммунореагента. Эти результаты отражают ускоряющее влияние предшествующей вакцинации на развитие начальной фазы антигенспецифического ответа (по КСА) на вакцину EV после повторной вакцинации. В последующий период (спустя пять дней) ситуация резко меняется. Выявленное за этот период (с помощью иммунореагента оптимальной чувствительности) среднее значение содержания F1-КСА в группах 1 и 2 оказалось очень близким. При использовании иммунореагента субоптимальной чувствительности содержание F1-КСА в группе 2 оказалось даже достоверно меньшим (в 1,2 раза), чем в группе вакцинированных первично. Хотя первая вакцинация обеспечила для повторной вакцинации более высокое

содержание ЛПС-КСА (в 1,3 и 1,5 раза при тестировании иммунореагентами оптимальной и субоптимальной чувствительности соответственно) и в этот период, такое влияние предшествующей вакцинации оказалось менее выраженным, чем через два дня после вакцинации (в 2,2 и 2,4 раза соответственно).

Важно рассмотреть тенденции изменения содержания КСА в динамике ответа на вакцину EV в аспекте роли предшествующей вакцинации. Оценка этой роли отражена на рисунках 1 и 2. У первично вакцинированных содержание F1-КСА, выявленных при помощи как оптимального, так и субоптимального иммунореагента, после пятого дня по сравнению с двумя днями после вакцинации значимо увеличилось (в 1,5 раза, $P < 0,02$, рис. 1).

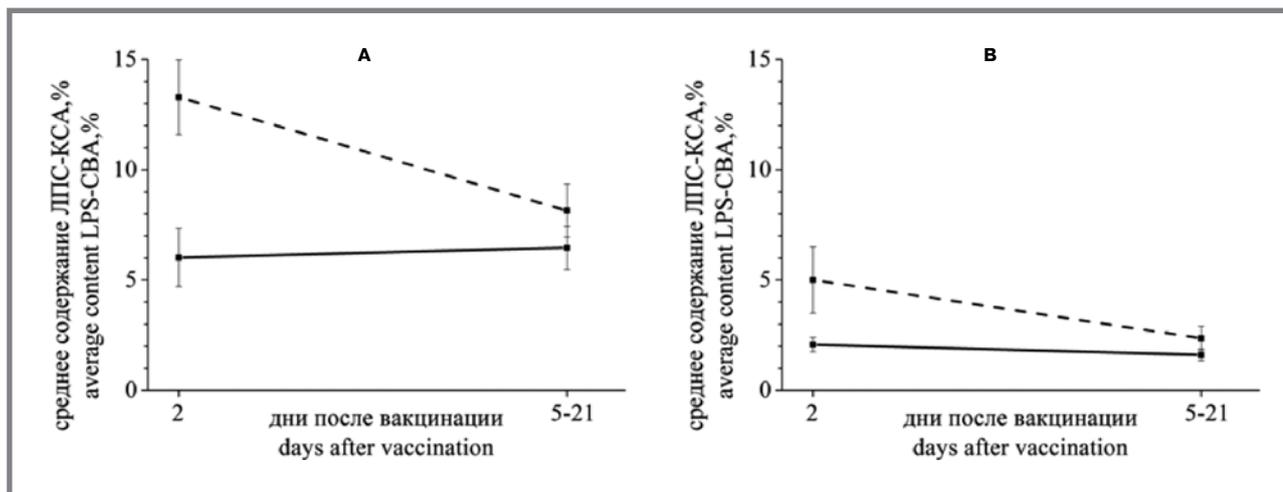
Напротив, у повторно вакцинированных за это же время содержание F1-КСА, выявленных при помощи оптимального иммунореагента, значимо снизилось (в 1,7 раза, $P < 0,001$, рис. 1 А), как и при обнаружении с помощью субоптимального реагента (в 1,6 раза $0,05 > P > 0,02$, рис. 1 В). Содержание ЛПС-КСА у первично вакцинированных за то же время существенно не изменилось (рис. 2), а у повторно вакцинированных значимо снизилось в 1,6 и 2,1 раза ($P < 0,001$) при тестировании с помощью оптимального (рис. 2 А) и субоптимального (рис. 2 В) реагентов соответственно.

Видно, что предшествующая вакцинация обеспечила более раннее формирование КСА при последующем введении живой чумной вакцины: максимум достигнут уже спустя два дня, при том, что у первично вакцинированных он достигнут не ранее пятого дня.

При сопоставлении показателей содержания КСА в индивидуальных мононуклеарных фракциях крови добровольцев с количеством

Рисунок 2. Динамика ЛПС-КСА у иммунизированных вакциной EV добровольцев

Figure 2. Dynamics LPS-antigen binding cells in EV immunized volunteers



Примечание: Первичная вакцинация – сплошная линия, повторная вакцинация – пунктирная линия; КСА выявлены реагентом оптимальной (А) и субоптимальной (В) чувствительности.

Note: Primary vaccination is a solid line, revaccination is a dashed line; antigen binding cells are identified by reagent of optimal (A) and suboptimal (B) sensitivity.

предшествующих вакцинаций не удалось обнаружить влияние количества предшествующих вакцинаций на раннее обнаружение КСА и на динамику выявления КСА обеих специфичностей у добровольцев как группы 1, так и группы 2.

Хотя разработанная в 30-е годы прошлого столетия вакцина EV доказала свою эффективность, ее ограничением является необходимость повторения вакцинации каждые 2 года. Последнее ограничение отражает относительно недолгое, в сравнении с периодом после перенесенной естественной инфекции, сохранение в организме после иммунизации даже живой вакциной EV антигенспецифических Т- и В-лимфоцитов памяти, обеспечивающих быстрый ответ на заражение *Y. pestis* и вакцинацию. Более долгое сохранение иммунной памяти после перенесенной в период предыдущих 16 лет чумы оказалось сопряженным с сохранением F1 антигена в организме почти 80% переболевших [6].

В экспериментах по иммунизации или заражении животных и при вакцинации людей КСА специфичности соответствующего инфекционного агента или иммуногена появляются сравнительно рано [2,3]. Результаты данного исследования подтвердили эти выводы на примере иммунизации людей живой чумной вакциной. Иммунная память, обусловленная лимфоцитами памяти, формируется позднее и является конечным этапом адаптивного иммунного ответа [7]. Как показано в опытах первой и повторной иммунизации кроликов убитой гонококковой вакциной, стимулирующее влияние первой иммунизации на КСА ответ после повторной иммунизации было обнаружено не ранее, чем спустя 14 и не менее, чем в течение до 56 дней после первой иммунизации, то есть после формирования КСА и практически после их исчезновения [4].

Формирование иммунной памяти после вакцинации, в том числе против чумы, в определенной степени характеризует протективную активность вакцины. Иммунная память, сформированная у людей, ранее вакцинированных EV не позднее, чем за один год до начала настоящего исследования, обусловила, как показано в настоящей работе, более ранний, в сравнении с ответом на первую вакцинацию, клеточный антигенспецифический ответ на F1 и ЛПС *Y. pestis*. Сопоставление результатов опытов иммунизации животных гонококковой лечебной вакциной и результатов данного исследования по иммунизации людей чумной вакциной позволяет полагать, что иммунная память интенсифицирует иммунный ответ КСА, проявляясь спустя двух недель и длясь в течение не менее одного года после первичной иммунизации.

Возникает вопрос о природе влияния первичной вакцинации на ранний иммунный ответ по КСА: является это влияние проявлением только адаптивного и/или врожденного иммунного ответа? Возможную связь с системой врожденного иммунитета нельзя игнорировать. В последнее время исследователи приходят к пересмотру прежней парадигмы врожденного иммунитета, рассматривая роль этой системы и в формировании иммунной памяти [8–11]. Более того, система врожденного иммунитета характеризуется, вероятно, наличием и эпигенетической иммунной памяти [9].

При обследовании вакцинированных добровольцев КСА было выявлено во фракции мононуклеарных клеток кроме лимфоцитов некоторое (различное в пробах от разных добровольцев) количество моноцитов. Это не позволяет исключить возможность того, что КСА (или их часть), выявленные во фракции мононуклеаров, начиная со второго дня после вакцинации, в проведенных

Original Articles

клинических наблюдениях могли быть клетками не только системы адаптивного иммунитета, но и системы врожденного иммунитета. Как известно, система врожденного иммунитета дифференцирует свое и чужое, распознавая общие образы эволюционно древних молекул различных микроорганизмов [12,13]. Полученные результаты, демонстрирующие развитие иммунной памяти на антигены возбудителя чумы, сами по себе не позволяют исключить возможную роль системы врожденного иммунитета не только в раннем, начиная со второго дня после иммунизации, формировании КСА специфичности F1 и ЛПС *Y. pestis*, но также проявление такой роли в ускорении формирования КСА, обусловленном предшествующей иммунизацией живой вакциной EV.

Заключение

Проведенные исследования подтвердили специфичность выявленных после первичной и повторной иммунизации людей живой вакциной EV клеток, связывающих как белковый, так и ЛПС антигены *Y. pestis*. Следовательно, антигенспецифический иммунный ответ на вакцину EV проявляется не только в хорошо известной продукции антител

к антигенам вакцины, но и в развитии антигенспецифичных клеток, то есть клеток с рецепторами к соответствующим антигенам. Оказалось, что после повторной вакцинации такие КСА уже через два дня обнаруживаются в существенно большем количестве, чем после первичной вакцинации, что доказывает развитие иммунной памяти в результате первичной вакцинации. Этот факт может позволить применять тесты обнаружения КСА для более ранней документации развития иммунной памяти, в том числе после вакцинации против чумы. Феномен иммунной памяти, ранее связываемый только с Т- и В-лимфоцитами памяти, как выяснено в последние годы, проявляется и на уровне системы врожденного иммунитета.

Более раннее обнаружение КСА к антигенам возбудителя чумы после повторной вакцинации, в сравнении с ответом после первичной вакцинации, позволяет ставить задачу дальнейшего исследования роли системы врожденного иммунитета в развитии антигенспецифической иммунной памяти с целью практического использования, в том числе для более ранней оценки развития антигенспецифической иммунной памяти и определения оптимальных схем вакцинации.

Литература

1. Петров Р.В., Хаитов Р.М. Иммуногены и вакцины нового поколения Москва: «ГЭОТАР Медиа»; 2011. 608 С.
2. Каральник Б. В., Дерябин П. Н., Денисова Т. Г., и др. Антигенсвязывающие лимфоциты в динамике иммунного ответа на бактериальные, вирусные и аутоантигены. // Известия Министерства образования и науки РК, Национальной Академии наук РК. Серия биологическая и медицинская. 2001; (5): 37–43.
3. Deryabin P., Ponomaryova T., Karalnik B., et al. Influence of human recombinant interleukin-1beta on protective and immunogenic efficacy of live plague vaccine. // *Medical and Health Science Journal*. 2014; 15 (1): 27–34. <http://dx.doi.org/10.15208/mhsj.2014.04>.
4. Жунусова Г.Б., Каральник Б.В., Азизов Д.А., и др. Антигенсвязывающие лимфоциты гонококковой специфичности у иммунизированных кроликов. // *Гигиена, эпидемиология и иммунобиология*. 2000; (3–4): 101–106.
5. Дерябин П. Н., Каральник Б. В., Денисова Т. Г. и др. Разработка реагента для оценки начальной стадии иммунного ответа на живую чумную вакцину. // Проблемы особо опасных инфекций. 2016; (2):102–106 doi: 10.21055/0370-1069-2016-2-102-106.
6. Li B, Du Ch, Zhou L et al. Humoral and cellular responses to *Yersinia pestis* infection in long-term recovered plague patients. // *Clinical Vaccinology Immunology. Current issue*. 2017; 24 (5). Online 21 December 2011. doi: 10.1128/CVI.05559-11.
7. Parham P. Innate immunity: The unsung heroes. // *Nature*. 423: (20 01 May 2003) Concepts Published 01 May 2003.
8. Pulendran B, Ahmed R. Translating innate immunity into immunological memory: implications for vaccine development. // *Cell*. 2006; 124 (4): 849–863. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.019>.
9. Levy O, Netea MG. Innate immune memory: implications for development of pediatric immunomodulatory agents and adjuvanted vaccines. // *Pediatric Researches*. 2014; (75):184–188 doi:10.1038/pr.2013.214.
10. Netea MG, Latz E, Mills KHG et al. Innate immune memory: a paradigm shift in understanding host defense. // *Nature immunology*. 2015; 16 (7): 675–679. <https://doi.org/10.1038/ni.3178>.
11. Mihai G, Netea MG, Leo AB et al. Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease. // *Science*. 2016; 352 (Issue 6284): aaf1098. doi: 10.1126/science.aaf1098.
12. Janeway CA Jr The immune system evolved to discriminate infectious nonself from noninfectious self. // *Immunology today*. 1992 v. 13 (issue 1): 11–16. [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(92\)90198-G](https://doi.org/10.1016/0167-5699(92)90198-G).
13. Петров Р.В., Хаитов Р.М. Иммуногены и вакцины нового поколения Москва: «ГЭОТАР Медиа»; 2011.

References

1. Petrov R.V., Chaitov R.M. Immunogens and vaccines of a new generation Moscow: «GEOTAR Media»; 2011 608 P. (In Russ.).
2. Karalnik B.V., Deryabin P.N., Denisova T.G., et al. Antigen-binding lymphocytes in the dynamics of the immune response to bacterial, viral and autoantigens. *News of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan, National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan. A biology and medicine series*. 2001; (5): 37–43 (In Russ.).
3. Deryabin P., Ponomaryova T., Karalnik B., et al. Influence of human recombinant interleukin-1beta on protective and immunogenic efficacy of live plague vaccine. *Medical and Health Science Journal*. 2014; 15 (1): 27–34. doi: <http://dx.doi.org/10.15208/mhsj.2014.04>
4. Zunusova G.B., Karalnik B.V., Azizov D.A., et al. Antigen-binding lymphocytes of gonococcal specificity in immunized rabbits *Hygiene, Epidemiology and Immunobiology*. 2000; (3–4): 101–106 (In Russ.).
5. Deryabin P.N., Karalnik B.V., Denisova T.G., et al. Development of a reagent for assessing the initial stage of an immune response to live plague vaccine. *Problems of especially dangerous infections*. 2016; (2): 102–106 (In Russ.). doi: 10.21055/0370-1069-2016-2-102-106.
6. Li B, Du Ch, Zhou L et al. Humoral and cellular responses to *Yersinia pestis* infection in long-term recovered plague patients. *Clinical Vaccinology Immunology. Current issue*. 2017; 24 (5). Online 21 December 2011. doi: 10.1128/CVI.05559-11.
7. Parham P. Innate immunity: The unsung heroes. *Nature*. 423: (20 01 May 2003) Concepts Published 01 May 2003.
8. Pulendran B, Ahmed R. Translating innate immunity into immunological memory: implications for vaccine development. *Cell*. 2006; 124 (4): 849–863. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.019>.
9. Levy O, Netea MG. Innate immune memory: implications for development of pediatric immunomodulatory agents and adjuvanted vaccines. *Pediatric Researches*. 2014; (75):184–188 doi:10.1038/pr.2013.214.
10. Netea MG, Latz E, Mills KHG et al. Innate immune memory: a paradigm shift in understanding host defense. *Nature immunology*. 2015; 16 (7): 675–679. <https://doi.org/10.1038/ni.3178>.

11. Mihai G, Netea MG, Leo AB et al. Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease. *Science*. 2016; 352 (Issue 6284): aaf1098. doi: 10.1126/science.aaf1098.
12. Janeway CA Jr The immune system evolved to discriminate infectious nonself from noninfectious self. *Immunology today*. 1992 v. 13 (issue 1): 11–16. [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(92\)90198-G](https://doi.org/10.1016/0167-5699(92)90198-G).
13. Petrov R.V., Chaitov R.M. Immunogens and vaccines of a new generation Moscow: «GEOTAR Media»; 2011 (In Russ.).

Об авторах

- **Борис Вольфович Каральник** – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунологии и вакцинологии Национального Центра общественного здравоохранения, 050035, Алматы, 11 микрорайон, дом 4, кв 16. +7 7273031089, +7 7053028678, bvkaralnik@gmail.com. ORCID: 0000-0001-9958-8104.
- **Павел Николаевич Дерябин** – д. м. н., профессор, главный эксперт, координатор Департамента специализированной экспертизы медицинских изделий Национального центра экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники Минздрава Республики Казахстан. pderyabin@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5860-5657,
- **Татьяна Геннадиевна Денисова** – к. м. н., заведующая лабораторией иммунологии и вакцинологии Научного центра гигиены и эпидемиологии имени Хамзы Жуматова. elkaz41@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0820-4150.
- **Татьяна Сергеевна Пономарева** – к. м. н., менеджер Казахского Научного центра карантинных и зоонозных инфекций имени М. Айтимабаева. 572202@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3517-134X.
- **Гулшат. Б. Жунусова** – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии и вакцинологии Научного центра гигиены и эпидемиологии имени Хамзы Жуматова, gulshat.borankhan@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8116-6269.
- **Сурен Багратович Закарян** – к. м. н., заведующий лабораторией диагностических препаратов Казахского Научного центра карантинных и зоонозных инфекций имени М. Айтимабаева. szakaryan@kscqzd.kz. ORCID: 0000-0002-9628-0443
- **Раушан Бутабаевна Мухамедьярова** – заведующая виварием Научно-практического центра санитарно-эпидемиологической экспертизы и мониторинга. npc@npc-ses.kz. ORCID: 0000-0002-3794-5329,

Поступила: 28.12.2018. Принята к печати: 05.11.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Boris V. Karalnik** – Dr. Sci. (Med.), professor, chief researcher of the laboratory of immunology and vaccinology of National Center for Public Health. 11 microdistrict, building 4, apt. 16. Almaty, Kazakhstan 050035. bvkaralnik@gmail.com. ORCID: 0000-0001-9958-8104/
- **Pavel N. Deryabin** – Dr. Sci. (Med.), professor, chief expert, coordinator of the Department of specialized examination of medical devices of National center for expertise of medicines, medical devices and medical equipment. pderyabin@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5860-5657.
- **Tatyana G. Denisova** – Cand. Sci. (Med.), head of the laboratory of immunology and vaccinology of the Hamza Zhumatov's named Scientific center of hygiene and epidemiology branch of National Center for Public Health. elkaz41@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0820-4150.
- **Tatyana S. Ponomareva** – Cand. Sci. (Med.), manager of M. Aikimbayev's named Kazakh Scientific Center for Quarantine and Zoonotic Diseases. 572202@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3517-134X.
- **Gulshat B. Zhunusova** – Cand. Sci. (Med.), senior researcher at the laboratory of immunology and vaccinology Hamza Zhumatov's named Scientific center of hygiene and epidemiology, branch of National Center for Public Health. gulshat.borankhan@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8116-6269.
- **Suren. B. Zakaryan** – Cand. Sci. (Med.), Head of diagnostic preparations laboratory of M. Aikimbayev's named Kazakh Scientific Center for Quarantine and Zoonotic Diseases/ szakaryan@kscqzd.kz. ORCID: 0000-0002-9628-0443.
- **Raushan B. Mukhamedyarova** – the head of the vivarium, Scientific and practical center of sanitary and epidemiological expertise and monitoring, branch of National Center for Public Health, npc@npc-ses.kz. ORCID: 0000-0002-3794-5329.

Received: 28.12.2018. Accepted: 05.11.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

ИНФОРМАЦИЯ ВОЗ

Охват иммунизацией в мире, 2018 год

Наемophilus influenzae типа b (Hib). К концу 2018 г. вакцина против Hib была введена в 191 стране. Глобальный охват тремя дозами этой вакцины оценивается на уровне 72%. Уровни охвата в регионах ВОЗ варьируют в больших пределах: в странах регионов Американского и Юго-Восточной Азии – 87%, в странах Западной части Тихого океана – лишь 23%.

Гепатит В. К концу 2018 г. на общенациональном уровне в 189 странах прививают детей грудного возраста. Охват тремя дозами вакцины оценивается на уровне 84%. В 109 странах введена иммунизация новорожденных одной дозой вакцины в течение первых 24 часов жизни, охват составляет 42%.

Вирус папилломы человека. К концу 2018 г. вакцинация введена в 90 странах, помимо четырех стран, где вакцина введена лишь в некоторых частях страны.

Корь. К концу 2018 г. 86% детей получили 1 дозу противокоревой вакцины до своего второго дня рождения, 171 страна включила вторую прививку в качестве составной части программы регулярной иммунизации и 69% детей получили две прививки коревой вакцины в рамках национальных программ иммунизации.

Эпидемический паратит. К концу 2018 г. вакцинация введена на общенациональном уровне в 122 странах.

Пневмококковые инфекции. К концу 2018 г. пневмококковая вакцина была введена в 145 странах. Охват иммунизацией достиг 47%.

Полиомиелит. В 2018 г. 85% детей грудного возраста в мире привиты тремя дозами полиовакцины. Заболеваемость регистрируется только в трех странах — Афганистане, Нигерии и Пакистане. Пока полиомиелит не будет ликвидирован полностью, не исключается проникновение вируса на территории свободные от полиомиелита и в страны, переживающие конфликты и нестабильность.

Ротавирусная инфекция. К концу 2018 г. вакцинация была введена в 101 стране, включая 4 страны, в которых вакцина введена в некоторых частях страны. Охват этой вакциной достиг, по оценкам, 35%.

Краснуха. К концу 2018 г. вакцина против краснухи была введена на общенациональном уровне в 168 странах. Охват вакцинацией достиг 69%.

Желтая лихорадка. По состоянию на 2018 г. вакцина желтой лихорадки была включена в программы регулярной иммунизации детей в 36 из 40 стран и территорий Африки и Америки, подвергающихся риску распространения желтой лихорадки. В этих 40 странах и территориях охват прививками оценивается в 49%.

Источник: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/immunization-coverage>