

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-1-77-82>

## Оценка связи между уровнем гуморального иммунитета, особенностями вакцинального периода и демографическими характеристиками у лиц, впервые иммунизированных против натуральной оспы

О. С. Ермилова<sup>1</sup>, З. И. Гинько<sup>2</sup>, В. А. Белявская\*<sup>1</sup><sup>1</sup>ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, п. Кольцово, Новосибирской обл., Россия<sup>2</sup>ФГУЗ «МСЧ 163 ФМБА», п. Кольцово, Новосибирская обл., Россия

### Резюме

**Актуальность.** После завершения вакцинации против натуральной оспы более 50% населения не имеют иммунитета к возбудителям рода *Orthopoxvirus*, что создает опасность массового заражения, если вирус натуральной оспы будет использован в качестве биооружия. **Цель.** Оценка связи между уровнем гуморального иммунитета, течением вакцинального периода и демографическими характеристиками у лиц, впервые вакцинированных против натуральной оспы. **Материалы и методы.** Оценивалось течение вакцинального периода у 82 человек. Титр защитных антител (АТ) в реакции нейтрализации на культуре клеток Vero по методу бляшек был определен у 27 человек. По уровню АТ были выделены группы со средним титром – 50%, высоким и низким титром – по 25% обследованных лиц. **Результаты.** Поствакцинальные реакции легкой степени тяжести наблюдались у 34% впервые вакцинированных лиц, средней тяжести – у 66%. У 83% обследованных вакцинация сопровождалась побочными реакциями. В группе со средней температурной реакцией были выявлены большие размеры корочки и гиперемии ( $p < 0,01$ ), пустулы ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой легкой реакцией. Наблюдается тенденция к формированию пустулы и гиперемии меньшего размера и меньшего периода отпадения корочки у мужчин по сравнению с женщинами. При средних показателях АТ характерны меньшие размеры местного воспаления (зоны уплотнения, гиперемии, пустулы), чем при высоких и низких значениях титров АТ. **Заключение.** При применении одной вакцины и единой схемы вакцинации в схожих демографических группах результатом может быть разный уровень поствакцинального иммунитета и разная степень тяжести вакцинального периода. Причины этого явления требуют дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** вирус осповакцины, осложнения вакцинации, нейтрализующие антитела, осповакцинация

Конфликт интересов не заявлен.

**Для цитирования:** Ермилова О. С., Гинько З. И., Белявская В. А. Оценка связи между уровнем гуморального иммунитета, особенностями вакцинального периода и демографическими характеристиками у лиц, впервые иммунизированных против натуральной оспы. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2020; 19 (1): 77–82. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-1-77-82>.

### Благодарность

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

### Correlations between Humoral Immunity, Vaccination Period and Demographic Characteristics of First Immunized Smallpox Vaccine Recipients

OS Ermilova<sup>1</sup>, ZI Ghinko<sup>2</sup>, VA Belyavskaya\*\*<sup>1</sup><sup>1</sup>State Scientific Centre of Virology and Biotechnology «Vector» of Rospotrebnadzor, Koltsovo, Russian Federation<sup>2</sup>Medical and Sanitary Part № 163 of the Federal Medical and Biological Agency, Koltsovo, Russian Federation

### Abstract

**Relevance.** After vaccination against smallpox is completed, more than 50% of the population are not immune to pathogens of the genus *Orthopoxvirus*, which creates the risk of mass infection if the smallpox virus is used as a biological weapon. **Aim.** To assess the correlations between humoral immunity, clinical signs during a vaccination period and, sex and age characteristics of vaccinia virus

\* Для переписки: Белявская Валентина Александровна, д. б. н., профессор, ведущий научный сотрудник ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор», 630559, Новосибирская обл., п. Кольцово. +7 (383) 336-47-00, [belyavskaya\\_va@vector.nsc.ru](mailto:belyavskaya_va@vector.nsc.ru). ©Ермилова О. С. и др.

\*\* For correspondence: Belyavskaya Valentina A., Dr. Sci. (Biol.), professor, leading researcher of State Scientific Centre of Virology and Biotechnology «Vector» of Rospotrebnadzor., Koltsovo, 630559 Russian Federation. +7 (383) 336-47-00, [belyavskaya\\_va@vector.nsc.ru](mailto:belyavskaya_va@vector.nsc.ru). ©Ermilova OS et al.

(VCV) recipients. **Materials and methods.** We studied a vaccination clinical data of 82 subjects first vaccinated with a smallpox vaccine. Vaccinia neutralizing antibody titers were determined for 27 subjects using plaque reduction neutralization tests. According to antibody titers they were divided into groups of mild (25%), moderate (50%), and heavy reaction (25%). **Results.** A total of 34% and 66% vaccine recipients experienced mild or moderate vaccination period, respectively. Among them 83% vaccine recipients experienced or local and systemic adverse events. Compared to mild group, moderate group had larger scab, hyperemia ( $p < 0,01$ ) and pustules ( $p < 0,05$ ). It was a tendency that men had smaller scabs, more rapid scab shedding and less intense hyperemia compared to women. In contrast to low and high neutralizing antibody titers, medium ones were associated with smaller local inflammation (induration zones, hyperemia, pustules). **Conclusion.** The same vaccine and vaccination schedule may produce different protective neutralizing antibody levels and different humoral immunity in similar demographic groups. The underlying reasons need further research.

**Key words:** vaccinia virus, vaccination adverse events, neutralizing antibody, smallpox vaccination

No conflict of interest to declare.

**For citation:** Ermilova OS, Ghinko ZI, Belyavskaya VA. Correlations between Humoral Immunity, Vaccination Period and Demographic Characteristics of First Immunized Smallpox Vaccine Recipients. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020; 19 (1): 77–82 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-1-77-82>.

#### Acknowledgement

The authors are grateful to the staff of the State Scientific Centre of Virology and Biotechnology «Vector» LF Bakulina, SA Sorochenko, AA Dadaeva, VG Salnik, LN Shishkina for help in the experimental work and discussion of the results.

#### Введение

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) характеризует иммунизацию населения как один из самых действенных инструментов в установлении контроля над инфекционными заболеваниями. В результате массовой вакцинации населения вирусом осповакцины (ВОВ) была ликвидирована заболеваемость натуральной оспой в глобальном масштабе [1]. Иммунизация ВОВ доказала свою эффективность благодаря формированию долгосрочного иммунитета, который поддерживается 50 и более лет после разовой иммунизации в отсутствии повторных контактов с антигеном [2]. Современные исследования применяют ВОВ в качестве вектора для разработки новых кандидатных вакцин против инфекционных заболеваний, а так же в иммуно- и онколитической терапии [3–5]. В настоящее время в связи с завершением вакцинации против натуральной оспы более 50% населения не имеют иммунитета к возбудителям рода *Orthopoxvirus*, что создает опасность массового заражения в случае применения вируса натуральной оспы (ВНО) в качестве агента биотерроризма, заражения населения близкородственными ортопоксвирусами [6] или при высвобождении вируса из мерзлотных грунтов. В ряде стран формируются группы первого реагирования среди военнослужащих и медицинских работников для ликвидации последствий возможного массового инфицирования ВНО [7,8].

Необходимо иметь в виду, что вакцинация ВОВ может сопровождаться серьезными побочными эффектами, в качестве причин их возникновения рассматривается дисбаланс взаимодействия цитокинов [9]. Выраженность поствакцинального иммунитета и длительность циркуляции антител после вакцинации в значительной степени обусловлена

генетическими особенностями индивида [8,10]. Современные знания о механизме развития иммунитета и возможности его прогнозирования позволяют использовать дифференцированный подход к проведению профилактических вакцинаций (индивидуализация вакцинаций) [11]. Ранее нами была проведено изучение поствакцинального ответа на оспенную вакцину и его взаимосвязь с выраженностью проявления вакцинальных элементов у привитых и ревакцинированных [12].

**Цель настоящей работы** – выявление взаимосвязи между уровнем гуморального иммунитета, выраженностью вакцинальных реакций и демографическими характеристиками в группах лиц, вакцинированных ВОВ.

#### Материалы и методы

Работа выполнена в соответствии с протоколом исследований, утвержденным Этическим комитетом ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор». Данные о течении вакцинального процесса у лиц, привитых против натуральной оспы, были предоставлены МСЧ № 163 ФМБА России. Исследованная группа состояла из 82 человек, из них 63 мужчины и 19 женщин. Возраст вакцинированных варьировал от 20 до 34 лет.

Вакцинацию проводили в соответствии с методическими указаниями двухэтапным способом: сначала подкожно инактивированной оспенной вакциной «ОспаВир» (производства ФГУП «НПО Микроген»), через 7 дней вводили вакцину оспенную живую сухую (производства ФГУП «НПО Микроген») методом множественного накалывания с применением бифуркационной иглы. Осмотр привитых лиц проводился каждые 3–5 дней до отпадения корочки. Поствакцинальный период оценивался по уровню гипертермии, которая

**Таблица 1. Показатели вакцинального периода среди вакцинированных лиц в группах с различными степенями реакции на вакцинацию**

**Table 1. The vaccination feature rates of various vaccination response grades among primary vaccinated subjects**

Показатель Features	Группы Groups	Общая группа All subjects M ± SD, (n = 82)	Группа с легкой степенью поствакцинальных реакций Group of mild reaction M ± SD, (n = 27)	Группа со средней степенью поствакцинальных реакций Group of moderate reaction M ± SD, (n = 55)
Диаметр пустулы (см) Diameter of pustule (sm)		0,96 ± 0,28	0,89 ± 0,26 *	1,00 ± 0,28 *
Диаметр корочки (см) Diameter of scab (sm)		0,98 ± 0,22	0,88 ± 0,17 **	1,02 ± 0,21 **
День отпадения корочки (сутки) Scab detachment day (days)		20,32 ± 8,20	18,37 ± 5,18	21,22 ± 9,04
Зона гиперемии (см) Diameter of erythema (sm)		4,73 ± 3,38	3,05 ± 2,47 **	5,4 ± 3,44 **
Зона уплотнения (см) Diameter of induration (sm)		2,27 ± 1,20	1,91 ± 1,33	2,41 ± 1,14

Примечание: M – среднее значение показателя; SD – стандартное отклонение от среднего; n – количество вакцинированных лиц, у которых проводилось измерение данной характеристики; \* отличия между группами со статистической достоверностью  $p < 0,05$ ; \*\* отличия между группами со статистической достоверностью  $p < 0,01$ .

Note. M – feature mean; SD – standard deviation; n – number of subjects; \*statistically significance at  $p$ -value  $< 0.05$ ; \*\* – statistically significance at  $p$ -value  $< 0.01$ .

классифицировалась по степеням тяжести: легкая (температура тела до 38,0 °C), средняя (температура тела от 38,1 до 39,0 °C), тяжелая (температура тела более 39,0 °C). Учитывались характеристики кожной реакции: размеры гиперемии и уплотнения (инфильтрата) и характер вакцинальных элементов (папула, везикула, пустула и корочка). Вакцинацию считали успешной при развитии пустулы.

Нейтрализующую активность антител определяли путем титрования сывороток крови по методу бляшек в культуре клеток Vero в 24-луночных планшетах с 2-кратным последовательным разведением. В работе использовали вирус осповакцины (штамм ЛИВП), полученный из Государственной коллекции возбудителей вирусных инфекций и риккетсиозов ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» (п. Кольцово, Новосибирская обл.), в дозе 30–50 бляшкообразующих единиц (БОЕ/лунку). За величину бляшко-нейтрализующего титра (БНТ) антител принимали обратное разведение сыворотки, при котором отмечается подавление образования (нейтрализация) более 50% БОЕ по сравнению с контролем. Среднегеометрические БНТ антител рассчитывали по методу Спирмена-Кербера с применением логарифмов обратных разведений сыворотки по основанию 2 ( $\log_2$ ), выражали в двоичных логарифмах числа разведений сыворотки ( $\log_2$  разведений). Величины показателей в группах представлены в виде  $M \pm SD$ , где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение от среднего при 95% уровне надежности, сравнение показателей проводилось с применением t-критерия Стьюдента с доверительной вероятностью 95% ( $p < 0,05$ ) [13]. Для оценки силы ассоциаций клинического фенотипа с уровнем нейтрализующих АТ

рассчитывали отношение шансов (OR) по стандартной формуле  $OR = a/bxd/$ , где a и b- количество лиц имеющих и не имеющих вариантный фенотип. OR указан с 95% доверительным интервалом. Обсуждаются результаты с достоверностью различий при  $p < 0,05$  и с тенденцией различий при  $0,05 < p < 0,1$ . Статистическую обработку данных проводили с помощью программ Statistica 7.

### Результаты и обсуждение

Оценку вакцинального периода по характеристикам поствакцинальных реакций проводили у 82 впервые вакцинированных лиц. Средний возраст обследованных составил  $27,7 \pm 4,2$  года, соотношение мужчин и женщин (М:Ж) – 3,3:1. В исследованной группе вакцинальный период легкой степени тяжести наблюдался у 28 человек (М:Ж – 2,9:1, средний возраст –  $28,22 \pm 3,61$  лет), средней тяжести – у 54 человек (М:Ж – 3,6:1, средний возраст –  $27,38 \pm 4,18$ ). Вакцинация сопровождалась развитием подмышечного лимфаденита у 68 человек (83%), на недомогание жаловались 23 человека (28%), боль в месте вакцинации или в подмышечной области беспокоила 13 человек (15,6%), головная боль – 5 человек (6,1%), зуд и шелушение вокруг корочки наблюдались у 8 (9,8%) и 9 человек (11%), соответственно. Было проведено сравнение показателей вакцинального периода между группами с различными степенями реакции на вакцинацию. Результаты представлены в таблице 1.

Группа с легкой степенью поствакцинальных реакции на 74% представлена мужчинами, со средней степенью тяжести на 78%. Возрастной состав между группами статистически не различался.

**Таблица 2. Показатели вакцинального периода среди вакцинированных лиц в группах с разными уровнями нейтрализующих АТ**

**Table 2. The vaccination feature rates of groups with various levels of neutralizing antibody titers**

Показатель Features	Группы Groups	Общая группа, All subjects (n = 27), M ± SD	Группа 1 Group 1 (n = 7), M ± SD	Группа 2 Group 2 (n = 13), M ± SD	Группа 3 Groups 3 (n = 7), M ± SD
Титр АТ, Antibody titers log <sub>2</sub> БНТ, M ± SD		5,21 ± 1,01	3,87 ± 0,51	5,18 ± 0,30	6,42 ± 0,65
Диаметр корочки (см) Diameter of scab (sm)		1,0 ± 0,2	0,9 ± 0,3	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,2
Диаметр пустулы (см) Diameter of pustule (sm)		0,9 ± 0,4	1,0 ± 0,8*	0,7 ± 0,3*,**	1,2 ± 0,4**
Зона уплотнения (см) Diameter of induration (sm)		2,5 ± 1,2 (n = 15)	3,2 ± 0,3 (n = 3)	2,0 ± 1,0 (n = 5)	2,5 ± 1,4 (n = 7)
Зона гиперемии (см) Diameter of erythema (sm)		5,1 ± 3,9	5,3 ± 3,1	3,9 ± 3,4	6,1 ± 5,1
День отпадения корочки (сутки) Scab detachment day (days)		20,3 ± 3,3	17,6 ± 3,2*	21,3 ± 2,6*	20,9 ± 3,5
Лимфаденит Lymphadenopathy (%)		66,7	71,4	61,5	71,4
Время после вакцинации (лет) Time after vaccination (years)		1,44 ± 0,58	1,71 ± 0,49	1,38 ± 0,65	1,29 ± 0,49

Примечание: M – среднее значение показателя; SD – стандартное отклонение от среднего; n – количество вакцинированных лиц, у которых проводилось измерение показателя; \*отличия между группами 1 и 2 со статистической достоверностью p < 0,05; \*\*отличия между группами 2 и 3 со статистической достоверностью p < 0,05.

Note. M – feature mean; SD – standard deviation; n – number of subjects; \*statistically significance between groups 1 and 2 at p-value < 0.05; \*\*statistically significance between groups 2 and 3 at p-value < 0.05..

В группе со средней степенью реакции наблюдаются статистически значимые большие размеры корочки и гиперемии (p < 0,01), пустулы (p < 0,05), по сравнению с группой с легкой степенью поствакцинальной реакции. Значимых отличий по размерам уплотнения, времени отпадения корочки и наличию подмышечного лимфаденита не выявлено.

Сравнение клинических характеристик вакцинального периода между мужчинами и женщинами выявило, что у мужчин по сравнению с женщинами на уровне тенденций отмечается меньший размер пустулы (0,9 ± 0,2 см и 1,1 ± 0,4 см, p = 0,06), гиперемии (4,4 ± 3,0 см и 6,1 ± 4,3 см, p = 0,07), корочке период отпадения корочки (19,3 ± 4,9 см и 24,3 ± 15,1 см, p = 0,1), не выявлены различия в размерах уплотнений и корочки.

Была сформирована из лиц, участвовавших в исследовании, группа мужчин 21–35 лет, в количестве 27 человек. Для этой возрастной группы характерно максимальное развитие функциональных возможностей организма, включая иммунную систему. У них был определен титр нейтрализующих антител сывороток крови: в группе с легкой степенью вакцинального периода титр составил 5,13 ± 0,87 log<sub>2</sub> БНТ (n = 9), в группе со средней тяжестью – 5,25 ± 1,22 log<sub>2</sub> БНТ (n = 18). Средний показатель титра нейтрализующих антител сывороток крови составил в группе 5,21 ± 1,01 log<sub>2</sub> БНТ, с целью обнаружения корреляции между уровнем гуморального иммунитета и выраженностью

клинических проявлений мы ранжировали группу по показателям титров и разделили ее на квартили. Первый квартиль представляет группу 1 с относительно низким титром АТ (7 чел) – 3,87 ± 0,51 log<sub>2</sub> БНТ. Второй и третий квартили составили группу 2 со средними показателями титров АТ (13 человек) – 5,18 ± 0,30 log<sub>2</sub> БНТ. Четвертый квартиль представляет группу 3 с высокими показателями титров АТ (7 человек) – 6,42 ± 0,65 log<sub>2</sub> БНТ. В каждой группе были изучены клинические показатели вакцинального периода. Результаты представлены в таблице 2.

Диаметр пустулы наименьший в группе 2 по сравнению с группами 1 и 3 (p = 0,02). Время отпадения корочки наименьшее в группе 1 по сравнению с группой 2 (p = 0,03) и группой 3 (p < 0,06). Выявлена прямая положительная корреляция между титром АТ и диаметром корочки. В группе 2 отмечены меньший размер местного воспаления (зоны уплотнения, гиперемии, диаметр пустулы), в отличие от групп 1 и 3. Шансы у мужчин с высокими и средними размерами пустулы оказаться в крайних группах по титру достаточно высоки, по сравнению с мужчинами из группы с низкими показателями пустулы (OR 13,00; 95% ДИ 0,85–42,70; p = 0,078). В тоже время, мужчины из группы с меньшими размерами гиперемии чаще оказываются в средней по титру группе (OR 5,6; 95% ДИ 0,85–42,70; p = 0,65).

Эффективность и безопасность вакцинации является одной из ключевых задач современной медицины. Среди факторов, влияющих на эти показатели,

наряду с качеством вакцин рассматриваются возраст, пол. Особая роль отводится генетическим различиям индивидов. В представленной работе мы впервые рассмотрели взаимосвязь между клиническими проявлениями поствакцинальных реакций, поло-возрастными характеристиками, уровнями защитных антител, сформировавшимися после первичной вакцинации ВОВ у представителей российской популяции.

При первичной вакцинации с применением ВОВ у 2/3 вакцинируемых лиц наблюдается поствакцинальные реакции средней степени тяжести, более 80% предъявляют жалобы на ухудшение самочувствия и местные реакции организма. При изучении клинических показателей была выявлена прямая зависимость между размерами гиперемии, корочки, пустулы и степенью выраженности температурной реакции. На уровне тенденций отмечается, что у мужчин по сравнению с женщинами меньше размеры пустулы и гиперемии, быстрее отпадает корочка.

Был проведен анализ группы молодых мужчин в возрасте 21–35 лет. У 81,5% обследованных лиц уровень нейтрализующих АТ превышает уровень 1:20, который исторически считается достаточным для защиты против вируса [14]. Полученные результаты согласуются с данным зарубежной литературы: S.A.J. Leendertz с соавт. (2017), при изучении популяции Западной и Центральной Африки выявил среди вакцинированной части населения 80% серопозитивных лиц в Кот-д'Ивуар ( $n = 737$ ) и 96% в Демократической Республике Конго ( $n = 267$ ) [15]. В исследовании методом ИФА сывороток крови от первично вакцинированных лиц американской популяции в 99,7% сывороток титры были выше 1:20 и у 98,2% – выше 1:32 [8].

Предполагая, что средние показатели титров АТ обеспечиваются сбалансированным иммунным Th1/Th2 ответом, мы выделили группы с относительно низкими, средними и высоким уровнями АТ. В группе со средними уровнями АТ размеры пустулы были наименьшими по сравнению с группами с относительно низкими и высокими уровнями АТ. Между титрами АТ и диаметром корочки наблюдалась прямая положительная корреляция. Размер других элементов не коррелировали с уровнем АТ.

Данные литературы свидетельствуют, что существуют различия между мужчинами и женщинами по врожденной, гуморальной и клеточно-опосредованной реакции на вирусные вакцины за счет наличия рецепторов гормонов на иммунных клетках, что влияет на высвобождение цитокинов, определяющих пролиферацию, дифференцировку и созревание различных типов иммунных клеток [16,17]. В статье RB с соавт. (2009) при обследовании лиц ( $n = 1076$ ), первично вакцинированных ВОВ,

был выявлен более высокий уровень АТ у женщин по сравнению с мужчинами ( $p < 0,0001$ ) [8]. Среди жителей Западной и Центральной Африки исследователи отмечают, что уровень АТ у женщин был несколько выше, чем у мужчин, различия не были значимыми [15]. В то же время, JD Troy с соавт. (2015), изучая иммунный ответ на вакцину IMVAMUNE ( $n = 275$ ), показал более высокие значения титров АТ у мужчин по сравнению с женщинами [17].

Таким образом, мы рассмотрели различные характеристики поствакцинальных реакций у мужчин и женщин и уровень нейтрализующей активности сывороток крови у мужчин возрастной группы 18–35 лет, у лиц, первично вакцинированных ВОВ. В нашем исследовании были выявлены статистически значимые отличия между группами с легкой и средней степенью реакции на вакцину по показателям размеров гиперемии, пустулы и корочки. Наблюдалась прямая корреляция между этими показателями и степенью тяжести поствакцинальных реакций. В изученной нами группе на уровне тенденций были обнаружены различия в размерах пустулы, гиперемии и времени отпадения корочки у мужчин и женщин. У лиц с относительно высокими и относительно низкими титрами АТ размеры пустулы больше, чем у лиц со средними показателями титров АТ. Выявлена прямая корреляция между диаметром корочки и титром АТ. Среди лиц с разной степенью тяжести поствакцинальных реакций и различными уровнями защитных АТ не было выявлено достоверных отличий по полу, возрасту и времени, прошедшему после вакцинации. По отношению шансов установлена корреляция между наименьшими размерами пустулы и гиперемии и средними показателями титров АТ, большие размеры пустулы наблюдаются в группах лиц с высокими или низкими титрами АТ.

Таким образом, при соблюдении единой схемы вакцинации и схожие демографические характеристики привитых отмечается довольно широкая вариативность поствакцинальных реакций и титров АТ. Данные различия могут быть обусловлены индивидуальными особенностями функционирования иммунной системы, в том числе наличием определенных аллелей генов HLA, генов цитокинов и неспецифического противовирусного звена [10,16]. Выявление генетических маркеров эффективной вакцинации и риска осложнений позволит оптимизировать схемы вакцинации, прогнозировать ее исход, формировать групп риска по осложнениям, что открывает возможности для создания новых и усовершенствования существующих вакцин против натуральной оспы и других инфекционных заболеваний.

## Литература

1. WHO/HSE/GAR/BDP/2010.3 [Internet]. Научный обзор исследований вируса натуральной оспы, 1999–2010 гг. Доступно на: [http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO\\_HSE\\_GAR\\_BDP\\_2010\\_3/ru](http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_HSE_GAR_BDP_2010_3/ru).
2. Taub D.D., Ershler W.B., Janowski M., et al. Immunity from smallpox vaccine persists for decades: a longitudinal study. // *Am J Med.* 2008. Vol. 121, N12. P. 1058–1064.

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

3. Verardi P.H., Titong A., Hagen C.J. A vaccinia virus renaissance: new vaccine and immunotherapeutic uses after smallpox eradication. // *Hum Vaccin Immunother.* 2012. Vol. 8, N7. P. 961–970.
4. Volz A., Sutter G. Modified Vaccinia Virus Ankara: History, Value in Basic Research, and Current Perspectives for Vaccine Development. // *Adv Virus Res.* 2017. Vol. 97. P. 187–243.
5. Maksyutov R.A., Yakubitskiy S.N., Kolosova I.V., et al. Comparing New-Generation Candidate Vaccines against Human Orthopoxvirus Infections // *Acta Naturae.* 2017. Vol. 9, N2. P. 88–93.
6. Springer Y.P., Hsu C.H., Werle Z.R. et al. Orthopoxvirus Infection in an Alaska Resident. // *Clin Infect Dis.* 2017. Vol. 64, N 12. P. 1737–1741.
7. Orr N., Forman M., Marcus H., et al. Clinical and immune responses after revaccination of Israeli adults with the Lister strain of vaccinia virus. // *The Journal of Infectious Diseases.* 2004. Vol. 190. P.1295–1302.
8. Kennedy R.B., Poland G.A., Ovsyannikova I.G., et al. Impaired innate, humoral, and cellular immunity despite a take in smallpox vaccine recipients. // *Vaccine.* 2016. Vol. 34, N 28. P. 3283–3290.
9. Reif D.M., Motsinger-Reif A.A., McKinney B.A., et al. Integrated Analysis of Genetic and Proteomic Data Identifies Biomarkers Associated with Adverse Events Following Smallpox Vaccination. // *Genes Immun.* 2009. Vol. 10, N2. P. 112–119.
10. Yudin N.S., Igoshin A.V., Lutova S.L., et al. Association between polymorphisms in genes encoding 2'-5'-oligoadenylate synthetases and the humoral immune response upon vaccination against tick-borne encephalitis. // *Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* 2018. Vol. 22, N4. P. 445–451.
11. Меунищын Н. В. Вакцинология. М. 2004; С. 448.
12. Ермилова О. С., Гинько З. И., Белявская В. А. и др. Анализ особенностей течения вакцинального процесса у лиц, привитых оспенной живой вакциной, при первичной и повторных вакцинациях // *Проблемы особо опасных инфекций.* 2015. № 1. С. 75–78.
13. Закс Л. Статистическое оценивание. М.: Статистика; 1976.
14. Маренникова С. С., Щелкунов С. Н. Патогенные для человека ортопоксвирусы. М.: Товарищество научных изданий КМК; 1998.
15. Leendertz S.A.J., Stern D., Theophil D., et al. A Cross-Sectional Serosurvey of Anti-Orthopoxvirus Antibodies in Central and Western Africa. // *Viruses.* 2017. Vol. 9, N 10. P. 278.
16. Bhatia A., Sekhon H.K., Kaur G. Sex hormones and immune dimorphism. // *Scientific World Journal.* 2014. Vol. 17. P. 159150.
17. Troy J.D., Hill H.R., Ewell M.G., et al. Sex difference in immune response to vaccination: a participant-level meta-analysis of randomized trials of IMVAMUNE smallpox vaccine. // *Vaccine.* 2015. Vol. 33, N 41. P. 5425–5431.

References

1. WHO/HSE/GAR/BDP/2010.3 [Internet]. Scientific review of variola virus research, 1999–2010. Available at: [http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO\\_HSE\\_GAR\\_BDP\\_2010\\_3/ru/](http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_HSE_GAR_BDP_2010_3/ru/).
2. Taub DD, Ershler WB, Janowski M et al. Immunity from smallpox vaccine persists for decades: a longitudinal study. *Am J Med.* 2008; 121 (12):1058–64. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.08.019.
3. Verardi PH, Titong A, Hagen CJ. A vaccinia virus renaissance: new vaccine and immunotherapeutic uses after smallpox eradication. *Hum Vaccin Immunother.* 2012; 8 (7): 961–70. doi: 10.4161/hv.21080.
4. Volz A, Sutter G. Modified Vaccinia Virus Ankara: History, Value in Basic Research, and Current Perspectives for Vaccine Development. *Adv Virus Res.* 2017; 97: 187–243. doi: 10.1016/bs.aivir.2016.07.001.
5. Maksyutov RA, Yakubitskiy SN, Kolosova IV, et al. Comparing New-Generation Candidate Vaccines against Human Orthopoxvirus Infections. *Acta Naturae.* 2017; 9 (2): 88–93.
6. Springer YP, Hsu CH, Werle ZR, et al. Orthopoxvirus Infection in an Alaska Resident. *Clin Infect Dis.* 2017; 64 (12): 1737–1741. doi: 10.1093/cid/cix219.
7. Orr N, Forman M, Marcus H, et al. Clinical and immune responses after revaccination of Israeli adults with the Lister strain of vaccinia virus. *The Journal of Infectious Diseases.* 2004; 190: 1295–302.
8. Kennedy RB, Poland GA, Ovsyannikova IG, et al. Impaired innate, humoral, and cellular immunity despite a take in smallpox vaccine recipients. *Vaccine.* 2016; 34 (28): 3283–90.
9. Reif DM, Motsinger-Reif AA, McKinney B.A et al. integrated analysis of genetic and proteomic data identifies biomarkers associated with adverse events following smallpox vaccination. *genes immun.* 2009;10(2):112–9.
10. Yudin NS, Igoshin AV, Lutova S.L et al. Association between polymorphisms in genes encoding 2'-5'-oligoadenylate synthetases and the humoral immune response upon vaccination against tick-borne encephalitis. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* 2018; 22 (4): 445–451 (In Russ).
11. Medunitsyn NV. *Vaccinology.* Moscow; 2004 (In Russ).
12. Ermilova OS, Gin'ko ZI, Belyavskaya VA, et al. Analysis of Vaccinal Process Peculiarities in Persons Immunized with Smallpox Live Vaccine in Case of Primary Vaccination and Revaccination. *Problems of Particularly Dangerous Infections.* 2015; (1): 75–78 (In Russ).
13. Zachs L. *Statistical Evaluation.* Moscow: Statistica; 1976 (In Russ).
14. Marennikova SS., Shchelkunov SN. *Orthopoxviruses pathogenic to humans.* Moscow: KMK Scientific Press Ltd. 1998 (In Russ).
15. Leendertz SAJ, Stern D, Theophil D et al. A cross-sectional serosurvey of anti-orthopoxvirus antibodies in Central and Western Africa. *Viruses.* 2017; 29; 9 (10). pii: E278. doi: 10.3390/v9100278.
16. Bhatia A, Sekhon HK, Kaur G. Sex hormones and immune dimorphism. *Scientific World Journal.* 2014; 159150. doi: 10.1155/2014/159150.
17. Troy JD, Hill HR, Ewell MG et al. Sex difference in immune response to vaccination: a participant-level meta-analysis of randomized trials of IMVAMUNE smallpox vaccine. *Vaccine.* 2015, 33 (41): 5425–31. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.08.032.

Об авторах

- **Ольга Сергеевна Ермилова** – старший лаборант-исследователь ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор». +7 (383) 336-47-00, proffmed@bk.ru.
- **Зоя Ивановна Гинько** – врач-инфекционист высшей категории МСЧ № 163. +7 (383) 336-72-01, msch163@fmbamail.ru.
- **Валентина Александровна Белявская** – д. б. н., профессор, ведущий научный сотрудник ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор», 630559, Новосибирская обл., п. Кольцово. +7 (383) 336-47-00, belyavskaya\_va@vector.nsc.ru.

Поступила: 03.09.2019. Принята к печати: 24.01.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Ermilova Olga S.** – senior laboratory assistant State Scientific Centre of Virology and Biotechnology «Vector». +7 (383) 336-47-00, proffmed@bk.ru.
- **Zoya Ivanovna Gin'ko** – doctor of infectious diseases of Medical and Sanitary. +7 (383) 336-72-01, msch163@fmbamail.ru.
- **Valentina A Belyavskaya** – Dr. Sci. (Biol.), professor, leading researcher of State Scientific Centre of Virology and Biotechnology «Vector», Koltsovo, 630559 Russian Federation./+7 (383) 336-47-00, belyavskaya\_va@vector.nsc.ru.

Received: 03.09.2019. Accepted: 24.01.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.