



Научная статья

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ВАКЦИНИРОВАННЫХ ПРОТИВ ЧУМЫ В ПРИКАСПИЙСКОМ ПЕСЧАНОМ ПРИРОДНОМ ОЧАГЕ ДЛЯ ОЦЕНКИ И УПРАВЛЕНИЯ РИСКАМИ ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ

С.А. Бугоркова, С.Н. Ключева, О.М. Кудрявцева, В.П. Топорков, Т.Н. Щуковская, А.Л. Кравцов, **Н.И. Микшис**, М.А. Тарасов, С.А. Щербакова, В.В. Кутырев

Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Россия, 410005, г. Саратов, ул. Университетская, 46

Для расширения возможности управления рисками, обусловленными как самой вакцинацией, так и риском развития эпидемиологических осложнений, проведен иммунологический мониторинг лиц, привитых по эпидемическим показаниям вакциной живой чумной сухой (ВЧЖ). Оценена информативность результатов иммунологического мониторинга вакцинированных против чумы для обоснования реализации мероприятий по совершенствованию тактики применения ВЧЖ. Иммунологический мониторинг выполняли в период с 2016 по 2019 г. на территории Прикаспийского песчаного природного очага чумы с использованием стандартных методов оценки состояния гуморального и клеточного звеньев иммунитета.

Определены иммунологические параметры у 217 добровольцев, вакцинированных ВЧЖ, и 130 здоровых доноров (группа сравнения) до и через один и 12 месяцев после прививки. Предложен методический подход, базирующийся на совокупном анализе суммарного уровня выбранных для оценки предикторов иммунного ответа у привитых ВЧЖ добровольцев и представления их в баллах, что позволяет выявить лиц, реагирующих на антигены чумного микроба преимущественно по клеточному, гуморальному или смешанному типу.

По результатам иммунологического мониторинга доказана безопасность применения ВЧЖ, охарактеризована направленность иммунологической перестройки у привитых добровольцев. Определены границы колебаний индивидуальных показателей иммунного ответа на вакцину, выявлены лица как с нормальной, так и с измененной – сниженной или повышенной – иммунологической реактивностью на ВЧЖ. Учет данных иммунологического мониторинга дает возможность прогнозировать результат прививки по эпидемическим показаниям, выделять группы с нормальной, высокой и низкой иммунной реактивностью на антигены чумного микроба для определения среди них нуждающихся в индивидуальном подходе к вакцинации против чумы.

Ключевые слова: профилактика чумы, вакцина чумная живая (ВЧЖ), иммунологический мониторинг, клеточный и гуморальный иммунитет, антигены чумного микроба, иммунная реактивность, эпидемиологические осложнения, управление риском здоровью.

© Бугоркова С.А., Ключева С.Н., Кудрявцева О.М., Топорков В.П., Щуковская Т.Н., Кравцов А.Л., **Микшис Н.И.**, Тарасов М.А., Щербакова С.А., Кутырев В.В., 2020

Бугоркова Светлана Александровна – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела иммунологии (e-mail: rusrapi@microbe.ru; тел.: 8 (927) 621-24-10; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7548-4845>).

Ключева Светлана Николаевна – кандидат биологических наук, научный сотрудник отдела иммунологии (e-mail: klyueva.cvetlana@mail.ru; тел.: 8 (452) 26-21-31; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5550-6063>).

Кудрявцева Ольга Михайловна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела иммунологии (e-mail: rusrapi@microbe.ru; тел.: 8 (905) 369-71-99, 8 (452) 26-21-31; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9894-3394>).

Топорков Владимир Петрович – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и прогнозирования (e-mail: rusrapi@microbe.ru; тел.: 8 (8452) 73-46-48; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9512-7415>).

Щуковская Татьяна Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела иммунологии (e-mail: rusrapi@microbe.ru; тел.: 8 (452) 26-21-31; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8995-0894>).

Кравцов Александр Леонидович – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела иммунологии (e-mail: rusrapi@microbe.ru; тел.: 8 (452) 26-21-31; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9016-6578>).

Микшис Наталья Ивановна – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела иммунологии (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8969-785X>).

Тарасов Михаил Алексеевич – доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории эпизоотологического мониторинга (e-mail: rusrapi@microbe.ru; тел.: 8 (452) 26-21-31; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1980-6605>).

Щербакова Светлана Анатольевна – доктор биологических наук, заместитель директора по научной и экспериментальной работе (e-mail: rusrapi@microbe.ru; тел.: 8 (452) 21-54-43; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1143-4069>).

Кутырев Владимир Викторович – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор (e-mail: rusrapi@microbe.ru; тел.: 8 (452) 26-21-31; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3788-3452>).

На территории Прикаспийского песчаного природного очага чумы с определенной периодичностью отмечают массовое заражение чумой фоновых видов блох и грызунов [1]. В историческом аспекте, как правило, резкое обострение эпизоотической ситуации на территории Прикаспийского песчаного природного очага чумы сопровождали эпидемиологические осложнения [2]. Оперативное реагирование в 2014 г. при очередной волне эпизоотий на этой территории, заключающееся в одновременном проведении мероприятий по осуществлению специфической и неспецифической профилактики чумы, позволило сохранить эпидемиологическое благополучие [2, 3]. Наглядный пример удачного применения мероприятий по специфической профилактике чумы в современных условиях – прерывание череды эпидемических осложнений на территории Горно-Алтайского высокогорного природного очага инфекции в период 2014–2016 гг. [4, 5].

Вакцинация против чумы входит в комплекс мер по обеспечению профилактики этой инфекции в ее природных очагах. При этом объем мероприятий по специфической профилактике чумы может различаться в каждом конкретном природном очаге. Это зависит от выраженности эпизоотической активности природного очага, особенностей эпидемических проявлений, общей плотности проживания там населения, вида хозяйственной деятельности на энзоотичной территории, определяющей частоту контакта людей с инфицированными объектами, природно-климатических условий и уровня социально-экономического развития региона, доступности лабораторной и медицинской базы.

Для специфической профилактики чумы в России применяют вакцину чумную живую сухую (ВЧЖ) – лиофилизированную живую культуру вакцинного штамма чумного микроба *Yersinia pestis* EV линии НИИЭГ (производства ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора). Однократная кожная прививка ВЧЖ обуславливает формирование напряженного иммунитета продолжительностью до года и предусматривает необходимость ежегодной ревакцинации людей на территориях риска в условиях сохранения эпизоотической активности среди носителей чумы.

Стратегия специфической профилактики чумы определена Национальным календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям¹ и подразумевает вакцинацию лиц, проживающих на энзоотичной по чуме территории, в период обострения эпизоотической активности и персонала специализированных учреждений, работающих с живыми культурами возбудителя чумы. Тактика мероприятий по специфической профилактике граждан, временно или постоянно находящихся на территории природного очага чумы, при осложнении эпизо-

отической (эпизоотия чумы среди грызунов) и / или эпидемической обстановки (выявление больных домашних животных или людей, риск завоза инфекции) предусматривает вакцинацию всего населения ограниченной территории, начиная с двухлетнего возраста, или выборочно угрожаемого контингента (животноводы, агрономы, фермеры, геологи, охотники, заготовители). Сплошной охват вакцинацией населения целых районов – достаточно затратное мероприятие, а на фоне негативного отношения граждан к вакцинам подразумевает необходимость проведения масштабных санитарно-просветительных работ. В этих условиях мотивация необходимости вакцинации, обоснованная конкретными данными по оценке состояния иммунореактивности в отношении чумного микроба каждого лица, планирующего прививку, значимо бы облегчила задачу.

Основной целью процесса управления рисками в вакцинологии является обеспечение применения вакцины при максимально возможном превышении пользы (эффективности) над рисками [6, 7].

Иммунологический мониторинг лиц, привитых ВЧЖ по эпидемическим показаниям, расширяет возможность управления рисками, обусловленными как самой вакцинацией, так и риском развития осложнения эпизоотической ситуации. В условиях вакцинации без учета гетерогенности прививаемого контингента (единая доза и схема иммунизации), исключающих применение методологии управления потенциальными рисками вакцинопрофилактики, снижается эффективность управления эпидемическим процессом [8]. Поэтому ключевым моментом в оптимизации мероприятий по специфической профилактике чумы является формирование методического подхода к комплексной оценке результатов иммунологического, эпизоотологического и эпидемиологического наблюдения в природном очаге чумы для определения территории и времени риска, а также обоснования направленности и объема профилактических мероприятий в отношении контингента риска.

Цель исследования – оценить информативность результатов иммунологического мониторинга лиц, вакцинированных против чумы, для обоснования реализации мероприятий по совершенствованию тактики применения ВЧЖ.

Материалы и методы. Наблюдение за 347 добровольцами проведено на территории Прикаспийского песчаного природного очага чумы в период с 2016 по 2019 г. В исследовании приняли участие жители Черноземельского района Республики Калмыкия и сотрудники двух противочумных учреждений (г. Элиста и г. Астрахань). Исследование проведено в соответствии с программой и протоколом, одобренным комитетом по биоэтике Саратовского государственного медицинского университета

¹ Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям: Приказ МЗ РФ № 125н от 21.03.2014 [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/499086215> (дата обращения: 10.02.2020).

им. В.И. Разумовского. Все добровольцы подтвердили желание участвовать в исследовании письменным информированным согласием.

Добровольцев (217 человек) накожно вакцинировали ВЧЖ (ЛСР-005759/08), производимой в ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора (Россия). В работе были использованы следующие серии препарата: 1–15; 2–16; 3–15; 5–14.

Оценку иммунологической эффективности и безопасности применения ВЧЖ добровольцам, вакцинированным впервые (группа 1), иммунизированным второй и третий год подряд (группа 2), привитым многократно сотрудникам противочумных учреждений, расположенных на территории Прикаспийского природного очага чумы (группа 3), и наблюдение за 130 здоровыми донорами – жителями Республики Калмыкия (группа сравнения) выполняли до прививки и через один и 12 месяцев после. Общая характеристика участников исследования представлена в табл. 1.

Для характеристики риска развития неблагоприятного события, связанного с прививкой, анализировали первичную медицинскую документацию (форма 025/у) и анкеты-опросники, заполняемые добровольцами при повторном визите (через месяц после прививки). Безопасность применения ВЧЖ оценивали по результатам анализа косвенных иммунологических тестов, направленных на определение:

– содержания циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови вакцинированных методом ПЭГ-преципитации;

– концентрации иммуноглобулина Е (IgE) в соответствии с инструкцией по применению набора реагентов для иммуноферментного определения концентрации общего иммуноглобулина Е в сыворотке крови – IgE общий – ИФА-БЕСТ по ТУ 9398-048-23548172-2006;

– маркера апоптоза CD95+ (APO-1) – клеточного рецептора Fas лиганда методом проточной цитофлуориметрии в соответствии с инструкцией производителя (Beckman Coulter Inc., USA) [9].

Эти параметры учитывали до вакцинации и через месяц после прививки. Оценивали изменение иммунорегуляторного индекса (ИРИ), определяемого как отношение показателя количества клеток с фенотипом CD4 к клеткам с фенотипом CD8 (CD4/CD8) до и через 12 месяцев после вакцинации ВЧЖ.

Методом ИФА, применяя коммерческие наборы ELISA (Vector-Best, Cytokine, Россия) и тест-систему «ELISA-AT-F1 YERSINIA PESTIS» (ФКУЗ РосНИПЧИ

«Микроб», Россия) в соответствии с инструкциями производителей, оценивали иммунологическую эффективность прививки ВЧЖ по изменению показателей индуцированной конканавалином А (Sigma) продукции Th-1 (IFN- γ , TNF- α) и Th-2 (IL-4) ассоциированных цитокинов, уровня специфических антител к капсульному антигену чумного микроба (F1). Для анализа использовали показатели, полученные до и через один, 12 месяцев после прививки ВЧЖ.

Результаты исследования обрабатывали методами непараметрической статистики с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10 RU, MS Office Excel 2007. Методология математического анализа результатов иммунологического мониторинга добровольцев включала оценку достоверности полученных лабораторных показателей с вычислением межгрупповых ассоциаций с помощью *U*-test Манна – Уитни, а для сравнения внутри группы – *T*-test Вилкоксона [10]. Достоверность различий между показателями считали значимой при $p < 0,05$. Для анализа взаимосвязи между основными показателями клеточного и гуморального звена иммунитета и определения уровня значимости ключевых показателей проведен многомерный разведочный анализ в программе StatSoft-Statistica.ru. Определены предикторы эффективности иммунологической перестройки при вакцинации против чумы [11].

Результаты и их обсуждение. При анализе карт профилактических прививок вакцинированных ВЧЖ добровольцев и анкет-опросников не зарегистрировано ни одного случая обращения в медицинские организации по поводу развития общих или местных реакций на прививку. Не было и случаев жалоб на изменение самочувствия, а частота развития покраснения в месте введения вакцины по данным опроса привитых добровольцев не превышала 5–7 %.

Результаты оценки косвенных иммунологических показателей безопасности ВЧЖ представлены в табл. 2.

Совокупный анализ этих показателей не выявил значимого накопления ЦИК и статистически достоверного увеличения доли клеток, несущих маркер активации раннего апоптоза CD95+. Значения этих показателей находились в диапазоне, установленным для условно здоровых доноров и достоверно не отличались от данных, полученных для группы сравнения, представленной добровольцами, ранее не прививавшимися ВЧЖ.

Выявленное некоторое увеличение уровня IgE в крови отдельных добровольцев не выходило за пределы референсных значений для условно здоровых

Таблица 1

Общая характеристика участников исследования

Параметр	Группа 1, <i>n</i> = 20	Группа 2, <i>n</i> = 94	Группа 3, <i>n</i> = 103	Группа сравнения, <i>n</i> = 130
Возраст, лет <i>Me</i> (<i>Q</i> 25–75 %)	38 (30–44)	39 (32–48)	43 (38–53,5)	33 (31–36)
Мужчины, абс. (%)	11 (55)	32 (34)	54 (52)	44 (33,8)
Женщины, абс. (%)	9 (45)	62 (66)	49 (48)	86 (66,2)

Таблица 2

Характеристика показателей безопасности применения ВЧЖ, Me (Q 25–75 %)

Период наблюдения	Группа			Сравнения, n = 30	p < 0,05 *	p < 0,05 **
	1, n = 20	2, n = 62	3, n = 59			
<i>IgE (показатель для условно здорового донора 20–100 МЕ/ml)</i>						
До прививки	5,2 (1,4–65,4)	35,6 (16,7–123,1)	18,3 (3,8–75,8)	14,7 (5,6–32,9)	1; 2	1; 2
Через месяц	11,0 (6,1–27,1)	49,0 (14,8–143,7)	12,8 (2,9–58,4)		2	1; 2 2; 3
<i>CD95 (показатель для условно здорового донора 0–7 %)</i>						
До прививки	3,6 (3,05–3,85)	3,2 (2,95–3,35)	6,0 (4,98–6,4)	4,4 (3,99–4,55)	3	1; 3 2; 3
Через месяц	3,7 (2,95–3,75)	4,0 (3,89–4,32)	6,0 (5,48–6,21)		3	1; 3
<i>ЦИК (показатель для условно здорового донора 90–95 %)</i>						
До прививки	71,2 (68,4; 93,9)	84,5 (42,8; 92,1)	90,4 (65,4; 87,4)	76,9 (54,2; 82,1)	–	–
Через месяц	81,2 (45,8; 91,7)	86,9 (56,4; 90,5)	89,7 (49,8; 97,2)		–	–
<i>ИРИ</i>						
До прививки	1,7 (1,4–2,2)	1,6 (1,2–1,9)	1,4 (1,2–1,9)	1,7 (1,4–2,2)	–	–
Через месяц	2,7 (2,3–3,2)***	1,2 (1,0–1,5)	1,6 (1,3–2,2)		1; 2	1; 2 1; 3

Примечание:

* – достоверность различий по отношению к группе сравнения;

** – достоверность различий между группами 1; 2; 3;

*** – достоверность различий по отношению к периоду «до прививки».

доноров и не коррелировало с повышением уровня IL-4. Случаи повышенного уровня IgE у лиц, планируемых на вакцинацию или после прививки, были зарегистрированы и при проведении аналогичных исследований на территории Горно-Алтайского природного очага чумы, но уровень такого повышения также не выходил за пределы референсных значений показателя для условно здоровых доноров [12].

В пользу безопасности применения ВЧЖ свидетельствовали и данные об отсутствии после вакцинации увеличения доли лиц со снижением ИРИ через 12 месяцев после очередной вакцинации по отношению к исходному уровню этого показателя у добровольцев до начала вакцинальной кампании.

В рамках иммунологического мониторинга охарактеризована направленность иммунологической перестройки у привитых добровольцев на протяжении 12 месяцев наблюдения за ними и определены границы колебаний индивидуальных показателей иммунного ответа на ВЧЖ в зависимости от пола, возраста, кратности предыдущих вакцинаций и HLA-гаплотипа вакцинированных лиц [13].

При характеристике в динамике индуцированной продукции Th1 (INF- γ , TNF- α) и Th2 (IL-4) ассоциированных цитокинов установлена значительная активация Th1-клеток по повышению продукции ассоциированных с ними цитокинов на протяжении всего периода наблюдения [13]. В качестве индуктора применен стандартный коммерческий Т-клеточный митоген конканавалин А, являющийся лигандом TLR2 [14]. Высокая концентрация INF- γ и TNF- α

была зарегистрирована у всех привитых ВЧЖ добровольцев на уровне, достоверно превышающем ($p < 0,05$) данный показатель у участников исследования из группы сравнения. Причем в большинстве случаев отмечено сохранение этой тенденции, особенно для INF- γ , до 12 месяцев наблюдения. Оценка индекса стимуляции (ИС), определяемого как отношение индуцированной продукции цитокина к спонтанной, для INF- γ и TNF- α выявила тенденцию к повышению этого показателя в ответ на вакцинацию ВЧЖ. Интересно, что среди добровольцев из группы 2 значение ИС через 12 месяцев после вакцинации не только не уменьшалось, но и существенно нарастало. В отношении индуцированной продукции IL-4 выявлена тенденция к снижению концентрации этого цитокина вплоть до 12-го месяца, некоторое повышение концентрации IL-4 регистрировали через месяц в группе 3. В то же время ИС для IL-4 во всех группах несколько повышался, но только в группе 3 повышение сохранялось до 12-го месяца. Стоит отметить, что аналогичная тенденция в реакции INF- γ , TNF- α и IL-4 была зарегистрирована у впервые вакцинированных добровольцев из Горно-Алтайского высокогорного и Тувинского горного природных очагов чумы [12, 15].

Оценка специфического антигенного ответа по отношению к капсультному антигену (F1) чумного микроба выявила постепенное нарастание титра специфических антител у всех привитых добровольцев. Но если в группе 1 число лиц с титром специфических антител на уровне диагностического (1: 80) достигало 60 % лишь к 12-му месяцу после прививки

ВЧЖ, то в группах 2 и 3 специфические антитела на уровне диагностического титра и выше регистрировали в 57,5 и 78 % соответственно уже через месяц после прививки. По результатам статистического анализа (χ^2 – критерий Пирсона) показателей продукции специфических антител к F1 чумного микроба выявлено влияние числа предыдущих вакцинаций на уровень детектируемых антител ($\chi^2_{1,2} = 16,79; p < 0,05$ и $\chi^2_{1,3} = 45,97; p < 0,001$ и $\chi^2_{2,3} = 10,92; p < 0,05$), но спустя 12 месяцев между группами 1 и 2 эти отличия нивелировались ($\chi^2_{1,2} = 5,25; p > 0,05$) и сохранялись только по сравнению с группой 3 ($\chi^2_{1,3} = 14,5; p < 0,05$ и $\chi^2_{2,3} = 7,04; p < 0,05$ через 6 месяцев; $\chi^2_{1,3} = 9,54; p < 0,05$ и $\chi^2_{2,3} = 3,13; p > 0,05$ – через 12 месяцев). Однако доля лиц с положительной сероконверсией среди вакцинированных против чумы не достигла 100 %, а по литературным данным наличие специфических антител не всегда коррелирует с защитой организма от чумной инфекции [16]. В формировании противочумного иммунитета ведущая роль принадлежит клеточным факторам иммунитета, поэтому серологическая оценка иммунологической эффективности в полной мере не отражает истинный уровень иммунобиологической перестройки организма в ответ на введение ВЧЖ [17]. Оценка цитокинов в культурах клеток цельной крови наиболее адекватно отражает ситуацию *in vivo* и позволяет получить информацию о функциональной активности различных типов иммунокомпетентных клеток, о соотношении процессов активации Т-хелперов 1-го и 2-го типов [18].

Экспериментально на моделях бубонной и легочной форм чумы доказано, что наличие высоких титров антител к антигенам *Y. pestis* на фоне низкой активности синтеза цитокинов IFN- γ , TNF- α , IL-17 у биомодельных животных (инбредные мыши, человекообразные и нечеловекообразные приматы) не защищает их от гибели при чумной инфекции [19].

Об активации клеточного иммунитета судили, опираясь на результаты анализа данных, представленных в табл. 3.

При оценке эффективности вакцинации против чумы остается не решенным вопрос об инструментальной слежения за состоянием популяционного иммунитета, не ясно, каков уровень специфических антител, обеспечивающих защиту от заболевания. Поэтому для определения объема мероприятий по специфической профилактике чумы на очередной эпидемиологический сезон предлагается проводить оценку результатов иммунологической эффективности ВЧЖ по данным предыдущего сезона, но с учетом прогнозируемой и текущей эпизоотологической ситуации в природном очаге и / или риска развития эпидемиологических осложнений. На основании этих данных следует осуществлять дальнейшее планирование мероприятий по специфической профилактике чумы в конкретном природном очаге инфекции с учетом индивидуальных показателей иммунореактивности лиц, которым планируется проведение вакцинации.

Этот этап работы был выполнен с применением созданной базы данных «Показатели иммуно-

Таблица 3

Характеристика индуцированной продукции цитокинов у добровольцев, привитых ВЧЖ, *Me* (Q 25–75 %)

Период наблюдения	Группа			Сравнения, n = 30	p < 0,05 *	p < 0,05 **
	1, n = 20	2, n = 62	3, n = 59			
<i>IFN-γ (показатель для условно здорового донора 165–7450 пг/мл)</i>						
До прививки	85,5 (12,8; 214,2)	7,4 (3,3; 11,8)	121,7 (58,1; 169,5)	112,0 (101,4; 122,2)	2	1; 2 2; 3
1 мес.	159,2 (14,6; 457,6)	10,4 (4,5; 17,1)	313,6 (143,0; 467,3)***		2; 3	1; 2 2; 3
12 мес.	245,9 (194,6; 281,7)***	235,7 (135,6; 325,7)***	250,0 (137,2; 329,5)***		1; 2; 3	–
<i>TNF-α (показатель для условно здорового донора 391–2700 пг/мл)</i>						
До прививки	26,5 (21,7; 41,7)	18,9 (14,6; 22,0)	29,0 (26,6; 39,4)	63,7 (60,8; 104,1)	1; 2; 3	–
1 мес.	67,3 (5,7; 102,2)	3,1 (1,8; 5,0)	69,5 (35,4; 147,4)		2	1; 2 2; 3
12 мес.	32,9 (20,4; 49,7)	64,9 (33,5; 109,9)	33,5 (19,5; 58,9)		1; 3	1; 2 2; 3
<i>IL-4 (показатель для условно здорового донора 0–24 пг/мл)</i>						
До прививки	2,1 (1,3; 3,8)	6,0 (4,4; 8,1)	3,6 (0,6; 2,7)	1,8 (1,2; 2,2)	2	1; 2
1 мес.	3,0 (2,3; 6,8)	2,9 (0,9; 8,8)	5,3 (0,5; 4,3)		1; 2; 3	–
12 мес.	0,4 (0,2; 0,8)	0,8 (0,4; 1,4)***	0,6 (0,3; 1,3)***		1	–

Примечание:

* – достоверность различий по отношению к группе сравнения;

** – достоверность различий между группами 1; 2; 3;

*** – достоверность различий по отношению к периоду «до прививки».

логического мониторинга за вакцинированными против чумы лицами» (RU 2019620831).

Согласно разработанному методическому подходу, реакцию на прививку ВЧЖ добровольцев следует представлять в балльной системе (от одного до 4 баллов), где один балл – отсутствие формирования иммунного ответа на прививку; 2 балла – формирование преимущественно гуморального ответа, при наличии специфических антител к капсульному антигену F1 чумного микроба (1:80 и выше для впервые вакцинированных и 1:160 и выше для ревакцинированных лиц) и отсутствие реакции со стороны предикторов клеточного ответа (индуцированная продукция Th1-ассоциированных цитокинов на уровне показателя до вакцинации / ревакцинации); 3 балла – формирование смешанного варианта ответа, когда в течение периода наблюдения при росте титра специфических антител к F1 (выше диагностического уровня используемой тест-системы) отмечается положительная динамика активации показателей клеточного звена иммунитета (уровень индуцированной продукции Th1-ассоциированных цитокинов через год не менее чем в 2 раза превышает показатель до прививки); 4 балла – формирование иммунного ответа преимущественно по клеточному типу (независимо от наличия специфических антител к F1 уровень маркерных цитокинов через год после прививки превышает значение показателя до вакцинации / ревакцинации в пять раз и более). К моменту начала очередной вакцинальной кампании для каждого лица, планируемого на прививку против чумы, на основании оценки результатов иммунологического мониторинга в предыдущем сезоне появляется возможность определить преимущественный тип иммунного ответа на ВЧЖ и, следовательно, прогнозировать эффективность защиты от чумы, а также судить о необходимости (объем мероприятий) и оптимальном сроке проведения очередной вакцинации против этой инфекции.

По результатам балльной оценки иммунореактивности среди добровольцев, привитых ВЧЖ, были определены группы лиц, реагирующие на антигены чумного микроба преимущественно по клеточному, гуморальному или смешанному типу (табл. 4).

Согласно полученным данным, в группе 3 значимо выше была доля лиц, отвечающих преимущественно по клеточному или смешанному типу. Учитывая ведущую роль именно клеточного иммунитета в защите от чумы, эффективность специфической профилактики в этой группе была выше [17, 20].

Т а б л и ц а 4

Количество лиц, реагирующих на ВЧЖ, абс. (%)

Балльная оценка	Тип иммунного ответа	Группа 1, n = 20	Группа 2, n = 76	Группа 3, n = 100
1	Нет ответа	6 (30)	7 (9)	6 (6)
2	Гуморальный	6 (30)	14 (18)	10 (10)
3	Смешанный	5 (25)	30 (40)	51 (51)
4	Клеточный	3 (15)	25 (33)	33 (33)

Одним из базовых рисков упреждающего воздействия массовой вакцинации против чумы является характеристика популяционного иммунитета. При этом не стоит забывать, что эндогенные риски формирования популяционного иммунитета во многом обусловлены особенностями иммунореактивности каждого прививаемого лица [6].

По результатам нашей оценки среди привитых ВЧЖ добровольцев были выявлены лица как с нормальной, так и с измененной (сниженной или повышенной) иммунологической реактивностью на ВЧЖ (показатели этих добровольцев не укладывались в предложенный диапазон балльной оценки). В отношении респондентов с нормальной иммунной реактивностью к чумному микробу оптимально удобной и экономически оправданной является стандартная схема применения ВЧЖ по эпидемическим показателям – за месяц до планируемой работы в природном очаге чумы при прогнозируемом росте эпизоотической активности. В отношении лиц со сниженной иммунной реактивностью необходима разработка комплекса мероприятий, направленных на повышение иммунологической компетентности и составление индивидуального графика вакцинации таким образом, чтобы на момент пика эпизоотической активности в очаге срок, прошедший после прививки, был не менее одного и не более шести месяцев. На примере внедрения программы «Вакцинопротекции» в отношении ряда вакциноуправляемых инфекций Национального календаря профилактических прививок за счет применения различных схем иммуномодуляции специфического ответа наглядно показана возможность повышения эффективности популяционного иммунитета [21]. В то же время в отношении лиц с повышенной иммунной реактивностью допустим выбор индивидуального подхода к ревакцинации с учетом существующих рисков и реальной возможности ухудшения эпидемиологической обстановки.

Таким образом, опираясь на анализ результатов иммунологического мониторинга, была доказана безопасность применения ВЧЖ и возможность прогнозирования результата прививки по эпидемическим показателям с учетом выделения групп с нормальной, высокой и низкой иммунной реактивностью на антигены чумного микроба для определения среди них лиц, нуждающихся в индивидуальном подходе к вакцинации против чумы, тем самым минимизировав риски, связанные с избыточным или недостаточным применением мероприятий по специфической профилактике чумы в природных очагах инфекции.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Выражаем благодарность руководству и сотрудникам территориального Управления Роспотребнадзора по Республике Калмыкия, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Калмыкия, ФКУЗ «Элистинская противочумная станция» Роспотребнадзора, ФКУЗ «Астраханская противочумная станция» Роспотребнадзора за помощь в организации сбора клинического материала.

Список литературы

1. Условия активизации эпизоотий чумы в Прикаспийском песчаном природном очаге в 2014 г. / А.Н. Матросов, В.К. Синцов, В.С. Манджиева, С.М. Голосовский, Т.С. Ким, В.А. Лещук, А.А. Кузнецов, А.М. Поршаков [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2015. – № 4. – С. 30–35.
2. Эпизоотическая активность природных очагов чумы Российской Федерации в 2008–2017 гг. и прогноз на 2018 г. / Н.В. Попов, А.А. Кузнецов, А.Н. Матросов, В.М. Корзун, Д.Б. Вержущкий, С.А. Вершинин, С.А. Косилко, Т.М. Иннокентьева [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2018. – № 1. – С. 50–55.
3. Неспецифическая профилактика чумы в Прикаспийском песчаном природном очаге / А.Н. Матросов, А.А. Лопатин, Н.В. Попов, А.М. Поршаков, А.А. Кузнецов, С.М. Голосовский, В.К. Синцов, В.С. Манджиева, Д.Н. Санджиев // Здоровье населения и среда обитания. – 2015. – Т. 262, № 1. – С. 30–32.
4. Научно-методическое обеспечение мероприятий по проведению иммунологического мониторинга вакцинированных против чумы лиц, проживающих на территориях природных очагов инфекции / С.А. Бугоркова, Т.Н. Щуковская, Н.И. Микшис, С.А. Щербакова, О.М. Кудрявцева, Е.В. Куклев, В.И. Дубровина, А.К. Носков [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2018. – № 2. – С. 6–13.
5. Координация мероприятий противочумных учреждений Роспотребнадзора по оздоровлению Горно-Алтайского высокогорного природного очага чумы в 2016 г. / А.Ю. Попова, В.В. Кутырев, С.В. Балахонов, Е.Б. Ежлова, Ю.В. Демина, Н.Д. Пакскина, Л.В. Щучинов, Н.В. Попов [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2016. – № 4. – С. 5–10.
6. Фельдблом И.В. Риск-менеджмент в сфере вакцинопрофилактики как одно из направлений обеспечения эпидемиологической и биологической безопасности // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2018. – Т. 17, № 5. – С. 25–30.
7. Мовсесянц А.А. Безопасность иммунизации: риски, связанные с вакциной // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2009. – Т. 33–34, № 1–2. – С. 33–36.
8. Bridges J.F. Lean systems approaches to health technology assessment: a patient-focused alternative to cost-effectiveness analysis // *Pharmacoeconomics*. – 2006. – Vol. 24, № 2. – P. 101–109. DOI: 10.2165/00019053-200624002-00011
9. Иммунологические методы / под ред. Г. Фримеля. – М.: Медицина, 1987. – 472 с.
10. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1999. – 334 с.
11. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2002. – 70 с.
12. Оценка эффективности вакцинации населения против чумы в Тувинском природном очаге / К.М. Корытов, В.В. Войткова, В.И. Дубровина, А.Б. Пятидесятникова, А.К. Носков, Э.А. Глушков, И.С. Акимова, Н.В. Ондар [и др.] // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2019. – Т. 4, № 5. – С. 31–37.
13. Комплексное иммунологическое исследование вакцинированных живой чумной вакциной лиц, проживающих на территории Прикаспийского песчаного очага чумы в Республике Калмыкия / С.А. Бугоркова, Т.Н. Щуковская, Н.И. Микшис, С.Н. Ключева, О.М. Кудрявцева, А.Л. Кравцов, А.Ю. Гончарова, В.А. Кожевников [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 38–50.
14. Sodhi A., Tarang S., Kesharwani V. Concanavalin A induced expression of Toll-like receptors in murine peritoneal macrophages in vitro // *Int Immunopharmacol*. – 2007. – Vol. 7, № 4. – P. 454–463. DOI: 10.1016/j.intimp.2006.11.014
15. Оценка иммунологической эффективности вакцинации населения против чумы в Горно-Алтайском высокогорном природном очаге / К.М. Корытов, В.В. Войткова, В.И. Дубровина, А.К. Носков, А.И. Мищенко, Е.П. Михайлов, С.В. Балахонов, Л.В. Щучинов // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2018. – Т. 17, № 6. – С. 87–97.
16. Зависимость между уровнем сероперестройки вакцинированных животных и напряженностью иммунитета к экспериментальной чуме / А.А. Бывалов, М.Ю. Дубровин, Г.Д. Елагин, Д.В. Печенкин, В.П. Бондарев // Клиническая лабораторная диагностика. – 2007. – № 7. – С. 48–51.
17. Philipovskiy A.V., Smiley S.T. Vaccination with live *Yersinia pestis* primes CD4 and CD8 T cells that synergistically protect against lethal pulmonary *Y. pestis* infection // *Infection and Immunity*. – 2007. – Vol. 75, № 2. – P. 878–885. DOI: 10.1128/IAI.01529-06
18. Кетлинский С.А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета // Иммунология. – 2002. – № 2. – С. 77–79.
19. Cell-mediated protection against pulmonary *Yersinia pestis* infection / M.A. Parent, K.N. Berggren, L.W. Kummer, L.B. Wilhelm, F.M. Szaba, I.K. Mullarky, S.T. Smiley // *Infect. Immun*. – 2005. – Vol. 73, № 11. – P. 7304–7310. DOI: 10.1128/IAI.73.11.7304-7310.2005
20. Induction of pulmonary mucosal immune responses with a protein vaccine targeted to the DEC-205/CD205 receptor / Y. Do, A.M. Didierlaurent, S. Ryu, H. Koh, C.G. Park, S. Park, D.S. Perlin, B.S. Powell, R.M. Steinman // *Vaccine*. – 2012. – Vol. 30, № 45. – P. 6359–6367. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.08.051
21. Программа «Вакцинопротекция» как один из способов повышения эффективности специфической профилактики дифтерии и кори у детей / И.И. Львова, И.В. Фельдблом, И.П. Корюкина, И.Б. Яковлев // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2002. – № 4. – С. 65–68.

Иммунологический мониторинг вакцинированных против чумы в Прикаспийском песчаном природном очаге для оценки и управления рисками здоровью населения / С.А. Бугоркова, С.Н. Ключева, О.М. Кудрявцева, В.П. Топорков, Т.Н. Щуковская, А.Л. Кравцов, [И.И. Микшис], М.А. Тарасов, С.А. Щербакова, В.В. Кутырев // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 4. – С. 121–129. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.14

Research article

IMMUNOLOGIC MONITORING OVER PEOPLE VACCINATED AGAINST PLAGUE IN CASPIAN SAND NATURAL FOCUS IN ORDER TO ASSESS AND MANAGE HEALTH RISKS

S.A. Bugorkova, S.N. Klyueva, O.M. Kudryavtseva, V.P. Toporkov, T.N. Shchukovskaya, A.L. Kravtsov, N.I. Mikshis, M.A. Tarasov, S.A. Shcherbakova, V.V. Kutyrev

«Microbe» Russian Scientific Research Anti-Plague Institute, 46 Universitetskaya Str., Saratov, 410005, Russian Federation

To provide better opportunities for managing both risks caused by vaccination and risks of epidemiological complications, immunologic monitoring over people vaccinated with live dried plague vaccine (LPV) due to epidemiologic indications was performed.

Our research goal was to assess whether immunologic monitoring over people vaccinated against plague yielded informative results; it was done to substantiate activities aimed at improving procedures for LPV application. Immunologic monitoring was performed from 2016 to 2019 in the Caspian sand natural plague focus according to conventional procedures for assessing humoral and cellular components in immunity.

We determined immunologic parameters in 217 volunteers vaccinated with LPV and 130 healthy donors (the reference group) prior to and 1 and 12 months after vaccination. We suggested a methodical approach based on aggregated analysis of the summated immune response predictors chosen for estimation in volunteers vaccinated with LPV and giving score values to them; it allows revealing people who react to plague microbe antigens predominantly as per cellular, humoral, or mixed type.

Immunologic monitoring results proved that it was safe to apply LPV; they allowed characterizing trends occurring in immunological restructuring in vaccinated volunteers, determining limits of fluctuation in individual parameters of an immune response to the vaccine, and revealing people with both normal and changed (reduced or increased) immunologic reactivity to LPV. If monitoring data are taken into account, it provides an opportunity to predict vaccination results as per epidemiological parameters, to reveal groups with normal, high, or low immune reactivity to plague microbe antigens in order to determine people in them who need an individual approach when it comes down to anti-plague vaccination.

Key words: *plague prevention, live plague vaccine (LPV), immunologic monitoring, cellular and humoral immunity, plague microbe antigens, immune reactivity, epidemiologic complications, health risk management.*

References

1. Matrosov A.N., Sintsov V.K., Mandzhieva V.S., Golosovskii S.M., Kim T.S., Leshchuk V.A., Kuznetsov A.A., Porshakov A.M. [et al.]. Factors that predetermined activation of plague epizooties in the pre-Caspian sandy natural focus in 2014. *Problemy osobo opasnykh infektsii*, 2015, no. 4, pp. 30–35 (in Russian).

© Bugorkova S.A., Klyueva S.N., Kudryavtseva O.M., Toporkov V.P., Shchukovskaya T.N., Kravtsov A.L., Mikshis N.I., Tarasov M.A., Shcherbakova S.A., Kutyrev V.V., 2020

Svetlana A. Bugorkova – Doctor of Medical Sciences, Chief researcher at the Immunology Department (e-mail: rusrapi@microbe.ru; tel.: +7 (927) 621-24-10; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7548-4845>).

Svetlana N. Klyueva – Candidate of Biological Sciences, Researcher at the Immunology Department (e-mail: klyueva.cvetlana@mail.ru; tel.: +7 (452) 26-21-31; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5550-6063>).

Ol'ga M. Kudryavtseva – Candidate of Biological Sciences, Senior researcher at the Immunology Department (e-mail: rusrapi@microbe.ru; tel.: +7 (905) 369-71-99, +7 (452) 26-21-31; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9894-3394>).

Vladimir P. Toporkov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief researcher at the Laboratory for Epidemiologic Analysis and Prediction (e-mail: rusrapi@microbe.ru; tel.: +7 (8452) 73-46-48; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9512-7415>).

Tat'yana N. Shchukovskaya – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief researcher at the Immunology Department (e-mail: rusrapi@microbe.ru; tel.: +7 (452) 26-21-31; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8995-0894>).

Aleksandr L. Kravtsov – Doctor of Biological Sciences, Leading researcher at the Immunology Department (e-mail: rusrapi@microbe.ru; tel.: +7 (452) 26-21-31; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9016-6578>).

Natal'ya I. Mikshis – Doctor of Medical Sciences, Chief researcher at the Immunology Department (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8969-785X>).

Mikhail A. Tarasov – Doctor of Biological Science, Senior researcher at the laboratory for epizootologic monitoring (e-mail: rusrapi@microbe.ru; tel.: +7 (452) 26-21-31; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1980-6605>).

Svetlana A. Shcherbakova – Doctor of Biological Sciences, Deputy Director for Science and Experimental Work (e-mail: rusrapi@microbe.ru; tel.: +7 (8452) 21-54-43; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1143-4069>).

Vladimir V. Kutyrev – RAS Academician, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director (e-mail: rusrapi@microbe.ru; tel.: +7 (452) 26-21-31; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3788-3452>).

2. Popov N.V., Kuznetsov A.A., Matrosov A.N., Korzun V.M., Verzhutskii D.B., Vershinin S.A., Kosilko S.A., In-nokent'eva T.M. [et al.]. Epizootic activity of natural plague foci of the Russian Federation in 2008–2017 and forecast for 2018. *Problemy osobo opasnykh infektsii*, 2018, no. 1, pp. 50–55 (in Russian).
3. Matrosov A.N., Lopatin A.A., Popov N.V., Porshakov A.M., Kuznetsov A.A., Golosovskii S.M., Sintsov V.K., Mandzhieva V.S., Sandzhiev D.N. Non-specific prophylaxis of plague in the natural sandy focus of the Caspian sea region. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2015, vol. 262, no. 1, pp. 30–32 (in Russian).
4. Bugorkova S.A., Shchukovskaya T.N., Mikshis N.I., Shcherbakova S.A., Kudryavtseva O.M., Kuklev E.V., Dubrovina V.I., Noskov A.K. [et al.]. Scientific and methodological support of activities on carrying out immunological monitoring of vaccinated against plague persons residing in the territories of natural foci of the infection. *Problemy osobo opasnykh infektsii*, 2018, no. 2, pp. 6–13 (in Russian).
5. Popova A.Yu., Kuttyrev V.V., Balakhonov S.V., Ezhlova E.B., Demina Yu.V., Pakskina N.D., Shchuchinov L.V., Popov N.V. [et al.]. Coordination of measures of plague control institutions, aimed at rehabilitation and sanitation of Gorno-Altai high-mountain natural plague focus in 2016. *Problemy osobo opasnykh infektsii*, 2016, no. 4, pp. 5–10 (in Russian).
6. Fel'dblyum I.V. Risk-management in the field of vaccine prevention as one of the directions of ensuring epidemiological and biological safety. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika*, 2018, vol. 17, no. 5, pp. 25–30 (in Russian).
7. Movsesyants A.A. Bezopasnost' immunizatsii: riski, svyazannye s vaksinoi [Immunization safety: risks related to vaccination]. *Biopreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie*, 2009, vol. 33–34, no. 1–2, pp. 33–36 (in Russian).
8. Bridges J.F. Lean systems approaches to health technology assessment: a patient-focused alternative to cost-effectiveness analysis. *PharmacoEconomics*, 2006, vol. 24, no. 2, pp. 101–109. DOI: 10.2165/00019053-200624002-00011
9. Immunologicheskie metody [Immunologic procedures]. In: G. Frimel' ed. Moscow, Meditsina Publ., 1987, 472 p. (in Russian).
10. Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika [Medical and biological statistics]. Moscow, Praktika Publ., 1999, 334 p. (in Russian).
11. Rebrova O.Yu. Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA [Statistical analysis of medical data. Application of STATISTICA software]. Moscow, MediaSfera Publ., 2002, 70 p. (in Russian).
12. Korytov K.M., Voitkova V.V., Dubrovina V.I., Pyatidesyatnikova A.B., Noskov A.K., Glushkov E.A., Akimova I.S., Ondar N.V. [et al.]. Efficiency of human plague vaccination in Tuvinian natural plague focus. *Acta Biomedica Scientifica*, 2019, vol. 4, no. 5, pp. 31–37 (in Russian).
13. Bugorkova S.A., Shchukovskaya T.N., Mikshis N.I., Klyueva S.N., Kudryavtseva O.M., Kravtsov A.L., Goncharova A.Yu., Kozhevnikov V.A. [et al.]. Comprehensive immunological study of persons vaccinated with live plague vaccine living on the territory of the pre-Caspian sand foci of the plague in the republic of Kalmykia. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika*, 2018, vol. 17, no. 3, pp. 38–50 (in Russian).
14. Sodhi A., Tarang S., Kesharwani V. Concanavalin A induced expression of Toll-like receptors in murine peritoneal macrophages in vitro. *Int Immunopharmacol*, 2007, vol. 7, no. 4, pp. 454–463. DOI: 10.1016/j.intimp.2006.11.014
15. Korytov K.M., Voitkova V.V., Dubrovina V.I., Noskov A.K., Mishchenko A.I., Mikhailov E.P., Balakhonov S.V., Shchuchinov L.V. Immunological efficiency of human plague vaccination in the Gorno-Altai high-mountain natural plague focus. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika*, 2018, vol. 17, no. 6, pp. 87–97 (in Russian).
16. Byvalov A.A., Dubrovin M.Yu., Elagin G.D., Pechenkin D.V., Bondarev V.P. Relationship between the level of serum rearrangement of vaccinated animals and the stress of immunity to experimental plague. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, 2007, no. 7, pp. 48–51 (in Russian).
17. Philipovskiy A.V., Smiley S.T. Vaccination with live *Yersinia pestis* primes CD4 and CD8 T cells that synergistically protect against lethal pulmonary *Y. pestis* infection. *Infection and Immunity*, 2007, vol. 75, no. 2, pp. 878–885. DOI: 10.1128/IAI.01529-06
18. Ketlinskii S.A. Rol' T-khelferov tipov I i II v regulyatsii kletchnogo i gumoral'nogo immuniteta [Role played by type I and II T-helpers in cellular and humoral immunity regulation]. *Immunologiya*, 2002, no. 2, pp. 77–79 (in Russian).
19. Parent M.A., Berggren K.N., Kummer L.W., Wilhelm L.B., Szaba F.M., Mullarky I.K., Smiley S.T. Cell-mediated protection against pulmonary *Yersinia pestis* infection. *Infect. Immun.*, 2005, vol. 73, no. 11, pp. 7304–7310. DOI: 10.1128/IAI.73.11.7304-7310.2005
20. Do Y., Didierlaurent A.M., Ryu S., Koh H., Park C.G., Park S., Perlin D.S., Powell B.S., Steinman R.M. Induction of pulmonary mucosal immune responses with a protein vaccine targeted to the DEC-205/CD205 receptor. *Vaccine*, 2012, vol. 30, no. 45, pp. 6359–6367. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.08.051
21. L'vova I.I., Fel'dblyum I.V., Koryukina I.P., Yakovlev I.B. Programma «Vaksinoprotektsiya» kak odin iz sposobov povysheniya effektivnosti spetsificheskoi profilaktiki difterii i kori u detei [«Vaccine-protection» program as a way to increase efficiency of specific diphtheria and measles prevention in children]. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN*, 2002, no. 4, pp. 65–68 (in Russian).

Bugorkova S.A., Klyueva S.N., Kudryavtseva O.M., Toporkov V.P., Shchukovskaya T.N., Kravtsov A.L., Mikshis N.I., Tarasov M.A., Shcherbakova S.A., Kuttyrev V.V. Immunologic monitoring over people vaccinated against plague in caspian sand natural focus in order to assess and manage health risks. *Health Risk Analysis*, 2020, no. 4, pp. 121–129. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.14.eng

Получена: 11.08.2020

Принята: 11.11.2020

Опубликована: 30.12.2020