

ГУМОРАЛЬНЫЙ И КЛЕТОЧНЫЙ ИММУНИТЕТ У ЛЮДЕЙ, ВАКЦИНИРОВАННЫХ И РЕВАКЦИНИРОВАННЫХ ПРОТИВ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

© 2019 г. М. С. Бляхер, И. М. Федорова, С. И. Котелева, З. К. Рамазанова, С. Ю. Комбарова, И. Г. Мартыненко, Е. А. Тульская*

*E-mail: etul@mail.ru

ФБУН Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия

Поступила: 12.07.2019. Принята: 14.08.2019

T-лимфоциты привитых людей вовлекаются в поствакцинальный иммунный ответ на полисахаридную вакцину против А, С, Y и W серогрупп *N.meningitidis* даже, если вакцина не является гликопротеиновым конъюгатом, однако функциональная активность T-лимфоцитов, продуцирующих IFN γ и IL-4 различна при первичном и вторичном ответе на вакцину. В случаях, когда при ревакцинации гуморальный иммунный ответ на А-полисахарид *Neisseria meningitidis* развивается слабо, в их крови регистрируется недостаточная активность T-лимфоцитов, продуцирующих IFN γ , а изменение баланса между активностью Th1 и Th2 более сходно с динамикой у первично привитых людей, а не у успешно ревакцинированных.

Ключевые слова: T-лимфоциты, IFN γ , IL-4, антитела против *N. meningitidis*

DOI: 10.31857/S102872210007047-6

Адрес: 125512 Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, ФБУН Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, лаборатория по изучению клеточных и молекулярных основ иммунитета, Бляхер Мария Сергеевна. Тел./факс: +7 (495) 452-18-30, 8 903 295 58 51 (моб.).

E-mail: etul@mail.ru

Авторы:

Бляхер М. С., д.м.н., профессор, руководитель отдела иммунологии ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского, Роспотребнадзора, Москва, Россия;

Федорова И. М., к.м.н., в.н.с. отдела иммунологии ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского, Роспотребнадзора, Москва, Россия;

Котелева С. И., к.м.н., в.н.с. отдела иммунологии ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского, Роспотребнадзора, Москва, Россия;

Рамазанова З. К., к.м.н., с.н.с. отдела иммунологии ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского, Роспотребнадзора, Москва, Россия;

Комбарова С. Ю., д.б.н., руководитель лаборатории кокковых инфекций ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия;

Мартыненко И. Г., н.с. лаборатории кокковых инфекций ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия;

Тульская Е. А., к.б.н., с.н.с. отдела иммунологии ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского, Роспотребнадзора, Москва, Россия.

ВВЕДЕНИЕ

Вакцины из полисахаридов наружных мембран широко используются для защиты от инфекций, вызываемых пневмококком, менингококком и др. Эти вакцины обеспечивают защиту в течение 1–2 лет, но не вызывают формирование долгосрочной иммунологической памяти. Среди иммунологических нарушений, способствующих этому обстоятельству, особо выделяется дефицитность в системе комплемента [1, 2], низкая активность T-клеток, возможно, вследствие активации T-регуляторных клеток [3].

Отдельно стоит вопрос эффективной защиты лабораторных работников, регулярно контактирующих с менингококком, от инфицирования этим микроорганизмом. В настоящее время ВОЗ рекомендует прививать таких людей 1 раз в 1–2 года. Однако, исследование, проведенное в Германии, показало, что время полужизни антител против серогрупп А, С, W135, и Y после вакцинации таких лиц вакциной Mencevax® ACWY, Glaxo Smith Kline составляет 27.4, 21.9, 18.8 и 28.0 месяцев соответственно. Имеется

значительная межиндивидуальная вариабельность. Доля работников с протективными SBA титрами против W135 (65.0%) была значительно ниже, чем доля людей с защитными титрами А (95.0%), С (94.7%) и Y (95.0%) [4].

Цель исследования: изучение формирования специфического гуморального иммунитета и динамики изменений в цитокиновой сети при первичном и вторичном введении вакцины Menacevax® лабораторным работникам, регулярно контактирующих с менингококком.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследована цельная венозная кровь и сыворотка 32 взрослых доноров в возрасте от 30 до 65 лет с различным прививочным анамнезом в отношении менингококковой инфекции (из них 10 обследованы однократно, 22 – трехкратно: перед вакцинацией, через 1 и 4 недели после вакцинации). Первичная вакцинация была проведена 8 людям, ревакцинация – 14. Титры антител к *N.meningitidis* были определены в сыворотках методом РНГА перед вакцинацией и через 1 месяц после нее. Иммунный статус доноров оценивали методом проточной цитометрии (проточный цитометр Cytomics FC500, оборудование и реагенты – Beckman Coulter (США)). Функциональную активность лейкоцитов оценивали по их способности продуцировать IFN γ и IL-4, в надосадках, снятых с культуры клеток цельной крови, после стимуляции ФГА или ФМА с иономицином. Концентрацию цитокинов определяли на ИФА-тест-системах фирм ЗАО «Вектор-Бест» и ООО «Цитокин» (Россия). Статистическая обработка проведена с использованием программ MSExcel и StatSoft STATISTICA 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изменения субпопуляционного состава лимфоцитов характеризовались увеличением абсолютного количества клеток во всех основных субпопуляциях лимфоцитов крови через 1 неделю после первичной вакцинации вакциной Menacevax® (на 10–20% по сравнению с исходным уровнем) и возвращением показателей к исходному уровню или даже некоторым снижением относительно него через 4 недели. Оба процесса при динамическом наблюдении более выражены при ревакцинации, чем при первичной вакцинации – на 20–30% (значимо при $p < 0,05$).

Первичная вакцинация прошла успешно: через 4 недели сероконверсия регистрировалась в сыворотках всех людей этой группы, кроме одного. Ревакцинированные люди были разделены на тех, у кого после вакцинации титры антител к А-полисахариду *N.meningitidis* увеличились не менее, чем в 4 раза (подгруппа 1), и тех, у кого этот прирост был не более, чем в 1,5 раза (подгруппа 2).

Одной из характеристик функциональной активности лимфоцитов является их способность продуцировать цитокины при стимуляции стандартными митогенами. Величина продукции IFN γ , индуцированная ФГА, может служить характеристикой активности Th1, а продукции, IL-4 – характеристикой активности Th2. У ревакцинированных подгруппы 2 способность лимфоцитов крови продуцировать IFN γ на всех сроках обследования характеризуется наименьшими значениями среди всех подгрупп ($p < 0,05$).

У ревакцинированных из подгруппы 1, активность Th1 преобладает во всем поствакцинальном периоде (соотношение IFN γ /IL-4 через 1 неделю составляет 226, через 4 недели – 207), а у ревакцинированных из подгруппы 2 на первой неделе соотношение IFN γ /IL-4 равно 38 и более сходно с таковым у первично привитых (41), а не с подгруппой 1, но к 4 неделе во всех трех группах соотношение IFN γ /IL-4 практически одинаково – 145, 207 и 243, соответственно.

Таким образом, в случаях, когда при ревакцинации гуморальный иммунный ответ на А-полисахарид *N.meningitidis* развивается слабо, регистрируется недостаточная функциональная активность Т-лимфоцитов, продуцирующих IFN γ , а изменение баланса между активностью Th1 и Th2 более сходно с динамикой у первично привитых людей, а не у успешно ревакцинированных. Вероятно, при повторных вакцинациях на это обстоятельство надо обращать особое внимание.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Drogari-Apiranthitou M., Fijen C.A., van de Beek D., Hensen E.F., Dankert J., Kuijper E.J. Development of antibodies against tetravalent meningococcal polysaccharides in revaccinated complement-deficient patients. // Clin. Exp. Immunol. 2000; 119 (2): 311–316.
2. Keiser P.B., Broderick M. Meningococcal polysaccharide vaccine failure in a patient with C7 deficiency and a decreased anti-capsular antibody response. // Hum. Vaccin. Immunother. 2012; 8 (5): 582–586.

3. Milagres L. G., Costa P. R., Santos B. A., Silva G. P., Cruz A. C., Perejra-Manfro W. F., Ferreira B., Barreto D. M. CD4⁺ T-cell activation impairs serogroup C *Neisseria meningitidis* vaccine response in HIV-infected children. // AIDS. 2013; 27 (17): 2697–2705.
4. Elias J., Findlow J., Borrow R., Tremmel A., Frosch M., Vogel U. Persistence of antibodies in laboratory staff immunized with quadrivalent meningococcal polysaccharide vaccine. // J. Occup. Med. Toxicol. 2013; 4 (1): 4.

HUMORAL AND CELLULAR IMMUNITY IN HUMANS VACCINATED AND REVACCINATED AGAINST MENINGOCOCCAL INFECTION

© 2019 M. S. Blyakher, I. M. Fedorova, S. I. Koteleva, Z. K. Ramazanova, S. Yu. Kombarova, I. G. Martynenko, E. A. Tulskeya*

*E-mail: etul@mail.ru

G. N. Gabrichevsky Research Institute of epidemiology and microbiology, Moscow, Russia

Received: 12.07.2019. Accepted: 14.08.2019

T-lymphocytes of vaccinated people are involved in the post-vaccination immune response to the polysaccharide vaccine against the A, C, Y and W serogroups of *N. meningitidis* even if the vaccine is not a glycoprotein conjugate, but the functional activity of T-lymphocytes producing IFN γ and IL-4 is different in the primary and secondary response to the vaccine. If in revaccinated people the humoral immune response to the A-polysaccharide of *N. meningitidis* is poorly developed, there is the lack of activity of T-lymphocytes that produce IFN γ in their blood and the change in the balance between the activity of Th1 and Th2 is more similar to the dynamics of the primary vaccinated people, rather than successfully revaccinated.

Key words: T-lymphocytes, IFN γ , IL-4, antibodies against *N. meningitidis*

Authors:

Blyakher M. S., DSci (Medicine), Professor, Head of the Laboratory for the Study of Cellular and Molecular Bases of Immunity, G. N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia;

Fedorova I. M., PhD (Medicine), Leading Researcher, Department of Immunology, G. N. Gabrichevsky, G. N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia;

Koteleva S. I., PhD (Medicine), Leading Researcher, Department of Immunology, G. N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia;

Ramazanova Z. K., PhD (Medicine), Senior Researcher, Department of Immunology, G. N. Gabrichevsky, G. N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia;

Kombarova S. Yu., D. Sci (Biology), Head of Laboratory of Coccoid Infections of G. N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia;

Martynenko I. G., Researcher, Laboratory of Coccoid Infections of G. N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia;

Tulskeya E. A., ☒ PhD (Biology), Senior Researcher, Department of Immunology, G. N. Gabrichevsky, G. N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia. **E-mail:** etul@mail.ru