



УКРАЇНА

(19) UA (11) 94900 (13) C2

(51) МПК

C07K 14/04 (2006.01)

C12N 7/04 (2006.01)

A61K 39/25 (2006.01)

A61K 39/39 (2006.01)

A61P 31/22 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ВАКЦИНА

1

2

(21) a200709537

(22) 01.03.2006

(24) 25.06.2011

(86) PCT/EP2006/002070, 01.03.2006

(31) 0504436.7

(32) 03.03.2005

(33) GB

(46) 25.06.2011, Бюл.№ 12, 2011 р.

(72) АНОН ЕММАНУЕЛЬ ЖЮЛЬ, БЕ, СТЕФЕНН
ЖАН, БЕ

(73) ГЛАКСОСМІТКЛАЙН БАЙОЛОДЖІКАЛЗ С.А.,
БЕ

(56) WO0043527 A, 27.07.2000.

WO0232450 A, 25.04.2002.

WO9633739 A, 31.10.1996.

JACQUET A ET AL: "Immunogenicity of a recombinant varicella-zoster virus gE-IE63 fusion protein, a putative vaccine candidate against primary infection and zoster reactivation" VACCINE, BUTTERWORTH SCIENTIFIC. GUILDFORD, GB, vol. 20, no. 11-12, 22 February 2002 (2002-02-22), pages 1593-1602.

VAFAI A: "Boosting immune response with a candidate varicella-zoster virus glycoprotein subunit vaccine" VACCINE, BUTTERWORTH SCIENTIFIC. GUILDFORD, GB, vol. 13, no. 14, October 1995 (1995-10), pages 1336-1338.

(57) 1. Застосування імуногенної композиції, яка містить gE BBB чи його імуногенний фрагмент, причому gE BBB не є у формі гібридного білка, та ад'ювант, який містить QS21, 3D-МФЛ та ліпосоми, у виготовленні медикаменту для попередження або зменшення інтенсивності оперізувального герпесу та/або постгерпетичної невралгії.

2. Застосування за п. 1, де ліпосоми містять холестерин.

3. Застосування за п 1 або 2, де МФЛ знаходиться всередині ліпосом.

4. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де gE BBB є скороченим.

5. Застосування за п. 4, де gE BBB є скороченим С-термінально.

6. Застосування за п. 5, де gE BBB складається з амінокислотної послідовності SEQ ID NO. 1.

7. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів для застосування у популяції осіб віком 50 років або старіше.

8. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів для застосування у популяції осіб з послабленим імунітетом.

9. Імуногенна композиція або вакцина, яка по суті складається з антигену gE BBB, скороченого з видаленням карбокситермінального закріплювального регіону, причому gE BBB не є у формі гібридного білка, у комбінації з ад'ювантом, який містить QS21, 3D-МФЛ та ліпосоми, що містять холестерин.

10. Застосування антигену gE BBB або його імуногенного похідного, як визначено в будь-якому з пп. 1-6, у виготовленні медикаменту для супутнього або послідовного застосування з живим послабленим або повністю інактивованим BBB, комбінацію застосовують для попередження або зменшення суворості оперізувального герпесу та/або постгерпетичної невралгії у осіб при ризику таких хвороб.

11. Застосування за п. 10, де антиген gE BBB уводять супутньо з живим послабленим BBB.

12. Застосування за п. 10 або 11, де антиген gE BBB є С-термінально скороченим антигеном gE BBB, а живий послаблений BBB є послабленим штамом ОКА BBB.

13. Комплект, що містить живий послаблений BBB або повністю інактивований BBB, а окремо, антиген gE BBB або його імуногенне похідне, як визначено в будь-якому з пп. 1-6, компоненти придатні для послідовного чи супутнього введення, або для змішування як єдиної композиції перед введенням.

14. Комплект, що містить як окремі компоненти Th1-ад'ювант, як визначено в будь-якому з пп. 1-3, та антиген gE BBB або його імуногенний фрагмент, як визначено в будь-якому з пп. 1-6, що є придатними для негайного отримання композиції вакцини для попередження або зменшення інтенсивності оперізувального герпесу та/або постгерпетичної невралгії.

(13) C2

(11) 94900

(19) UA

Цей винахід стосується композицій, здатних до індукування імунної реакції проти вірусу вітряної віспи.

Вірус вітряної віспи (BBV) є вірусом герпесу людини, котрий є етіологічним агентом вітряної віспи та оперізувального лишая. Вітряна віспа є результатом початкової або первинної інфекції, звичайно обмеженої дитинством, котра є відносно доброякісною. Однак, для дорослих, хто не хворів на вітряну віспу протягом дитинства, та іноді для осіб, хто є імунізованими, BBV може бути небезпечним для життя. Так само, інфекція BBV може бути небезпечною для життя новонароджених, вірус є здатним переходити плаценту. При безпосередньому контакті вітряна віспа, як відомо, є дуже заразною інфекційною хворобою.

Як більшість вірусів герпесу, BBV має тенденцію інфікувати деякі клітини, у котрих його розвиток є затриманим. Після змінного латентного періоду, вірус вітряної віспи (BBV) може вивільнитися для ініціації інфекції в інших клітинах. Ця реактивація вірусу BBV викликає приблизно 5 мільйонів випадків оперізувального лишая кожного року (Plotkin et al., *Postgrad Med J* 61: 155-63 (1985)). Оперізувальний лишай характеризується запаленням церебральних гангліїв та периферійних нервів, та є асоційованим з гострим болем.

Показано, що люди, вакциновані послабленими штамми BBV, мають загальновизнаний захисний імунітет від інфекції BBV (Arbeter et al, *J. Pediatr* 100 886-93 (1982) та Brunell et al, *Lancet* ii: 1069-72 (1982)). Зокрема, штам OKA BBV застосовано у дослідженнях для попередження оперізувального герпесу та пост-герпетичної невралгії. Штам OKA також застосовано у виготовленні вакцин для вітряної віспи протягом багатьох років та є добре характеризованим - наприклад, дивись EP651789 та посилання.

Велике клінічне дослідження зі штамом OKA для індикації оперізувального лишая опубліковано у *The New England Journal of Medicine* 2005, number 22, Volume 352:2271-2284 (M.N. Oxman et al.).

Існує необхідність у поліпшених вакцинах проти оперізувального герпесу та пов'язаних розладів, як-то пост-герпетична невралгія (ПГН).

Перший аспект

Заявлений винахід стосується згідно з першим аспектом імуногенної композиції, що містить антиген BBV або його імуногенне похідне у комбінації з живим послабленим BBV або повністю інактивованим BBV.

Винахід крім того стосується композиції вакцини, що містить антиген BBV або його імуногенне похідне у комбінації з живим послабленим BBV або повністю інактивованим BBV.

Винахід крім того стосується способу попередження та/або зменшення суворості оперізувального герпесу та/або пост-герпетичної невралгії (ПГН), що полягає в введенні особі імуногенної композиції, що містить антиген BBV або

його імуногенне похідне у комбінації з живим послабленим BBV або повністю інактивованим BBV.

У наступному втіленні винахід стосується способу попередження та/або зменшення суворості оперізувального герпесу та/або пост-герпетичної невралгії, спосіб полягає у послідовному або супутньому введенні особі антигену BBV або його імуногенного похідного та живого послабленого BBV або повністю інактивованого BBV.

У ще одному втіленні винахід стосується комплекту, що містить живий послаблений BBV або повністю інактивованний BBV, а окремо, антиген BBV або його імуногенне похідне, компоненти, придатні для послідовного або супутнього введення, або для змішування для введення як єдиної композиції.

Винахід також стосується способу виробництва імуногенної композиції, спосіб полягає у комбінуванні живого послабленого BBV або повністю інактивованого BBV з антигеном BBV або його імуногенним похідним.

Винахід крім того стосується застосування живого послабленого штаму BBV або повністю інактивованого BBV та антигену BBV або його імуногенного похідного у виготовленні імуногенної композиції для попередження та/або зменшення суворості оперізувального герпесу та/або пост-герпетичної невралгії.

Другий аспект

Згідно з другим аспектом винахід стосується імуногенної композиції та/або вакцини, що містить gE або його імуногенне похідне чи імуногенний фрагмент у комбінації із Th1-ад'ювантом.

Винахід також стосується застосування композиції, що містить gE або його імуногенне похідне чи імуногенний фрагмент у комбінації із Th1-ад'ювантом, у виготовленні медикаменту для попередження або зменшення інтенсивності реактивації оперізувального герпесу та/або пост-герпетичної невралгії.

Винахід також стосується способу попередження або зменшення інтенсивності реактивації оперізувального герпесу та/або пост-герпетичної невралгії, спосіб полягає у призначенні особі при необхідності цього імуногенної композиції або вакцини, що містить gE або його імуногенне похідне чи імуногенний фрагмент у комбінації із Th1-ад'ювантом.

Фіг.1 розкриває послідовність скороченого gE BBV.

Фіг.2-4 розкривають гуморальні реакції, отримані у клінічних дослідженнях людини з композиціями винаходу.

Фіг.5 та 6 розкривають опосередкований клітинами імунітет, отриманий у клінічних дослідженнях людини з композиціями винаходу.

Згідно з найширшим аспектом заявлений винахід стосується композицій та режимів, що описано тут, для провокування імунної реакції на BBV. Згідно з одним аспектом імунна реакція, створена піддаванням дії таких композицій, є належно відтворювано вищою та статистично вірогідною при

порівнянні з реакцією, отриманою у осіб, кого не піддавали дії композицій винаходу. Імунну реакцію можна оцінювати аналізом будь-якого одного або більше аспектів реакції OKI та/або реакції антитіл будь-яким зі способів, показаних нижче.

Згідно з ще одним аспектом винахід стосується підходів для попередження та/або зменшення суворості оперізувального герпесу та/або пост-герпетичної невралгії (ПГН). Для уникнення невідзначеності винахід згідно з одним аспектом стосується застосування у попередженні інцидентності оперізувального лишаю. Якщо оперізувального лишаю нема, тоді суворість реактивації оперізувального лишаю є належно зменшеною порівняно з невакцинованим контролем (зменшення інтенсивності оперізувального лишаю). В іншому аспекті, якщо оперізувальний лишай є, винахід стосується застосування у попередженні інцидентності ПГН. Згідно з наступним аспектом, якщо ПГН є, тоді суворість ПГН є належно зменшеною порівняно з невакцинованим контролем (зменшення інтенсивності ПГН). Зменшення суворості можна належно оцінювати зменшенням болю, викликаного оперізувальним лишаєм або ПГН, наприклад, застосуванням відомих вимірів тяжкості болю (наприклад, Coplan et al J Pain 2004; 5 (6) 344-56). Зменшення суворості можна також оцінювати за іншими критеріями, як-то тривалість оперізувального лишаю або ПГН, пропорція площі тіла, враженої оперізувальним лишаєм або ПГН; або місця оперізувального лишаю/ПГН.

Вищенаведені твердження стосуються усіх аспектів винаходу.

Якщо згідно з першим аспектом винаходу застосовують живий послаблений штам, тоді застосований згідно з цим аспектом живий послаблений штам BBB є штамом OKA, штамом, добре відомим у рівні техніки, наприклад, як розкрито Arbeter et al. (Journal of Pediatrics, vol 100, No 6, p886 ft), WO9402596, та посиланні, як-то US 3985615, усі які уведено тут як довідки. Будь-який інший придатний застосований живий послаблений штам можна також застосовувати у винаході. Наприклад, штамми Varilrix™ та Varivax™ є прийнятними та комерційно доступними та могли б бути застосовуваними у винаході.

Повністю інактивовані штамми BBB, як-то інактивовані BBB OKA, також придатні для застосування у заявленому винаході.

Антигеном BBB для застосування у винаході може бути будь-як придатний антиген BBB або його імуногенне похідне, належно очищений антиген BBB.

Згідно з одним аспектом антиген або похідне є тим, що здатне викликати при введенні у комбінації, супутньо або послідовно з живим послабленим штамом BBB або повністю інактивованим BBB, імунну реакцію, котра є поліпшеною відносно викликані самотнім живим послабленим штамом/повністю інактивованим штамом або самотнім антигеном BBB. Така реакція може бути, наприклад, поліпшеною у термінах одно або більше значень імунної реакції, тривалості імунної реакції, числа або % або респондерів, або широти реакції (наприклад, визначений діапазон реакцій антитіл

або Т-клітин), або може поліпшувати на клінічному рівні у термінах інцидентності, зменшення болю або симптомів. Поліпшення в імунній реакції можна оцінювати, наприклад, рівнями антитіл або активності опосередкованого клітинами імунітету (OKI) стандартними способами у рівні техніки; поліпшення на клінічному рівні можна також оцінювати застосуванням відомих клінічних критеріїв.

Зокрема, згідно з одним аспектом імунна реакція, викликана композицією або вакциною заявленого винаходу, показує одне або більше з групи:

- статистично вірогідне збільшення реакції OKI та/або антитіл у порівнянні з рівнями перед вакцинацією, при порівнянні з самотнім антигеном BBB або живим послабленим штамом/повністю інактивованим штамом;

- Поліпшена багатовалентна реакція OKI, у порівнянні з рівнями перед вакцинацією, при порівнянні з самотнім антигеном BBB або живим послабленим штамом/повністю інактивованим штамом. Багатовалентна реакція OKI розглядає діапазон маркерів для OKI, як-то (але без обмеження) IFN-гамма, IL2, TNF-альфа та CD40L, а поліпшена багатовалентна реакція індукуює реакцію OKI по ширшому діапазону таких маркерів або вищої реакцією в одному або більше з маркерів при порівнянні з самотнім антигеном BBB або живим послабленим штамом/повністю інактивованим штамом;

- Краща стабільна реакція OKI або антитіл, у порівнянні з рівнями перед вакцинацією, при порівнянні з самотнім антигеном BBB або живим послабленим штамом/повністю інактивованим штамом. Згідно з одним аспектом стабільність вимірюють після 1 місяця, 2 місяців, 3 місяців, 4 місяців, 5 місяців, 6 місяців, 12 місяців, 24 місяців, 36 місяців або 48 місяців.

Згідно з одним аспектом поліпшення імунної реакції оцінюють у літній популяції, належно популяції зверх 50 років віку, для кого ризик оперізувального лишаю або ПГН є збільшеним стосовно популяції під 50 років віку. Поліпшену імунну реакцію можна також розглядати у популяціях з послабленим імунітетом. Згідно з одним аспектом такі популяції є цільовими популяціями для будь-якого втілення заявленого винаходу.

Згідно з одним аспектом популяція має зверх 50 років, відповідно зверх 60 років, зверх 70 років, або навіть зверх 80 років та вище. Згідно з одним аспектом популяція має 50-70 років віку.

Отже, згідно з одним аспектом винахід стосується застосування композицій та підходів винаходу у попередженні та/або зменшенні суворості оперізувального лишаю або ПГН у людей зверх 50 років віку.

Згідно з одним аспектом винахід стосується застосування композицій та підходів винаходу у попередженні та/або зменшенні суворості оперізувального лишаю або ПГН у осіб з послабленим імунітетом, як-то пацієнти після трансплантації або пацієнти, хто є ВІЛ-позитивними.

Термін "імуногенне похідне" охоплює будь-яку молекулу, котра залишає здатність індукувати імунну реакцію стосовно BBB після застосування до людини. Імуногенні сполуки тут відповідно можна

виявлювати імуноаналізом (як-то ELISA або аналізом стимуляції Т-клітин) з антисироватками та/або Т-клітинами від пацієнта із ВВВ. Скринінг на імуногенну активність можна проводити способами, добре відомими спеціалісту. Наприклад, такі скринінги можна проводити способами, описаними Harlow та Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, 1988.

Придатні способи створення похідних добре відомі у рівні техніки та охоплюють стандартні способи молекулярної біології, що розкрито, наприклад, у Sambrook et al [*Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, third edition, 2000, Cold Spring Harbor Laboratory Press], як-то способи додавання, делеції, заміщення або перегрупування амінокислот або їх хімічні модифікації. Згідно з одним аспектом похідні охоплюють, наприклад, скорочення або інші фрагменти.

Згідно з одним аспектом похідними у контексті цього винаходу є амінокислотні послідовності, що містять епітопи, тобто, антигенні детермінанти, по суті відповідальні за імуногенні властивості поліпептиду та здатні викликати імунну реакцію, згідно з одним аспектом є епітопами Т-клітин.

Згідно з одним аспектом, рівень імуногенної активності імуногенного похідного є принаймні приблизно 50%, згідно з одним аспектом принаймні приблизно 70% та згідно з одним аспектом принаймні або більше приблизно 90% імуногенності поліпептиду, з якого він походить, як відповідно оцінено способами імуноаналізу, описаними вище. У деяких аспектах винаходу можна ідентифікувати імуногенні частини, що мають рівень імуногенної активності більше відповідного поліпептиду повної довжини, наприклад, що мають більше приблизно 100% або 150% або більше імуногенної активності.

Згідно з одним аспектом антигеном gE є глікопротеїн, згідно з одним аспектом антиген gE (також відомий як др1), або його імуногенне похідне.

Антиген gE, його безопірні похідні (котрі є також імуногенними похідними) та їх отримання описано у EP0405867 та посиланнях [дивись також Vafai A. Antibody binding sites on truncated forms of varicella-zoster virus gpl(gE) glycoprotein Vaccine 1994 12:1265-9]. EP192902 також розкриває gE та його продукування.

Розкриття усіх цитованих документів уведено тут як довідки.

Згідно з одним аспектом gE є скороченим gE, що має послідовність з Fig.1, що розкрито у Virus research, vol 40, 1996 p199 ff, що уведено тут як довідка. Посилання на gE подали охоплює посилання на скорочений gE, якщо інше не зрозуміло з контексту.

Інші придатні антигени охоплюють, як приклад, gB, gH, gC, gI, IE63 (наприклад, дивись Huang et al. J. Virol. 1992, 66: 2664, Sharp et al. J. Inf. Dis. 1992, 165:852, Debrus, J Virol. 1995 May; 69(5):3240-5 та посилання), IE62 (наприклад, дивись Arvin et al. J. Immunol. 1991 146:257, Sabella J Virol. 1993 Dec; 67(12):7673-6 та посилання) ORF4 або ORF 10 (Arvin et al. Viral Immunol. 2002 15: 507.)

Заявлений винахід тут також пропонує застосування антигенних комбінацій з живим послабленим або вбитим ВВВ, та згідно з одним аспектом

gE може бути уведеним у будь-яку таку комбінацію. Згідно з одним аспектом винахід стосується комбінацій gE з IE63 та gE з IE62.

Антигени ВВВ та похідні антигенів ВВВ можна тестувати на придатну імуногенну активність застосуванням у модельних системах, що описано у прикладах представленої заявки, або клінічними дослідженнями у людей. Один або більше з наступних індикаторів активності придатні для розглядання в оцінці імуногенної активності:

- Збільшені реакції CD4 або CD8 Т-клітин на ВВВ або антигенні похідні.

- Підвищення ВВВ або похідні від антигенів специфічні антитіла.

- Посилене продукування цитокінів, як-то інтерферон у або IL-2 або TNF α .

- Посилена експресія CD40L на CD4 та CD8 Т-клітинах.

- Зменшення болю в інцидентності оперізувального лишаю нижче інцидентності, виявленої у загальній популяції таких осіб при ризику цього, та подібно зменшеної суворості хвороби та /або асоційованого з болем нижче інцидентності, виявленої у загальній популяції таких осіб при ризику цього.

Збільшення або зменшення болю, що описано вище, є відповідно статистично вірогідним стосовно прийнятих контролів, як-то підібрана за віком невакцинована група. Згідно з одним аспектом живий послаблений ВВВ або вбитий ВВВ та антиген ВВВ або антигенні похідні вірогідно не взаємодіють один з одним, так що при застосуванні у комбінації 2 компоненти ще здані забезпечувати імуногенну реакцію на ВВВ. Згідно з одним аспектом реакцією є захисна імуногенна реакція, чи застосовують 2 компоненти як композицію, послідовно чи співзастосуванням. Слід розуміти, що деяка взаємодія є дозволеною, однак, за умови, що загальна захисна імунна реакція є поліпшеною деяким шляхом (посиленням, збільшенням % респондерів або розширенням антигенних реакцій, наприклад) зверх будь-якого з первинних застосовуваних окремо компонентів.

Згідно з одним аспектом винахід стосується комбінації антигену gE та штаму ОКА, застосовуваного для супутнього або послідовного застосування у будь-якому порядку. При супутньому введенні 2 компоненти вводять у відмінні місця ін'єкцій, але протягом тої ж доби, наприклад. Згідно з одним аспектом для 2 компонентів застосовують відмінні шляхи введення, зокрема, підшкірне введення для вірусного штаму, як-то ОКА та внутрішньом'язове введення для антигену, як-то gE.

Заявлений винахід також охоплює в усіх описаних втіленнях застосування комбінацій антигенів або похідних ВВВ з живим послабленим штамом ВВВ або вбитим ВВВ. Придатні комбінації антигенів охоплюють згідно з одним аспектом gE або його імуногенне похідне.

Комбінована композиція або будь-який або обидва компоненти можуть додатково містити ад'ювант або імуностимулятор як-то, але без обмеження детоксифікований ліпід А з будь-якого джерела та нетоксичні похідні ліпиду А, сапоніни та

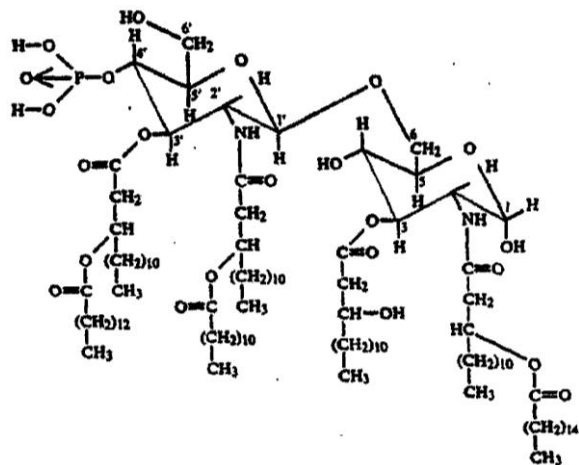
інші реагенти, належно здатні стимулювати реакції типу Th1.

Згідно з одним аспектом композиція містить ад'ювант, здатний стимулювати реакції типу ТМ.

Високі рівні цитокінів типу Th1 мають тенденцію сприяти індукції опосередкованих клітинами імунних реакцій на даний антиген, доки високі рівні цитокінів Типу Th2у мають тенденцію сприяти індукції гуморальних імунних реакцій на антиген.

Відмінність імунної реакції типу Th1 та імунної реакції Th2 не є абсолютною. У реальності особа підтримуватиме імунну реакцію, котру описано переважно як Th1 або Th2. Однак, часто зручно розглядати родини цитокінів у термінах клонів мишачих CD4 +ve Т-клітин, описаних Mosmann, T.R. та Coffman, R.L. (1989) Th1 and Th2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annual Review of Immunology*, 7, p145-173). Традиційно, реакції типу Th1 асоційовані з продукуванням цитокінів INF- γ та IL-2 Т-лімфоцитами. Інші цитокіни, часто безпосередньо асоційовані з індукцією імунних реакцій типу Th1, не є продукованими Т-клітинами, як-то IL-12. На відміну, реакції типу Th2 асоційовані з секрецією IL-4, IL-5, IL-6, IL-10.

Придатні системи ад'ювантів, котрі сприяють переважно реакції Th1, містять, монофосфорилліпід А або його похідне, особливо 3-де-О-ацилований монофосфорилліпід А. Давно відомо, що ентеробактеріальний ліпополісахарид (ЛПС) є потужним стимулятором імунної системи, хоча його застосування в ад'ювантах обмежене його токсичною дією. Нетоксичне похідне ЛПС, монофосфорилліпід А (МФЛ), продукований видаленням серцевинної вуглеводної групи та фосфату зі зменшеного кінця глюкозаміну, описано Ribí et al (1986, *Immunology та immunopharmacology of bacterial endotoxins*, Plenum Publ. Corp., NY, p407-419) та має наступну структуру:



Наступна детоксифікована версія МФЛ є результатом видалення ацильного ланцюга з 3-позиції дисахаридної основи, та має назву 3-О-Деацильований монофосфорилліпід А (3Д-МФЛ). Його можна очищати та отримувати способами, наведеними у GB 2122204В, це посилання також

розкриває отримання дифосфорилліпід А та його 3-О-деацильованих варіантів.

Згідно з одним аспектом 3Д-МФЛ має форму емульсії, що має частинки невеликого розміру менше 0,2 мкм діаметром, а його спосіб виробництва розкрито у WO 94/21292. Водні композиції, що містять монофосфорилліпід А та сурфактант, описані у WO9843670A2.

Похідні від бактеріального ліпополісахариду ад'юванти для формування у композиції заявленого винаходу можна очищати та обробляти з бактеріальних джерел, або альтернативно вони можуть бути синтетичними. Наприклад, очищений монофосфорилліпід А описано у Ribí et al 1986 (вище), а 3-О-Деацильований монофосфорил або дифосфорилліпід А, похідний від *Salmonella* sp., описано у GB 2220211 та US 4912094. Інші очищені та синтетичні ліпополісахариди описані (Hilgers et al, 1986, *Int. Arch. Allergy. Immunol.*, 79(4):392-6; Hilgers et al, 1987, *Immunology*, 60(1):141-6; та EP 0549074 B1). Згідно з одним аспектом бактеріальним ліпополісахаридним ад'ювантом є 3Д-МФЛ.

Відповідно, похідні ЛПС, що можна застосовувати у заявленому винаході, є імуностимуляторами, що подібні за структурою ЛПС, МФЛ або 3Д-МФЛ. У ще одному втіленні заявленого винаходу похідні ЛПС можуть бути ацилованим моносахаридом, котрий є субчастиною вищенаведеної структури МФЛ.

Сапоніни описані у: Lacaille-Dubois, M та Wagner H. (1996. A review of the biological and pharmacological activities of saponins. *Phytomedicine* vol 2 pp 363-386). Сапоніни є стероїдними або три-терпеновими глікозидами, широко розповсюдженими у царстві рослин та морських тварин. Сапоніни, як відомо, утворюють колоїдні розчини у воді, котрі піняться при струшуванні, та осаджують холестерин. Коли сапоніни є поблизу мембран клітин вони створюють пороподібні структури у мембрані, котрі викликають розрив мембрани. Гемоліз еритроцитів є прикладом цього явища, котре є властивістю деяких, але не усіх сапонінів.

Сапоніни відомі як ад'юванти у вакцинах для системного застосування. Ад'ювантна та гемолітична активність певних сапонінів добре досліджена у рівні техніки (Lacaille-Dubois та Wagner, вище). Наприклад, Quil A (похідне з кори південно-американського дерева *Quillaja Saponaria* Molina), та його фракції, описані у патенті США 5,057,540 та "Saponins as vaccine adjuvants", Kensil, C. R., *CritRev Ther Drug Carrier Syst*, 1996, 12 (1-2):1-55; та EP 0362279 B1. Particulate structures, termed Immune Stimulating Complexes (ISCOMS), comprising fractions of Quil A are haemolytic and have been used in the manufacture of vaccines (Morein, B., EP 0109942 B1; WO 96/11711; WO 96/33739). Гемолітичні сапоніни QS21 та QS17 (очищені за допомогою ВЕРХ фракції Quil A) описані як потужні системні ад'юванти, а спосіб їх продукування розкрито у патенті США № 5,057,540 та EP 0362279 B1. Інші сапоніни, котрі застосовані у системних дослідженнях вакцинації, охоплюють похідні з інших видів рослин, як-то *Gypsophila* та *Saponaria* (Bomford et al, *Vaccine*, 10(9):572-577, 1992).

Посилена система містить комбінацію нетоксичного похідного ліпиду А та похідного сапоніну, особливо комбінацію QS21 та 3D-МФЛ, що розкрито у WO 94/00153, або менш реактогенну композицію де QS21 гасять холестерином, що розкрито у WO 96/33739. Згідно з одним аспектом комбінацію QS21 із 3D-МФЛ застосовують у заявленому винаході.

Згідно з одним аспектом ад'ювант для застосування у винаході містить QS21 та ліпосомну композицію, що містить холестерин та 3D-МФЛ.

Особливо потужну композицію ад'юванту, що містить QS21 та 3D-МФЛ в емульсії масло у воді, описано у WO 95/17210, вона є також придатною для застосування у заявленому винаході.

Відповідно, в одному втіленні заявленого винаходу запропоновано композицію, що містить антиген BBB або похідне заявленого винаходу, доповнене детоксифікованим ліпідом А або нетоксичним похідним ліпиду А. Згідно з одним аспектом композицію доповнено монофосфорилліпідом А або його похідним.

Згідно з одним аспектом композиція додатково містить сапонін, котрим згідно з одним аспектом є QS21, а згідно з ще одним аспектом QS21, гашений холестерином, що розкрито у WO 96/33739.

Імуногенна композиція винаходу, як варіант, містить емульсію масло у воді, її можна застосовувати у комбінації з іншими ад'ювантами, як-то QS21 та/ або 3D-МФЛ, що розкрито вище. Ад'ювантні композиції, що містять емульсію масло у воді, розкриті у WO9911241 та WO9912565, уведено тут як довідки.

Альтернативним ад'ювантом за вибором є неметитовані динуклеотиди CpG ("CpG"). CpG є скороченням цитозин-гуанозин-динуклеотидних мотивів у нуклеїновій кислоті. CpG-олігонуклеотиди розкриті у WO 96/02555 та EP 468520.

Згідно з одним аспектом комбінацію будь-якого з ад'ювантів винаходу, описаних тут (QS21 або QS21, гашений холестерином + 3DMФЛ, як варіант, з емульсією масло у воді) застосовують з gE, або його імуногенним похідним, застосовуваним у супутньому або послідовному застосуванні з живим послабленим BBB або інактивованим суцільним BBB.

Заявлений винахід також стосується способу отримання комплексу, придатного для індукування імунної реакції проти оперізувального лишая, спосіб полягає у змішуванні препарату антигену BBB заявленого винаходу разом з ад'ювантом або комбінацією ад'ювантів, та комбінування у комплект з живим послабленим BBB.

Кількість антигену BBB вибирають як кількість, котра індукє імунозахисну реакцію без вірогідної шкідливої побічної дії у типових вакцинах. Така кількість варіюватиме залежно від конкретного застосовуваного імуногену та того, як його представлено. Загалом, припускають, що кожна доза міститиме 1-1000 мкг білку, як-то 2-100 мкг, або 5-60 мкг. Коли застосовують gE, тоді згідно з одним аспектом можна застосовувати 25-100 мкг gE для людей, як-то 40-100 мкг gE для застосування людиною, згідно з одним аспектом приблизно 25 мкг, приблизно 50 мкг або приблизно 100 мкг gE, від-

повідно 25 мкг, 50 мкг або 100 мкг gE. Для штаму ОКА, наприклад, придатною дозою є 500-50000 pfu/0,5 мл, як-то 2000-6000 pfu/0,5 мл, із придатною дозою штаму ОКА GSK Varilrix наприклад, 6000-25000 на дозу, наприклад, 10000 pfu/дозу. Вищі дози, як-то 30000 pfu, 40000 pfu, 50000 pfu 60000 pfu, 70000 pfu, 80000 pfu, 90000 pfu або навіть 100000 pfu можуть бути застосовуваними.

Оптимальну кількість для конкретної вакцини можна встановити стандартними дослідженнями, у тому числі спостереженням прийнятної імунної реакції у осіб. Після початкової вакцинації, особи можуть отримувати одну чи кілька адекватно рознесених у часі ревакцинацій.

Композиції заявленого винаходу можна формувати для будь-якого прийнятного способу застосування, наприклад, місцевого, перорального, назального, крізь слизову, внутрішньовенного, інтрадермального, інтраперитонеального, підшкірного та внутрішньом'язового. Уведення штаму ОКА є, згідно з одним аспектом, підшкірним.

Імуногенну композицію заявленого винаходу можна застосовувати у складі вакцини, як варіант, у комбінації з ад'ювантом та/або (іншим) придатним носієм.

Антиген BBB та послаблений BBB заявленого винаходу можна застосовувати разом у композиції для провокування імунної реакції на BBB, або окремо - супутньо або послідовно у режимі первинної ревакцинації. Для послідовного або супутнього введення компоненти вакцини можна застосовувати у будь-якому порядку. В одному втіленні введення живого послабленого BBB або повністю інактивованого BBB супроводжують антигеном BBB або його імуногенним похідним. У ще одному втіленні введення антигену BBB або його імуногенного похідного супроводжують введенням живого послабленого BBB або повністю інактивованого BBB.

Винахід крім того стосується способу попередження та/або зменшення суворості оперізувального герпесу та/або пост-герпетичної невралгії, що полягає у призначенні особі при ризику оперізувального лишая імуногенної композиції, що містить живий послаблений BBB та антиген BBB.

У наступному втіленні винахід стосується способу попередження та/або зменшення суворості оперізувального герпесу та/або пост-герпетичної невралгії, що полягає у послідовному або супутньому введенні особі при ризику оперізувального лишая живого послабленого BBB та антигену BBB.

Згідно з одним аспектом винахід стосується режиму первинної ревакцинації, де антиген BBB, згідно з одним аспектом активувальний антиген, вводять першим, після чого імунну систему ревакцинують введенням послабленого BBB.

Режим первинної ревакцинації у людей, згідно з одним аспектом, полягає у ініціюванні 25-100 мкг gE, згідно з одним аспектом 40-100 мкг gE, як-то 50 або приблизно 50 мкг gE, або його імуногенного похідного, активувального антигену QS21 (наприклад, QS21, гашеного холестерином, що описано вище) та 3D-МФЛ, та ревакцинувальним штамом ОКА BBB.

Коли застосовують режими первинної ревакцинації або багатократної вакцинації, тоді можуть бути застосовуваними 2, 3, 4 або більше імунізацій. Придатні режими первинної ревакцинації охоплюють 1, 2, 3, 4, 5 або 6 місяців між окремими імунізаціями.

Режим первинної ревакцинації полягає, згідно з одним аспектом, в введенні антигену ВВВ або його імуногенного похідного, належно активуваного антигену ВВВ або похідне, при 0 місяців та ревакцинування живим послабленим ВВВ при 2М.

В альтернативному режимі введення є супутнім введенням обох з двох окремих компонентів (антиген ВВВ або похідне та живий послаблений ВВВ) у 0 та 2 місяці.

У ще одному втіленні винахід стосується комплекту, що містить живий послаблений ВВВ або інактивованій суцільний ВВВ та антиген ВВВ.

Винахід також стосується способу виробництва імуногенної композиції, спосіб полягає у комбінуванні живого послабленого/повністю інактивованого ВВВ та антигену ВВВ.

Винахід крім того стосується застосування живого послабленого штаму ВВВ у виготовленні комбінації вакцини з антигеном ВВВ для попередження оперізувального герпесу, та для застосування антигену ВВВ у виготовленні комбінації вакцини з живим послабленим штамом ВВВ для попередження оперізувального герпесу.

По-друге, аспект винаходу антиген gE або його імуногенне похідне чи імуногенний фрагмент можна застосовувати з ад'ювантом для отримання імуногенної композиції або вакцини. Антиген gE або його імуногенне похідне чи імуногенний фрагмент можна застосовувати у режимі вакцинації у відсутності живого послабленого штаму або повністю інактивованого штаму.

Отже, другий аспект винаходу стосується імуногенної композиції або вакцини, що містить gE або його імуногенне похідне чи імуногенний фрагмент у комбінації із Th1-ад'ювантом.

Винахід також стосується застосування композиції, що містить gE або його імуногенне похідне чи імуногенний фрагмент, у комбінації з Th1-ад'ювантом у виготовленні медикаменту для попередження або зменшення інтенсивності реактивації оперізувального герпесу та/або пост-герпетичної невралгії.

Термін "імуногенне похідне" стосовно gE описано вище разом зі способами отримання таких похідних, як-то фрагменти gE. Імуногенні фрагменти, що описано тут, є імуногенними похідними, котрі залишають здатність індукувати імунну реакцію на ВВВ після застосування до людини.

Згідно з одним аспектом винаходу застосовують скорочений gE, у котрому gE має С-термінальне скорочення.

Згідно з одним аспектом скороченням видалено від 4 до 20% загального числа амінокислотних залишків на карбокситермінальному кінці.

Згідно з одним аспектом у gE не вистачає карбокситермінального закріплювального регіону (відповідно приблизно амінокислоти 547-623 послідовності природного типу).

Згідно з одним аспектом gE є скороченим gE, що має послідовність з Фіг.1, що розкрито у Virus research, (Haumont et al Vol 40,1996 p199-204), що уведено тут як довідку.

Посилання на gE подалі охоплює посилання на скорочений gE, або інші фрагменти або похідне gE, якщо інше не зрозуміло з контексту.

Згідно з ще одним аспектом винаходу композиція містить gE повної довжини.

Згідно з ще одним аспектом gE або похідне чи його фрагмент є ліофілізованим. Згідно з ще одним аспектом gE або похідне чи його фрагмент відтворюють у розчин, що містить ад'ювант (як-то ад'ювант, що містить QS21, холестерин та 3D-МФЛ) перед введенням.

В одному втіленні композиція або вакцина містить gE та Th1-ад'ювант та не містить антигену EB63 або його частину. В одному втіленні композиція або вакцина містить gE та Th1-ад'ювант та не містить будь-якого іншого антигену ВВВ. В одному втіленні композиція або вакцина містить gE та Th1-ад'ювант та не містить будь-якого іншого вірусного антигену.

Згідно з одним аспектом gE чи його імуногенний фрагмент не має форми конденсованого білку.

Згідно з одним аспектом композиція або вакцина складається по суті з QS21, антигену скороченого gE ВВВ та ліпосом, що містять холестерин, та 3D-МФЛ.

Згідно з одним аспектом композиція або вакцина складається з 3D-МФЛ, QS21, антигену скороченого gE ВВВ, ліпосом, що містять холестерин, та фармацевтично прийняттого носія.

Композицію можна застосовувати у виготовленні медикаменту для попередження або зменшення інтенсивності реактивації оперізувального герпесу та/або пост-герпетичної невралгії.

Композиція або вакцина є належно застосовуваною у популяції людей віком 50 або старше, ніж 50. Належно популяцією є популяція старше, ніж 55, 60, 65, 70, 75, 80, або старше, ніж 80. Належно популяцією є 50-70 років.

Згідно з одним аспектом популяцією є ті, хто мали вітряну віспу або живу вакцину вітряної віспи.

Отже, винахід стосується застосування композиції, що описано вище у виготовленні медикаменту для попередження або зменшення інтенсивності реактивації оперізувального герпесу та/або пост-герпетичної невралгії у популяції людей віком 50 або вище.

Винахід тому також стосується способу попередження або зменшення інтенсивності реактивації оперізувального герпесу та/або пост-герпетичної невралгії, спосіб полягає у призначенні особі при необхідності цього композиції винаходу.

Згідно з одним аспектом композицію за першим та другим аспектами винаходу застосовують для осіб, у кого вірус вітряної віспи не є реактивованим.

Композицію можна застосовувати у дозах та шляхами введення, як показано вище для першого аспекту винаходу. Конкретно кількість антигену gE

вибирають як кількість, котра індукує імунізаційну реакцію без вірогідної шкідливої побічної дії у типових вакцинах. Така кількість варіюватиме залежно від конкретного застосовуваного імуногену та того, як його представлено. Загалом, припускають, що кожна доза міститиме 1-1000 мкг білку, як-то 2-100 мкг, або 5-60 мкг. Коли застосовують gE, тоді відповідно застосовують 25-100 мкг gE, згідно з одним аспектом 40-100 мкг gE, як-то приблизно 25 мкг, 50 мкг або приблизно 100 мкг gE, відповідно 25 мкг, 50 мкг або 100 мкг gE. Оптимальну кількість для конкретної вакцини можна встановити стандартними дослідженнями, у тому числі спостереженням прийнятної імунної реакції у осіб. Після початкової вакцинації, особи можуть отримувати одну чи кілька адекватно рознесених ревакцинацій.

Згідно з одним аспектом gE та композицію ад'юванту або вакцину застосовують в однодозовому режимі введення. Згідно з одним аспектом gE та композицію ад'юванту або вакцину застосовують у дво-дозовому режимі введення.

Згідно з одним аспектом композицію або вакцину винаходу застосовують у дво-дозовому режимі з проміжком 2 місяці між дозами.

Згідно з одним аспектом Th1-ад'ювантом є будь-який ад'ювант, ідентифікований вище для першого аспекту винаходу. Зокрема, можна застосовувати комбінацію 3D-МФЛ та QS21, наприклад, розкрити у WO94/00153, або менш реактогенну композицію, де QS21 гасять холестерином, розкрити у WO 96/33739 та US6846489. Альтернативний ад'ювант містить QS21 та 3ОМФЛ в емульсії масла у воді, що описано у WO 95/17210.

Згідно з одним аспектом композиція містить С-термінальне скорочення антигену gE ВВВ, наприклад, представлене у Фіг.1, у комбінації із 3D-МФЛ та QS21.

Згідно з ще одним аспектом винахід стосується комплекту, що містить, як окремі компоненти, Th1-ад'ювант та антиген gE чи його імуногенний фрагмент, що описано вище, придатні для отримання композиції вакцини для негайного прийому. Згідно з одним аспектом обидва компоненти є рідинами. Згідно з одним аспектом одним компонентом є ліофілізований, він є придатним для відтворення з іншим компонентом. Згідно з одним аспектом комплект містить антиген gE, що мають послідовність з Фіг.1 та ад'ювант, що містить QS21 та ліпосом, що містить холестерин та 3D-МФЛ.

Отримання вакцин загалом описано у New Trends and Developments in Vaccines, Voller et al. (eds), University Park Press, Baltimore, Maryland, 1978.

Аспекти заявленого винаходу охоплюють:

А Імуногенну композицію, що містить антиген ВВВ або його імуногенне похідне у комбінації з живим послабленим ВВВ або повністю інактивованим ВВВ.

В Спосіб попередження та/або зменшення суворості оперізувального герпесу та/або пост-герпетичної невралгії (ПГН), що полягає у призначенні особі імуногенної композиції, що містить антиген ВВВ або його імуногенне похідне у комбінації

з живим послабленим ВВВ або повністю інактивованим ВВВ.

С Спосіб попередження та/або зменшення суворості оперізувального герпесу та/або пост-герпетичної невралгії, спосіб полягає у послідовному або супутньому введенні особі антигену ВВВ або його імуногенного похідного та живого послабленого ВВВ або повністю інактивованого ВВВ.

Д Спосіб згідно з пунктом С, де антиген ВВВ вводять перед живим послабленим ВВВ. Е Спосіб згідно з пунктом С, де антиген ВВВ вводять після живого послабленого ВВВ.

Ф Спосіб згідно з пунктом С, де вводять антиген ВВВ супутньо з живим послабленим ВВВ, переважно з кожним компонентом у різні руки пацієнта.

Г Комплект, що містить живий послаблений ВВВ або повністю інактивований ВВВ, та окремо, антиген ВВВ або його імуногенне похідне, компоненти придатні для послідовного або супутнього введення, або для змішування для введення як єдиної композиції.

Н Спосіб виробництва імуногенної композиції, спосіб полягає у комбінуванні живого послабленого ВВВ або повністю інактивованого ВВВ з антигеном ВВВ або його імуногенним похідним.

І Застосування живого послабленого штаму ВВВ у виготовленні імуногенної композиції для попередження та/або зменшення суворості оперізувального герпесу та/або пост-герпетичної невралгії, коли живий послаблений штам ВВВ застосовують у комбінації з антигеном ВВВ або його імуногенним похідним.

Ј Застосування повністю інактивованого штаму ВВВ у виготовленні імуногенної композиції для попередження та/або зменшення суворості оперізувального герпесу та/або пост-герпетичної невралгії, де повністю інактивований штам ВВВ застосовують у комбінації з антигеном ВВВ або його імуногенним похідним.

К Застосування антигену ВВВ або його імуногенного похідного у виготовленні імуногенної композиції для попередження та/або зменшення суворості оперізувального герпесу та/або пост-герпетичної невралгії, де антиген ВВВ застосовують у комбінації з живим послабленим штамом ВВВ або повністю інактивованим штамом ВВВ.

Л Застосування згідно з будь-яким з пунктів І-К, де антиген або його похідне вводять у підході первинної ревакцинації перед штамом ВВВ.

М Застосування згідно з будь-яким з пунктів І-К, де антиген або його похідне вводять у підході первинної ревакцинації після штаму ВВВ.

Н Застосування згідно з будь-яким з пунктів І-К, де антиген або його похідне вводять супутньо з штамом ВВВ.

О Застосування згідно з будь-яким з пунктів І-К, де антиген або його похідне вводять у суміші зі штамом ВВВ.

Р Застосування, спосіб, комплект або композиція згідно з будь-яким з попередніх пунктів, де живий послаблений штам ВВВ є штамом ОКА.

Q Застосування спосіб, комплект, композиція згідно з будь-яким з попередніх пунктів, де антиген ВВВ антиген gE або його імуногенне похідне.

R Застосування, спосіб, комплект, композиція або вакцина за будь-яким з попередніх пунктів, де антиген ВВВ уводять з ад'ювантом, здатні до стимуляції реакції типу Th1.

Заявлений винахід далі ілюстровано необмежувальними прикладами.

Приклад 1

Три експериментальні групи можна засновувати для дослідження обох аспектів винаходу:

Режим

1	50 мкг gE+ад'юват AS1 (МФЛ®/QS21)	0,2 місяців
2	Штам ОКА (Varilrix™)-10000 pfu/дозу Супутнє застосування 50 мкг	0,2 місяців
3	gE+група AS1 (як у 1) з Varilrix™ (як у 2) МФЛ®=3D-МФЛ	0,2 місяців

Застосовуваний gE може бути скороченим gE, що розкрито у Фіг.1. Varilrix™ є комерційно доступним штамом ОКА.

Людей-добровольців (наприклад, 50 на групу - здорових, віком 50-70 років) можна вибирати для вакцинації за вищевизначеним протоколом, та результати можна оцінювати вимірюванням опосередкованого клітинами імунітету та реакціями антитіл, наприклад, внутрішньоклітинним фарбуванням (ФВКЦ, Roederer et al. 2004 Clin. Immunol. 110: 199) або способами ELISA відповідно, що добре відомо у рівні техніки.

Специфічний опосередкований клітинами імунітет можна оцінювати, наприклад, інкубацією in

Група	Вік(P)	N	Вакц. 1 (Місяць 0)	Вакц 2 (Місяць 2)
A	18-30	10	gE-AS1	gE-AS1
B	18-30	10	gE-AS1 + Varilrix™	gEAS1+Varilrix™
C	50-70	45	Varilrix™	Varilrix™
D	50-70	45	gE-AS1	gE-AS1
E	50-70	45	gE-AS1 + Varilrix™	gE-AS1+Varilrix™

Ад'ювант AS1 містить 3D-МФЛ та QS21 у гашеній формі з холестеринном, робили те, що описано у WO9633739, що уведено тут як довідку. Зокрема, ад'ювант AS1 отримували по суті як у прикладі 1,1 WO9633739. Ад'ювант містить: ліпосоми, котрі у свою чергу містять діолеоїл фосфатидилхолін (DOPC), холестерин та 3D-МФЛ [у кількості: 1000 мкг DOPC, 250 мкг холестерину та 50 мкг 3D-МФЛ, кожне значення надане приблизно на дозу вакцини], QS21 [50 мкг/дозу], PBS та воду до об'єму 0,5 мл.

Для отримання ліпосом, що містять МФЛ DOPC (Діолеоїл фосфатидилхолін), холестерин та МФЛ розчиняють в етанолі. Ліпідну плівку утворюють випарюванням розчинника під вакуумом. Буферований фосфатом фізіологічний розчин або БФФР (9 мМ Na₂HPO₄, 41 мМ KH₂PO₄, 100 мМ NaCl) при pH 6,1 додають та суміш попередньо гомогенізують, а потім мікрофлюїдизують при 15000 фунт/кв.дюйм (20 циклів). Це призводить до продукування ліпосом, котрі стерильно фільтрують через мембрану 0,22 мкм в асептичній (клас 100) зоні. Стерильний продукт тоді розподіляють у стерильну скляну тару та зберігають у холодному приміщенні (+2 - +8°C). Такі продуктовані ліпосоми

in vitro PBMC пацієнта екстрактами вірусу вітряної віспи, а також специфічними антигенами ВВВ або пептидами gE, IE63 та IE62. Аналіз можна робити на рівні, наприклад,:

a Лімфопроліферації (дані виражені як індекс стимуляції [IC]): GM, GM разів збільшення та % респондерів

b Аналізу експресії IFN γ або IL2 або TNF α , або CD 40L клітинами CD4 та CD8 ФВКЦ (фарбування внутрішньоклітинних цитокінів): GM, GM разів збільшення та % респондерів

Ефективність можна оцінювати спостереженням вірогідного збільшення OKI та/або реакції антитіл у порівнянні з рівнями перед вакцинацією.

Ефективність інших антигенів або підходів можна оцінювати цими або подібними способами, та порівнюючи рівні перед вакцинацією з рівнями після вакцинації.

Приклад 2

Експеримент прикладу 1 проводили на людях-добровольцях різного віку, таким чином:

Група A gE AS1 у дорослих 18-30 років

Група B gE, якій уводять супутньо з штамом ОКА Varilrix 18-30 років

Група C самотній штам ОКА Varilrix дорослим 50-70 років

Група D gE AS1 у дорослих 50-70 років

Група E gE, якій уводять супутньо зі штамом ОКА Varilrix 50-70 років

Режим вакцинації був таким:

містять МФЛ у мембрані ("МФЛ у" втіленні WO9633739).

Скорочений gE з Фіг.1 експресували у клітинах CHO K1 стандартними способами та очищали застосуванням, у порядку, аніоно-обмінної хроматографії, гідрофобної хроматографії, іонообмінної хроматографії, діалізування та нанофільтрування, а потім стерилізації через 0 фільтр, 22 мкм.

Зокрема, наступні етапи були застосовані в очищенні gE

Перший етап: аніоно-обмінна хроматографія

Супернатант культури, що містить gE (приблизно 30 мг/л) очищають безпосередньо після очистки суспензії клітин або після розморожування при 4°C. Після переносу у бутель на 20 л, pH супернатанту доводять до 6.

Етап захоплення має місце при зовнішній температурі на хроматографічній колонці, що містить смола Q Sepharose XL.

Після дезінфекції натрій гідроксидом, колонку кондиціюють у буфері для захоплення (піперазин 20 мМ pH 6). Супернатант тоді завантажують на колонку та колонку промивають урівноважувальним буфером та розчином піперазину 20 мМ + NaCl 150 мМ pH6.

Фракцію, що містить gE, тоді елюють розчином піперазину 20 мМ + NaCl 250 мМ при рН6.

Другий етап: гідрофобна хроматографія

Цей етап хроматографії має місце при зовнішній температурі на смолі Toyopearl бутіл-650 М (Tosoh Biosep). Етап фракцій, що елювали 20 мМ піперазином + 250 мМ NaCl у Q Sepharose XL, роблять в 1 М амоній сульфаті та доводять до рН 7,5.

Після дезінфекції натрій гідроксидом та перед завантаженням цієї фракції, колонку кондиціонують у буфері для захоплення (50 мМ KH_2PO_4 + 1 М амоній сульфат з рН 7,5). Після завантаження, колонку промивають буфером 50 мМ KH_2PO_4 + 100 мМ $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ рН 7,5. gE елюють буфером 50 мМ KH_2PO_4 + 25 мМ $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ рН 7,5.

Третій етап: афінна хроматографія на іммобілізованому іоні металу

Цей хроматографічний етап має місце при зовнішній температурі на смолі Chelating Sepharose Fast Flow. Цю смолу насипають іонами металу (Ni) застосуванням розчину нікель сульфату (1%) та надлишок незв'язаних іонів (Ni), видаляють промивкою. Фракцію gE, що елювали у 50 мМ KH_2PO_4 + 25 мМ $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ рН 7,5 у гідрофобній фазі, роблять у 0,5 М NaCl та доводять до рН 7,5. Після дезінфекції, колонку урівноважують у буфері для захоплення (50 мМ KH_2PO_4 + 0,5 М NaCl рН 7,5). Розчин gE завантажують на колонку, котру тоді промивають розчином 50 мМ KH_2PO_4 + 0,5 М NaCl рН 5,6. gE тоді елюють буфером 50 мМ натрій ацетат + 0,5 М NaCl рН 5, та нейтралізують 1 М розчином Трис з рН 9,5.

Четвертий етап: діафільтрування

Заміну буферу та позбавлення від солей фракції gE, ельованої при рН 5 на попередньому етапі, проводять тангенційним ультрафільтрування. Цей етап проводять повністю при +4°C. Ультрафільтрування проводять на системі Millipore Proflux M12, з мембраною 10 кДа Pellicon2 Mini з регенованої целюлози (cat: P2C010C01) обмеженої номінальної молекулярної маси та площею поверхні 0,1 м², розташованою у міні касеті Pellicon2 (cat.XX42PMINI). Після промивання водою та дезінфекції натрій гідроксидом, систему з 15 мембраною промивають 2 л модифікованого БФФР-буферу (=8,1 мМ $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 1,47 мМ KH_2PO_4 , 137 мМ NaCl, 2,68 мМ KCl рН 7,2), а тоді урівноважують з 2 л того ж буферу до рН значення 7,2 у розчиненій речовині.

Вимір проникності мембрани контролюють. Тест цілісності на мембрані проводять піддаванням системи тиску до 1 бар перед етапом діафільтрування та у його кінці. Якщо цю мембрану застосовують двічі з інтервалом один тиждень, цілісність слід тестувати 3 рази (раз перед кожним ультрафільтруванням та раз після другого фільтрування). Мембрану вважають непошкодженою, якщо втрата тиску протягом 5 хвилин є менше 0,1 бар. Концентрацію фракції gE, ельованої при рН 5 у етапі афінності оцінюють вимірюванням оптичної густини при 280 нм. Кореляцію між поглинанням

при 280 нм та концентрацією білку gE за допомогою мікроBCA фіксують при 1 $\text{ОГ}_{280} = 1,75$ мг/мл.

Розчин, що містить gE, діафільтрують проти 10 об'ємів модифікованого БФФР-буферу (= 8,1 мМ $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 1,47 мМ KH_2PO_4 , 137 мМ NaCl, 2,68 мМ KCl рН 7,2). Тиск встановлюють так, щоб період діафільтрування був приблизно 1,5-2 години (потік проникнення приблизно 60 мл/хвилини). Залишок від діафільтрування тоді отримують та на основі базового рівня ОГ_{20} мембрану промивають модифікованим БФФР для отримання приблизної кінцевої концентрації 0,4 мг/мл.

П'ятий етап: нанофільтрування

Цей наступний етап дає можливість позбавитися від вірусів з діаметром більше 15 нм стримуванням. Етап проводять повністю при +4°C. Нанофільтрування проводять на фільтрі PLANOVA 15N (середній розмір пор 15 нм; площа поверхні фільтрування 0,12 м² (ASAHI cat: 15NZ-120)). При постійному тиску 0,45 бар, розчин gE фільтрують на мембрані та збирають з іншого боку відносно видалених вірусів.

Трубки та колонку XK50 дезінфікують протягом 2 годин розчином NaOH 0,5М. Це тоді промивають та нейтралізують модифікованим БФФР-буфером (той же буфер, що для діафільтрування) до значення рН 7,2. Після фіксування нанофільтра PLANOVA 15N під кожухом, фільтр промивають та урівноважують з модифікованим БФФР розчином.

Залишок від діафільтрування, що містить розчин gE є спершу попередньо фільтрують через 0,22 мкм (mini kleenpak OU Acropak20, залежно від об'єму, що фільтрують) перед нанофільтруванням при постійному тиску 0,45 бар на PLANOVA 15N. У кінці нанофільтрування, фільтр промивають достатнім об'ємом модифікованого БФФР для отримання кінцевої концентрації приблизно 0,3 мг/мл. До закінчення мембрану промивають 50 мл модифікованого БФФР. Розчин збирають через вихідний отвір для залишку.

Тести цілісності на мембрані PLANOVA 15N тоді проводять таким чином:

- перший тест полягає у піддаванні мембрани тиску (1,0 кг/см²) та спостереженні утворення бульбашок повітря. Цей тест виявляє будь-які великі щілини.

- другий тест: видалення частинок золота (PARTICORPLANOVA-QCVAL4) контролює структуру мембрани (гарне розподілення великих пор та капілярів).

Склад вакцини

gE-компонент вакцини містить 50 мкг gE та наповнювачі натрій хлорид, калій хлорид, монокалій фосфат, динатрій фосфат та воду для ін'єкцій, а також ад'ювант AS1. Функція неорганічних солей полягає у гарантуванні ізотонічності та фізіологічного рН.

У стерильній скляній тарі, вода для ін'єкцій, концентрований буферований фосфатом фізіологічний розчин та антиген gE були змішані у порядку для досягнення концентрації інгредієнтів:

Інгредієнти	Кількість (на дозу)
gE	50 мкг
Натрій хлорид (NaCl)	1603 мкг
Динатрій фосфат (Na ₂ HPO ₄)	288 мкг
Монокалій фосфат (KH ₂ PO ₄)	40 мкг
Калій хлорид (KCl)	40 мкг
Вода для ін'єкцій	до 0,2 мл

Розчин змішують протягом 30-40 хвилин. рН перевіряють та доводять до 7,2±0,1 HCl або NaCl та перемішують ще 10 хвилин. Кінцеву порцію зберігали у поліпропіленових флаконах при -20°C та переносили у GSK Bio для наповнення. Вакциною заповнюють стерильні силіконізовані склянки 3 мл (0,25 мл/склянку), котрі закривають сірими хлорбутиловими пробками та алюмінієвими кришечками з центральним отвором. Перевірені склянки тоді зберігають при -20°C.

Уведення вакцини

Вакцину gE-AS1 для застосування отримували змішуванням препарату рідкого антигену з рідким ад'ювантом AS1 безпосередньо перед ін'єкцією (максимум одна година перед ін'єкцією). ОКА (Varilrix™) комерційно доступний, партію отримували згідно з інструкціями виробника.

Композиції вакцини були такими:

Вакцина gE

Композиція 50 мкг антигену BBB (gE) в об'ємі 0,2 мл
AS1 в об'ємі 0,5 мл

Презентація Склянка, що містить рідкий gE

Загальний об'єм дози* 0,7 мл (після відтворення)

Вакцина Varilrix з розріджувачем

Композиція Приблизно 10^{4,0} pfu/дозу
об'єм 0/5 мл

Презентація Склянка, що містить ліофілізовану вакцину для відтворення

Загальний об'єм дози* 0,5 мл

Компонент gE AS1 застосовували внутрішньом'язовою ін'єкцією. Компонент Varilrix застосовували підшкірною ін'єкцією.

Аналіз результатів

Протокол клінічного дослідження, зареєстрований для клінічного дослідження, показані типи досліджень, що були проведені у дослідженні, а саме:

- Таблиця 1,1a Значення серопозитивності та СГТ для антитіла BBB IGG (когорта ATP стосовно імуногенності)
- Таблиця 1,1 b Значення серопозитивності та СГТ для антитіла BBB.GE (когорта ATP стосовно імуногенності)
- Таблиця 1,1c Значення серопозитивності та СГТ для антитіла IFA (когорта ATP стосовно імуногенності)
- Таблиця 1,2b Значення сероконверсії для титру антитіл gE у кожний момент часу після вакцинації (когорта ATP стосовно імуногенності)
- Таблиця 1,3a Реакція на вакцину для титру антитіл BBB у кожний момент часу після вакцинації (когорта ATP стосовно імуногенності)
- Таблиця 1,3b Реакція на вакцину для титру антитіл gE у кожний момент часу після вакцинації (когорта ATP стосовно імуногенності)
- Таблиця 1,3c Реакція на вакцину для титру антитіл IFA у кожний момент часу після вакцинації (когорта ATP стосовно імуногенності)

а Лімфопроліферація (дані виражені як індекс стимуляції [IC]): GM, разів збільшення GM та % респондерів після стимуляції лізатом BBB.

б реакція IFN гамма та/або IL2, TNF альфа, CD40L, CD4 та CD8 за ФВКЦ (внутрішньоклітинне фарбування): GM, - разів збільшення GM та % респондерів після стимуляції лізатом BBB та пептиди gE, IE62 та IE63.

Лімфопроліферація

Периферійної крові антиген-специфічні лімфоцити можна рестимулювати in vitro для проліферації, якщо інкубувати з їх відповідним антигеном. Далі, кількість антиген-специфічних лімфоцитів можна оцінити аналізом підрахунку приєднання тритійованого тимідину. У представленому дослідженні білки антигену BBB або похідного від BBB пептиду застосовуватимуть як антиген для рестимулювання BBB-специфічних лімфоцитів. Результати виражено як індекс стимуляції (IC), котрий відповідає співвідношенню між антиген-специфічною та фоною лімфопроліферацією.

Цитометрія цитокінів у потоці (CFC)

Периферійної крові антиген-специфічні CD4 та CD8 Т-клітини можна рестимулювати in vitro для експресії CD40L, IL-2, TNF альфа та IFN гамма, якщо інкубувати їх відповідним антигеном. Далі, антиген-специфічні CD4 та CD8 Т-клітини можна перерахувати цитометрією у потоці після звичайного імунофлуоресцентного мічення клітинного фенотипу, а також внутрішньоклітинного продукування цитокінів. У представленому дослідженні білки антигену BBB або пептиду, похідного від BBB, застосовуватимуть як антиген для рестимулювання BBB-специфічних Т-клітин. Результати виражено як частота цитокін-позитивних CD4 або CD8 Т-клітин у субпопуляції CD4 або CD8 Т-клітин.

Специфічне антитіло (анти-BBB та анти-gE)

Рівні антитіл проти BBB та gE вимірюють застосуванням класичних аналізів ELISA.

Результати експерименту показані у формі таблиць. Фіг.2-6 представляють результати у формі графіків для антитіл (Фіг.2-4, дивись таблиці 1,1 - c) та реакції OKI (Фіг.5 та 6 - дивись таблицю C1/тест "CD4 усі дублікати" з антигеном gE або Varilrix, середні значення).

Гуморальні імунні реакції

Таблиця 1,1a

Значення серопозитивності та СГТ для антитіл ВВВ-IGG (когорта АТР стосовно імуногенності)

				>=50 MIU/МЛ				СГТ				
				95% ДІ				95% ДІ				
Антитіл	Група	Відлік часу	N	n	%	НО	ВО	значення	НО	ВО	Мін	Макс
BBB IGG	gE/Y	ПЕРЕД	10	10	100	69,2	100	1875,9	1077,2	3266,8	455,0	4634,0
		PI(M1)	10	10	100	69,2	100	14843,	8457,7	26049,	6051,0	65242,0
		PI(M2)	10	10	100	69,	100	10697,	6768,2	16908,	3167,0	29622,0
		PII(M3)	10	10	100	69,	100	14330,	10492,	19571,	7173,0	30894,0
	gEVAR/Y	ПЕРЕД	10	10	100	69,	100	1047,4	519,3	2112,6	300,0	5754,0
		PI(M1)	10	10	100	69,	100	12859,	7063,0	23412,	3346,0	49163,0
		PI(M2)	10	10	100	69,	100	10072,	5631,4	18014,	3678,0	36289,0
		PII(M3)	10	10	100	69,2	100	15245,	9930,9	23404,	6381,0	36534,0
	VAR/E	ПЕРЕД	45	45	100	92,1	100	856,9	647,5	1134,1	100,0	5377,0
		PI(M1)	45	45	100	92,1	100	2538,8	2072,3	3110,3	288,0	8034,0
		PI(M2)	45	45	100	92,1	100	2292,2	1880,6	2793,9	374,0	7549,0
		PII(M3)	45	45	100	92,1	100	2338,3	1933,6	2827,7	523,0	16994,0
	gE/E	ПЕРЕД	45	45	100	92,1	100	940,1	744,2	1187,6	208,0	4221,0
		PI(M1)	45	45	100	92,1	100	5897,4	4594,7	7569,5	659,0	27042,0
		PI(M2)	45	45	100	92,1	100	4523,0	3570,6	5729,4	598,0	19268,0
		PII(M3)	45	45	100	92,1	100	9083,9	7437,6	11094,	2493,0	42073,0
	gEVAR/E	ПЕРЕД	44	44	100	92,	100	1165,1	954,6	1422,1	209,0	5558,0
		P1(M1)	44	44	100	92,0	100	8371,7	6637,2	10559,	2509,0	56066,0
		PI(M2)	44	44	100	92,0	100	6849,1	5422,6	8650,8	1753,0	55958,0
		PII(M3)	44	44	100	92,	100	9849,1	8201,7	11827,	3528,0	38664,0

gE/Y=gE-AS1/18-30 років

gEVAR/Y=gE-AS1+Varilrix/18-30 років

VAR/E=Varilrix/50-70 років

gE/E=gE-AS1/50-70 років

gEVAR/E=gE-AS1+Varilrix/50-70 років

СГК=середнє геометричне концентрації антитіл, розраховано на усіх особах

N=число осіб з дійсними результатами

n/%=число/процентне співвідношення осіб з концентрацією у вказаному діапазоні

95% ДІ=95% довірчий інтервал; НО=Нижче обмеження, ВО=Вище обмеження

мін/макс=мінімум/максимум

ПЕРЕД = Доза перед вакцинацією 1

PI(M1)=Доза після вакцинації 1 (Місяць 1)

PI(M2)=Доза після вакцинації 1 (Місяць 2)

PII(M3) = Доза після вакцинації 2 (Місяць 3)

Таблиця 1,1b

Значення серопозитивності та СГТ для антитіл ВВВ gE (когорта АТР стосовно імуногенності)

				>=109ELU/МЛ				СГТ				
				95% ДІ				95% ДІ				
Антитіл	Група	Відлік	N	n	%	НО	ВО	значення	НО	ВО	Мін	Макс
BBB.GE	gE/Y	ПЕРЕД	10	8	80,	44,	97,5	302,6	120,5	759,9	<109,	2169,0
		PI(M1)	10	10	100	69,	100	18365,	9610,6	35094,	5697,	106829,0
		PI(M2)	10	10	100	69,	100	11076,	7037,4	17433,	3528,	30190,0
		PII(M3)	10	10	100	69,	100	15842,	11543,	21743,	7502,	30487,0
	gEVAR/Y	ПЕРЕД	10	7	70,	34,	93,3	190,3	96,4	375,6	<109,	661,0
		P1(M1)	10	10	100	69,	100	16225,	8657,3	30410,	3613,	58950,0
		PI(M2)	10	10	100	69,	100	11554,	6312,5	21150,	3656,	47423,0
		PII(M3)	10	10	100	69,	100	18101,	11384,	28780,	7649,	44539,0

Продовження таблиці 1,1b

	VAR/E	ПЕРЕД	44	35	79,	64,	90,2	266,9	189,6	375,8	<109,	5866,0
		PI(M1)	45	45	100	92,1	100	1011,3	770,0	1328,2	177,0	6386,0
		PI(M2)	45	45	100	92,1	100	948,1	701,6	1281,2	127,0	6759,0
		PII(M3)	45	45	100	92,1	100	1146,9	841,5	1563,0	164,0	16249,0
	gE/E	ПЕРЕД	45	37	82,	67,9	92,0	231,1	178,8	298,7	<109,	899,0
		PI(M1)	45	45	100	92,1	100	6099,1	4401,9	8450,8	367,0	40101,0
		PI(M2)	45	45	100	92,1	100	4844,2	3406,5	6888,8	288,0	42488,0
		PII(M3)	45	45	100	92,1	100	14816,	12122,	18110,	3047,	58792,0
	gEVAR/E	ПЕРЕД	44	42	95,	84,	99,4	336,1	268,0	421,5	<109,	1531,0
		PI(M1)	44	44	100	92,0	100	8272,6	6071,1	11272,	363,0	54878,0
		PI(M2)	44	44	100	92,	100	7870,4	5937,0	10433,	1512,	84465,0
		PII(M3)	44	44	100	92,	100	16616,	13972,	19760,	4774,	61558,0

gE/Y=gE-AS1/18-30 років

gEVAR/Y=gE-AS1+Varilrix/18-30 років

VAR/E=Varilrix/50-70 років

gE/E=gE-AS1/50-70 років

gEVAR/E=gE-AS1+Varilrix/50-70 років

СГК=середнє геометричне концентрації антитіл, розраховано на усіх особах

N=число осіб з дійсними результатами

n/%=число/процентне співвідношення осіб з концентрацією у вказаному діапазоні

95% ДІ=95% довірчий інтервал; НО=Нижче обмеження, ВО=Вище обмеження

мін/макс=мінімум/максимум

ПЕРЕД = Доза перед вакцинацією 1

PI(M1)=Доза після вакцинації 1 (Місяць 1)

PI(M2)=Доза після вакцинації 1 (Місяць 2)

PII(M3) = Доза після вакцинації 2 (Місяць 3)

Таблиця 1,1c

Значення серопозитивності та СГТ для IFA антитіла (когорта АТР стосовно імуногенності)

				>=41/DIL				СГТ				
						95% ДІ			95% ДІ			
Антитіл	Група	Відлік	N	n	%	НО	ВО	значення	НО	ВО	Мін	Макс
IFA	gE/Y	ПЕРЕД	10	10	100	69,2	100	1351,2	691,9	2638,8	256,0	4096,0
		PI(M1)	10	10	100	69,2	100	10809,4	6040,0	19345,	4096,	65536,
		PI(M2)	10	10	100	69,2	100	12416,8	6631,6	23248,	2048,	32768,
		PII(M3)	10	10	100	69,2	100	14263,1	10423,	19516,	8192,	32768,
	gEVAR/Y	ПЕРЕД	10	10	100	69,2	100	776,0	321,6	1872,5	256,0	16384,
		PI(M1)	10	10	100	69,2	100	9410,1	5638,8	15703,	4096,	32768,
		PI(M2)	10	10	100	69,2	100	14263,1	8546,9	23802,	8192,	65536,
		PII(M3)	10	10	100	69,2	100	12416,8	8173,6	18862,	8192,	32768,
	VAR/E	ПЕРЕД	45	45	100	92,1	100	686,1	508,5	925,6	128,0	8192,0
		PI(M1)	45	45	100	92,1	100	2702,4	2115,6	3451,9	512,0	32768,
		PI(M2)	45	45	100	92,1	100	1838,7	1454,0	2325,2	256,0	16384,
		PII(M3)	45	45	100	92,1	100	2144,9	1707,4	2694,4	256,0	8192,0
	gE/E	ПЕРЕД	45	45	100	92,1	100	597,3	452,8	787,8	128,0	8192,0
		PI(M1)	45	45	100	92,1	100	6402,6	4799,2	8541,8	512,0	32768,
		PI(M2)	45	45	100	92,1	100	4356,3	3247,0	5844,7	256,0	32768,
		PII(M3)	45	45	100	92,1	100	10163,5	8426,4	12258,	1024,	32768,
	gEVAR/E	ПЕРЕД	44	44	100	92,0	100	783,4	620,8	988,7	128,0	4096,0
		PI(M1)	44	44	100	92,0	100	9004,1	6946,4	11671,	2048,	65536,
		PI(M2)	44	44	100	92,0	100	6169,4	4908,2	7754,6	2048,	32768,
		PI(M3)	44	44	100	92,0	100	11225,9	9284,5	13573,	4096,	32768,

gE/Y=gE-AS1/18-30 років

gEVAR/Y=gE-AS1+Varilrix/18-30 років

VAR/E=Varilrix/50-70 років

gE/E=gE-AS1/50-70 років

gEVAR/E=gE-AS1+Varilrix/50-70 років

СГК=середнє геометричне концентрації антитіл, розраховано на усіх особах

N=число осіб з дійсними результатами

n/%=число/процентне співвідношення осіб з концентрацією у вказаному діапазоні

95% ДІ=95% довірчий інтервал; НО=Нижче обмеження, ВО=Вище обмеження

мін/макс=мінімум/максимум

ПЕРЕД = Доза перед вакцинацією 1

PI(M1)=Доза після вакцинації 1 (Місяць 1)

PI(M2)=Доза після вакцинації 1 (Місяць 2)

PI(M3) = Доза після вакцинації 2 (Місяць 3)

Таблиця 1,2b

Значення сероконверсії для титру антитіл gE
у кожний момент часу після вакцинації (когорта АТР стосовно імуногенності)

Група	Відлік часу	N	Сероконверсія			
			n	%	95% ДІ	
					НО	ВО
gE/Y	Місяць 1	2	2	100,0	15,8	100,0
	Місяць 2	2	2	100,0	15,8	100,0
	Місяць 3	2	2	100,0	15,8	100,0
gEVAR/Y	Місяць 1	3	3	100,0	29,2	100,0
	Місяць 2	3	3	100,0	29,2	100,0
	Місяць 3	3	3	100,0	29,2	100,0
VAR/E	Місяць 1	9	9	100,0	66,4	100,0
	Місяць 2	9	9	100,0	66,4	100,0
	Місяць 3	9	9	100,0	66,4	100,0
gE/E	Місяць 1	8	8	100,0	63,1	100,0
	Місяць 2	8	8	100,0	63,1	100,0
	Місяць 3	8	8	100,0	63,1	100,0
gEVAR/E	Місяць 1	2	2	100,0	15,8	100,0
	Місяць 2	2	2	100,0	15,8	100,0
	Місяць 3	2	2	100,0	15,8	100,0

gE/Y=gE-AS1/18-30 років

gEVAR/Y=gE-AS1+Varilrix/18-30 років

VAR/E=Varilrix/50-70 років

gE/E=gE-AS1/50-70 років

gEVAR/E=gE-AS1+Varilrix/50-70 років

N=число серонегативних осіб на добу 0

n/%=число/процентне співвідношення спочатку серонегативних осіб, хто став серопозитивним у визначений момент часу після вакцинації

95% ДІ=95% довірчий інтервал;

НО=Нижче обмеження,

ВО=Вище обмеження

Таблиця 1,3a

Реакція на вакцину для титру антитіл BBB
у кожний момент часу після вакцинації (когорта АТР стосовно імуногенності)

Група	Відлік часу	N	Реакція на вакцину			
			n	%	95% ДІ	
					НО	ВО
gE/Y	Місяць 1	10	7	70,0	34,8	93,3
	Місяць 2	10	6	60,0	26,2	87,8
	Місяць 3	10	9	90,0	55,5	99,7
gEVAR/Y	Місяць 1	10	10	100,0	69,2	100,0
	Місяць 2	10	10	100,0	69,2	100,0
	Місяць 3	10	10	100,0	69,2	100,0

Продовження таблиці 1,3а

VAR/E	Місяць 1	45	11	24,4	12,9	39,5
	Місяць 2	45	10	22,2	11,2	37,1
	Місяць 3	45	11	24,4	12,9	39,5
gE/E	Місяць 1	45	29	64,4	48,8	78,1
	Місяць 2	45	24	53,3	37,9	68,3
	Місяць 3	45	39	86,7	73,2	94,9
gEVAR/E	Місяць 1	44	33	75,0	59,7	86,8
	Місяць 2	44	27	61,4	45,5	75,6
	Місяць 3	44	38	86,4	72,6	94,8

gE/Y=gE-AS1/18-30 років

gEVAR/Y=gE-AS1+Varilrix/18-30 років

VAR/E=Varilrix/50-70 років

gE/E=gE-AS1/50-70 років

gEVAR/E=gE-AS1+Varilrix/50-70 років

N=число серонегативних осіб на добу 0

n/%=число/процентне співвідношення спочатку серонегативних осіб, хто став серопозитивним у визначений момент часу після вакцинації

95% ДІ=95% довірчий інтервал;

НО=Нижче обмеження,

ВО=Вище обмеження

Таблиця 1,3b

Реакція на вакцину для титру антитіл gE
кожний момент часу після вакцинації (когорта АТР стосовно імуногенності)

Група	Відлік часу	N	Реакція на вакцину			
			n	%	95% ДІ	
					НО	ВО
gE/Y	Місяць 1	8	7	87,5	47,3	99,7
	Місяць 2	8	7	87,5	47,3	99,7
	Місяць 3	8	8	100,0	63,1	100,0
gEVAR/Y	Місяць 1	7	7	100,0	59,0	100,0
	Місяць 2	7	7	100,0	59,0	100,0
	Місяць 3	7	7	100,0	59,0	100,0
VAR/E	Місяць 1	35	10	28,6	14,6	46,3
	Місяць 2	35	10	28,6	14,6	46,3
	Місяць 3	35	12	34,3	19,1	52,2
gE/E	Місяць 1	37	35	94,6	81,8	99,3
	Місяць 2	37	33	89,2	74,6	97,0
	Місяць 3	37	37	100,0	90,5	100,0
gEVAR/E	Місяць 1	42	41	97,6	87,4	99,9
	Місяць 2	42	41	97,6	87,4	99,9
	Місяць 3	42	42	100,0	91,6	100,0

gE/Y=gE-AS1/18-30 років

gEVAR/Y=gE-AS1+Varilrix/18-30 років

VAR/E=Varilrix/50-70 років

gE/E=gE-AS1/50-70 років

gEVAR/E=gE-AS1+Varilrix/50-70 років

N=число серонегативних осіб на добу 0

n/%=число/процентне співвідношення спочатку серонегативних осіб, хто став серопозитивним у визначений момент часу після вакцинації

95% ДІ=95% довірчий інтервал;

НО=Нижче обмеження,

ВО=Вище обмеження

Таблиця 1,3с

Реакція на вакцину для титру антитіл IFA
у кожний момент часу після вакцинації (когорта АТР стосовно імуногенності)

Група	Відлік часу	N	Реакція на вакцину			
			n	%	95%Ci	
					НО	ВО
gE/Y	Місяць 1	10	8	80,0	44,4	97,5
gE/Y	Місяць 2	10	8	80,0	АПА	97,5
gE/Y	Місяць 3	10	10	100,0	69,2	100,0
gEVAR/Y	Місяць 1	10	9	90,0	55,5	99,7
gEVAR/Y	Місяць 2	10	9	90,0	55,5	99,7
gEVAR/Y	Місяць 3	10	9	90,0	55,5	99,7
VAR/E	Місяць 1	45	27	60,0	44,3	74,3
VAR/E	Місяць 2	45	19	42,2	27,7	57,8
VAR/E	Місяць 3	45	28	62,2	46,5	76,2
gE/E	Місяць 1	45	41	91,1	78,8	97,5
gE/E	Місяць 2	45	37	82,2	67,9	92,0
gE/E	Місяць 3	45	45	100,0	92,1	100,0
gEVAR/E	Місяць 1	44	41	93,2	81,3	98,6
gEVAR/E	Місяць 2	44	41	93,2	81,3	98,6
gEVAR/E	Місяць 3	44	43	97,7	88,0	99,9

gE/Y=gE-AS1/18-30 років

gEVAR/Y=gE-AS1+Varilrix/18-30 років

VAR/E=Varilrix/50-70 років

gE/E=gE-AS1/50-70 років

gEVAR/E=gE-AS1+Varilrix/50-70 років

N=число серонегативних осіб на добу 0

n/%=число/процентне співвідношення спочатку серонегативних осіб, хто став серопозитивним у визначений момент часу після вакцинації

95% ДІ=95% довірчий інтервал;

НО=Нижче обмеження,

ВО=Вище обмеження

Аналіз реакції ОКІ надано нижче

Перелік таблиць

Таблиця С,1	Фарбування внутрішньоклітинних цитокінів (ФВКЦ): Описова статистика на CD4 Т-клітинах у кожний момент часу (Тотальна вакцинована когорта)
Додаткова таблиця С,1	Фарбування внутрішньоклітинних цитокінів (ФВКЦ): Описова статистика на CD8 Т-клітинах у кожний момент часу (Тотальна вакцинована когорта)
Таблиця С,2	Фарбування внутрішньоклітинних цитокінів (ФВКЦ): Статистика висновку: Р-значення з тестів Крускала-Валліса для CD4 Т-клітин у кожний момент часу (Тотальна вакцинована когорта)
Додаткова таблиця С,2	Фарбування внутрішньоклітинних цитокінів (ФВКЦ): Статистика висновку: Р-значення з тестів Крускала-Валліса для CD8 Т-клітин у кожний момент часу (Тотальна вакцинована когорта)
Таблиця С,3	Фарбування внутрішньоклітинних цитокінів (ФВКЦ): Описова статистика на CD4 Т-клітинах при ПІСЛЯ-ПЕРЕД (Тотальна вакцинована когорта)
Додаткова таблиця С,3	Фарбування внутрішньоклітинних цитокінів (ФВКЦ): Описова статистика на CD8 Т-клітинах при ПІСЛЯ-ПЕРЕД (Тотальна вакцинована когорта)
Таблиця С,4	Фарбування внутрішньоклітинних цитокінів (ФВКЦ): Статистика висновку: Р-значення з тестів Крускала-Валліса для CD4 Т-клітин при ПІСЛЯ-ПЕРЕД (Тотальна вакцинована когорта)

Додаткова таблиця С,4

Фарбування внутрішньоклітинних цитокінів (ФВКЦ): Статистика висновку: Р - значення з тестів Крускала-Валліса для CD8 Т-клітин при ПІСЛЯ-ПЕРЕД (Тотальна вакцинована когорта)

Таблиця С,1

Фарбування внутрішньоклітинних цитокінів (ФВКЦ):
Описова статистика на CD4 Т-клітинах у кожний момент часу (Тотальна вакцинована когорта)

Тест	Антиген	Група	Відлік	N	N нед.	Середнє	СВ	Мін	Q1	Середнє	Q3	Макс
CD4-усі дублікати	Пул gE	gE/Y	Доба 0	9	1	213,44	202,59	1,00	1,00	139,00	385,00	490,00
			Місяць 1	9	1	1383,7	1629,9	256,00	342,00	807,00	1333,0	5207,00
			Місяць 2	9	1	1787,5	1818,5	497,00	677,00	919,00	1775,0	5539,00
			Місяць 3	9	1	2739,8	1856,9	581,00	1770,0	2234,0	2909,0	6963,00
		gEVAR/Y	Доба 0	10	0	253,20	246,76	1,00	1,00	246,00	391,00	783,00
			Місяць 1	10	0	1179,7	991,68	1,00	567,00	979,00	1364,0	3535,00
			Місяць 2	9	1	1546,4	886,57	116,00	846,00	1996,0	2092,0	2538,00
			Місяць 3	10	0	3298,5	1477,1	1699,0	1970,0	2944,0	4924,0	5840,00
		VAR/E	Доба 0	44	1	299,98	922,48	1,00	1,00	126,00	238,00	6152,00
			Місяць 1	43	2	458,28	1256,0	1,00	89,00	194,00	294,00	8000,00
			Місяць 2	44	1	245,09	243,71	1,00	87,50	177,00	339,00	1252,00
			Місяць 3	45	0	476,40	1149,1	1,00	1,00	151,00	365,00	6264,00
		gE/E	Доба 0	44	1	166,27	180,38	1,00	1,00	104,50	291,50	657,00
			Місяць 1	42	3	849,10	1090,9	1,00	226,00	540,00	949,00	4487,00
			Місяць 2	43	2	522,12	577,93	1,00	115,00	402,00	627,00	2372,00
			Місяць 3	43	2	3221,9	2534,7	1,00	1184,0	2323,0	4767,0	11480,0
		gEVAR/E	Доба 0	45	0	206,02	265,71	1,00	36,00	158,00	249,00	1552,00
			Місяць 1	44	1	826,70	614,40	1,00	322,50	770,00	1158,5	2927,00
			Місяць 2	45	0	509,16	411,89	1,00	166,00	447,00	737,00	1553,00
			Місяць 3	45	0	2918,0	2522,3	8,00	1081,0	1902,0	4251,0	10468,0
	Varilrix	gE/Y	Доба 0	9	1	1045,7	770,48	369,00	544,00	761,00	1067,0	2590,00
			Місяць 1	9	1	1302,6	1378,0	1,00	314,00	597,00	1877,0	4109,00
			Місяць 2	9	1	1656,0	1224,3	561,00	890,00	1238,0	2019,0	4494,00
			Місяць 3	9	1	1816,3	994,51	590,00	1241,0	1368,0	2540,0	3755,00
		gEVAR/Y	Доба 0	10	0	1188,4	580,19	412,00	783,00	1058,5	1535,0	2332,00
			Місяць 1	10	0	1090,0	1168,3	1,00	610,00	770,00	1123,0	4267,00
			Місяць 2	9	1	2659,7	1316,2	873,00	1868,0	2282,0	4171,0	4246,00
			Місяць 3	10	0	3369,7	2127,9	1147,0	1738,0	2854,5	4494,0	7745,00
		VAR/E	Доба 0	44	1	581,02	635,92	1,00	129,50	415,00	753,50	3327,00
			Місяць 1	43	2	992,35	1093,9	1,00	268,00	661,00	1447,0	5359,00
			Місяць 2	44	1	815,75	928,07	1,00	222,50	517,00	1065,0	4575,00
			Місяць 3	45	0	984,67	832,16	1,00	364,00	774,00	1278,0	3287,00
		gE/E	Доба 0	44	1	758,18	982,52	1,00	81,50	395,00	929,50	4479,00
			Місяць 1	42	3	1216,6	1674,0	1,00	307,00	591,00	1410,0	7779,00
			Місяць 2	43	2	869,35	1017,9	1,00	217,00	543,00	1072,0	4556,00
			Місяць 3	43	2	2192,4	1977,1	56,00	840,00	1862,0	2557,0	9167,00
		gEVAR/E	Доба 0	45	0	510,73	512,13	1,00	219,00	376,00	675,00	2218,00
			Місяць 1	44	1	1179,5	1005,4	1,00	434,50	982,00	1529,0	4478,00
			Місяць 2	45	0	961,78	915,99	1,00	292,00	704,00	1078,0	3975,00
			Місяць 3	45	0	2484,4	1713,4	109,00	1270,0	2008,0	3429,0	6585,00

Продовження таблиці С,1

CD4- CD40L	Пул gE	gE/Y	Доба 0	9	1	204,67	193,66	1,00	1,00	139,00	356,00	490,00
			Місяць 1	9	1	1347,3	1570,6	244,00	400,00	768,00	1273,0	5021,00
			Місяць 2	9	1	1724,4	1737,5	466,00	660,00	869,00	1859,0	5252,00
			Місяць 3	9	1	2567,8	1723,1	514,00	1744,0	1905,0	2813,0	6414,00
		gEVAR/Y	Доба 0	10	0	253,80	240,23	1,00	41,00	265,50	361,00	752,00
			Місяць 1	10	0	1122,3	999,38	1,00	480,00	948,00	1266,0	3534,00
			Місяць 2	9	1	1520,3	896,50	116,00	732,00	2045,0	2058,0	2633,00
			Місяць 3	10	0	3169,3	1452,2	1555,0	1857,0	2910,5	4539,0	5840,00
		VAR/E	Доба 0	44	1	292,50	872,61	1,00	1,00	119,50	238,50	5812,00
			Місяць 1	43	2	444,93	1175,2	1,00	70,00	214,00	316,00	7453,00
			Місяць 2	44	1	242,66	242,66	1,00	95,00	178,00	333,00	1252,00
			Місяць 3	45	0	455,67	1124,3	1,00	18,00	154,00	365,00	6072,00
		gE/E	Доба 0	44	1	158,55	173,14	1,00	5,50	98,50	290,50	564,00
			Місяць 1	42	3	840,79	1061,4	1,00	237,00	530,00	910,00	4428,00
			Місяць 2	43	2	529,58	558,23	1,00	147,00	365,00	645,00	2251,00
			Місяць 3	43	2	3133,6	2453,6	1,00	11720	22940	4703,0	10561,0
		gEVAR/E	Доба 0	45	0	206,16	257,80	1,00	35,00	167,00	278,00	1525,00
			Місяць 1	44	1	814,57	606,93	1,00	314,00	773,00	1153,0	2762,00
			Місяць 2	45	0	515,11	400,69	1,00	204,00	459,00	737,00	1523,00
			Місяць 3	45	0	2898,4	2512,5	97,00	1073,0	1915,0	4200,0	10418,0
	Varilrix	gE/Y	Доба 0	9	1	1027,7	746,06	373,00	544,00	761,00	1033,0	2507,00
			Місяць 1	9	1	1264,1	1345,9	1,00	277,00	554,00	1854,0	3992,00
			Місяць 2	9	1	1609,6	1112,3	561,00	978,00	1238,0	1992,0	4094,00
			Місяць 3	9	1	1750,6	987,16	573,00	1039,0	1329,0	2556,0	3598,00
		gEVAR/Y	Доба 0	10	0	1174,6	581,33	379,00	747,00	1061,5	1535,0	2327,00
			Місяць 1	10	0	1051,7	1159,0	1,00	610,00	706,50	1019,0	4211,00
			Місяць 2	9	1	2623,5	1344,1	873,00	1726,0	2281,0	4168,0	4273,00
			Місяць 3	10	0	3229,2	2099,6	1089,0	1624,0	2797,0	4400,0	7592,00
		VAR/E	Доба 0	44	1	574,57	617,51	1,00	129,50	410,00	785,50	3268,00
			Місяць 1	43	2	976,98	1068,4	1,00	282,00	661,00	1386,0	5305,00
			Місяць 2	44	1	801,14	922,73	1,00	230,50	519,50	1044,0	4601,00
			Місяць 3	45	0	965,73	817,64	1,00	409,00	733,00	1255,0	3264,00
		gE/E	Доба 0	44	1	742,41	978,83	1,00	85,00	367,50	906,00	4506,00
			Місяць 1	42	3	1184,3	1577,0	1,00	307,00	608,00	1410,0	7748,00
			Місяць 2	43	2	868,70	1000,5	2,00	195,00	521,00	1020,0	4435,00
			Місяць 3	43	2	2143,8	1953,9	64,00	840,00	1849,0	2508,0	9008,00
		gEVAR/E	Доба 0	45	0	506,91	508,06	1,00	177,00	367,00	586,00	2191,00
			Місяць 1	44	1	1172,1	1005,5	19,00	452,00	949,50	1507,5	4478,00
			Місяць 2	45	0	963,98	907,43	7,00	325,00	680,00	1091,0	3975,00
			Місяць 3	45	0	2438,4	1675,6	73,00	1239,0	2008,0	3372,0	6538,00
CD4-IFN γ	Пул gE	gE/Y	Доба 0	9	1	111,00	101,80	1,00	1,00	104,00	154,00	295,00
			Місяць 1	9	1	966,89	1288,8	1,00	212,00	499,00	824,00	3972,00
			Місяць 2	9	1	1263,6	1422,7	193,00	498,00	665,00	1298,0	4705,00
			Місяць 3	9	1	1952,4	1798,7	358,00	1189,0	1302,0	2103,0	6292,00
		gEVAR/Y	Доба 0	10	0	177,30	118,58	24,00	112,00	138,00	242,00	437,00
			Місяць 1	10	0	823,50	948,60	1,00	272,00	591,00	851,00	3334,00
			Місяць 2	9	1	1087,2	751,60	39,00	503,00	1290,0	1626,0	2226,00
			Місяць 3	10	0	2285,6	1272,7	1146,0	1243,0	1967,0	2691,0	5437,00
		VAR/E	Доба 0	44	1	174,95	478,34	1,00	29,50	54,50	154,00	3179,00
			Місяць 1	43	2	290,14	764,08	1,00	47,00	92,00	220,00	4988,00
			Місяць 2	44	1	172,70	201,53	1,00	40,50	117,00	216,00	1105,00
			Місяць 3	45	0	279,49	586,44	1,00	1,00	100,00	193,00	3226,00
		gE/E	Доба 0	44	1	128,91	150,94	1,00	10,50	75,50	197,00	586,00
			Місяць 1	42	3	513,38	768,05	1,00	55,00	250,00	520,00	3471,00
			Місяць 2	43	2	293,86	414,90	1,00	48,00	144,00	333,00	1894,00
			Місяць 3	43	2	1672,3	1602,2	1,00	596,00	1307,0	2104,0	6309,00

Продовження таблиці С,1

CD4-IL2	Varilrix	gEVAR/E	Доба 0	45	0	123,78	173,17	1,00	36,00	76,00	159,00	1078,00
			Місяць 1	44	1	474,86	405,90	1,00	161,00	326,00	746,50	1536,00
			Місяць 2	45	0	295,87	316,87	1,00	68,00	190,00	425,00	1132,00
			Місяць 3	45	0	1516,1	1303,2	67,00	620,00	1024,0	2188,0	5829,00
		gE/Y	Доба 0	9	1	855,44	722,82	310,00	391,00	577,00	839,00	2466,00
			Місяць 1	9	1	1051,8	1228,0	1,00	247,00	384,00	1462,0	3637,00
			Місяць 2	9	1	1283,6	1065,1	410,00	475,00	966,00	1482,0	3808,00
			Місяць 3	9	1	1362,4	910,53	448,00	833,00	1045,0	1873,0	3297,00
		gEVAR/Y	Доба 0	10	0	946,70	536,60	438,00	548,00	822,50	1097,0	2162,00
			Місяць 1	10	0	921,30	1143,9	1,00	365,00	586,00	1047,0	4042,00
			Місяць 2	9	1	2176,5	1249,7	838,00	1181,0	1711,0	3439,0	3885,00
			Місяць 3	10	0	2715,6	1892,4	716,00	1327,0	2380,5	3836,0	6992,00
		VAR/E	Доба 0	44	1	481,73	550,51	1,00	95,50	367,50	600,00	2960,00
			Місяць 1	43	2	827,30	941,73	1,00	253,00	529,00	1287,0	4765,00
			Місяць 2	44	1	641,86	757,75	3,00	160,00	444,50	797,50	3922,00
			Місяць 3	45	0	772,67	690,72	1,00	244,00	580,00	1003,0	2797,00
		gE/E	Доба 0	44	1	629,98	847,28	1,00	72,50	228,00	819,00	3920,00
			Місяць 1	42	3	972,52	1380,4	1,00	186,00	419,00	1154,0	6695,00
			Місяць 2	43	2	673,05	857,44	1,00	137,00	371,00	730,00	4126,00
			Місяць 3	43	2	1581,9	1625,9	58,00	618,00	1381,0	1735,0	7796,00
		gEVAR/E	Доба 0	45	0	386,82	395,99	1,00	92,00	263,00	433,00	157900
			Місяць 1	44	1	937,20	879,65	1,00	338,50	656,50	1132,5	3637,00
			Місяць 2	45	0	786,73	775,90	1,00	343,00	566,00	901,00	3205,00
			Місяць 3	45	0	1769,7	1236,3	1,00	884,00	1439,0	2289,0	4992,00
	Пул gE	gE/Y	Доба 0	9	1	166,44	178,37	1,00	1,00	66,00	337,00	420,00
			Місяць 1	9	1	1259,4	1464,9	240,00	371,00	768,00	1119,0	4701,00
			Місяць 2	9	1	1662,1	1698,7	402,00	593,00	892,00	1721,0	5076,00
			Місяць 3	9	1	2317,6	1497,6	410,00	1423,0	2011,0	2595,0	5534,00
		gEVAR/Y	Доба 0	10	0	237,20	233,77	1,00	50,00	231,00	349,00	751,00
			Місяць 1	10	0	987,90	796,31	1,00	509,00	751,50	1361,0	2799,00
			Місяць 2	9	1	1404,6	723,26	270,00	802,00	1905,0	1975,0	2029,00
			Місяць 3	10	0	2747,8	1210,1	1436,0	1563,0	2367,5	4296,0	4451,00
		VAR/E	Доба 0	44	1	269,98	833,31	1,00	33,00	119,00	212,00	5582,00
			Місяць 1	43	2	388,26	995,89	1,00	58,00	164,00	293,00	6248,00
			Місяць 2	44	1	211,18	231,64	1,00	53,50	158,00	286,50	1182,00
			Місяць 3	45	0	397,51	916,41	1,00	2,00	146,00	329,00	4728,00
		gE/E	Доба 0	44	1	149,86	153,06	1,00	1,00	95,50	252,00	550,00
			Місяць 1	42	3	761,98	992,38	5,00	157,00	451,50	800,00	4039,00
			Місяць 2	43	2	467,58	523,51	1,00	103,00	329,00	541,00	2094,00
			Місяць 3	43	2	2809,0	2307,3	1,00	1037,0	2177,0	4347,0	10316,0
		gEVAR/E	Доба 0	45	0	165,16	246,51	1,00	35,00	116,00	203,00	1551,00
			Місяць 1	44	1	712,59	540,93	1,00	223,00	728,50	1048,0	2381,00
			Місяць 2	45	0	465,58	354,74	1,00	184,00	385,00	667,00	1239,00
			Місяць 3	45	0	2550,2	2304,3	1,00	945,00	1713,0	3910,0	9561,00
	Varilrix	gE/Y	Доба 0	9	1	941,44	645,88	446,00	492,00	617,00	967,00	2217,00
			Місяць 1	9	1	1092,2	1164,6	1,00	249,00	469,00	1576,0	3480,00
			Місяць 2	9	1	1482,0	1067,2	393,00	906,00	1148,0	1715,0	3938,00
			Місяць 3	9	1	1551,2	851,75	484,00	869,00	1275,0	2083,0	3112,00
		gEVAR/Y	Доба 0	10	0	1074,7	505,73	414,00	748,00	988,00	1265,0	2094,00
			Місяць 1	10	0	903,00	887,48	1,00	486,00	650,50	880,00	3256,00
			Місяць 2	9	1	2403,3	1122,0	989,00	1679,0	2086,0	3309,0	4127,00
			Місяць 3	10	0	2791,9	1716,4	1043,0	1472,0	2186,5	3978,0	6004,00
		VAR/E	Доба 0	44	1	536,80	592,24	1,00	135,50	403,50	710,00	3190,00
			Місяць 1	43	2	866,63	984,53	1,00	220,00	608,00	1154,0	4813,00
			Місяць 2	44	1	711,09	830,59	1,00	204,50	452,50	907,50	4261,00
			Місяць 3	45	0	828,56	733,60	1,00	331,00	632,00	1076,0	2948,00

Продовження таблиці С, 1

		gE/E	Доба 0	44	1	701,02	866,81	1,00	97,50	280,00	885,50	3493,00
			Місяць 1	42	3	1076,5	1440,9	1,00	233,00	548,00	1316,0	6726,00
			Місяць 2	43	2	785,88	884,51	1,00	167,00	515,00	971,00	3707,00
			Місяць 3	43	2	1866,3	1721,0	1,00	670,00	1569,0	2295,0	7835,00
		gEVAR/E	Доба 0	45	0	465,67	489,70	1,00	142,00	334,00	557,00	2107,00
			Місяць 1	44	1	1056,5	942,76	18,00	441,50	802,00	1408,5	4071,00
			Місяць 2	45	0	885,89	853,16	1,00	328,00	528,00	1013,0	3815,00
			Місяць 3	45	0	2114,2	1524,7	72,00	993,00	1660,0	3199,0	5671,00
CD4- TNF α	Пул gE	gE/Y	Доба 0	9	1	99,33	94,45	1,00	32,00	68,00	189,00	245,00
			Місяць 1	9	1	659,56	926,82	114,00	155,00	201,00	757,00	296000
			Місяць 2	9	1	891,11	1360,2	71,00	261,00	347,00	868,00	4435,00
			Місяць 3	9	1	1423,3	1570,8	238,00	494,00	914,00	1350,0	5269,00
		gEVAR/Y	Доба 0	10	0	117,00	157,25	1,00	1,00	28,00	265,00	380,00
			Місяць 1	10	0	649,30	523,37	34,00	352,00	551,00	805,00	1952,00
			Місяць 2	9	1	804,67	520,96	39,00	504,00	717,00	1191,0	1578,00
			Місяць 3	10	0	1770,0	890,04	470,00	1223,0	1865,0	2258,0	3054,00
		VAR/E	Доба 0	44	1	211,11	697,05	1,00	1,00	73,00	158,00	4652,00
			Місяць 1	43	2	271,98	755,07	1,00	43,00	109,00	217,00	4812,00
			Місяць 2	44	1	149,80	172,34	1,00	38,50	109,00	233,00	1007,00
			Місяць 3	45	0	291,98	713,57	1,00	1,00	108,00	198,00	4213,00
		qE/E	Доба 0	44	1	125,23	143,92	1,00	1,00	54,00	213,00	531,00
			Місяць 1	42	3	444,05	585,76	1,00	64,00	283,50	47300	2574,00
			Місяць 2	43	2	319,30	371,77	100	103,00	225,00	425,00	1808,00
			Місяць 3	43	2	1902,5	1602,6	100	779,00	1414,0	2860,0	7655,00
		gEVAR/E	Доба 0	45	0	153,76	193,78	1,00	33,00	129,00	190,00	1025,00
			Місяць 1	44	1	432,39	326,71	1,00	135,50	410,50	694,50	1479,00
			Місяць 2	45	0	318,69	273,85	1,00	96,00	265,00	438,00	1097,00
			Місяць 3	45	0	1662,4	1570,0	1,00	671,00	1091,0	2194,0	6609,00
	Varilrix	gE/Y	Доба 0	9	1	754,44	694,51	260,00	286,00	315,00	902,00	2217,00
			Місяць 1	9	1	812,11	925,84	1,00	131,00	370,00	1275,0	2851,00
			Місяць 2	9	1	1204,5	980,05	420,00	690,00	738,00	1436,0	3581,00
			Місяць 3	9	1	1129,3	872,35	286,00	592,00	719,00	1539,0	2972,00
		gEVAR/Y	Доба 0	10	0	816,50	449,18	239,00	597,00	733,00	1024,0	1577,00
			Місяць 1	10	0	660,20	520,39	217,00	342,00	482,50	895,00	1965,00
			Місяць 2	9	1	1789,6	952,77	418,00	1084,0	1396,0	2627,0	3273,00
			Місяць 3	10	0	2016,5	1220,4	437,00	1321,0	1774,0	3179,0	4156,00
		VAR/E	Доба 0	44	1	467,02	590,33	1,00	86,50	303,00	607,50	3075,00
			Місяць 1	43	2	751,72	934,46	1,00	223,00	405,00	1079,0	4794,00
			Місяць 2	44	1	638,30	813,04	1,00	215,50	340,00	812,00	3974,00
			Місяць 3	45	0	711,04	662,11	1,00	268,00	535,00	865,00	2893,00
		gE/E	Доба 0	44	1	623,09	800,32	1,00	96,50	257,50	833,50	3426,00
			Місяць 1	42	3	862,48	1203,3	1,00	197,00	389,00	1091,0	5641,00
			Місяць 2	43	2	664,63	820,99	22,00	142,00	334,00	845,00	3582,00
			Місяць 3	43	2	1508,6	1419,8	1,00	537,00	1353,0	1836,0	6451,00
		gEVAR/E	Доба 0	45	0	405,42	379,35	1,00	168,00	260,00	558,00	1616,00
			Місяць 1	44	1	814,70	780,82	1,00	274,50	574,50	989,00	3311,00
			Місяць 2	45	0	699,20	628,49	1,00	232,00	549,00	893,00	2501,00
			Місяць 3	45	0	1634,8	1160,3	73,00	854,00	1450,0	2097,0	4405,00

gE/Y=gE-AS1/18-30 років

gEVAR/Y=gE-AS1+Varilrix/18-30 років

VAR/E=Varilrix/50-70 років

gE/E=gE-AS1/50-70 років

5 gEVAR/E=gE-AS1+Varilrix/50-70 років

N=число осіб з дійсними результатами

N нед.=число осіб з недостатніми результатами

CB=Стандартне відхилення

Мін, Макс = Мінімум, Максимум Q1.Q3 = Перший, Третій кватиль

Фарбування внутрішньоклітинних цитокінів (ФВКЦ):
Описова статистика на CD8 Т-клітинах у кожний момент часу (Тотальна вакцинована когорта)

Тест	Антиген	Група	Відлік	N	N нед	Середнє	СВ	Мін	Q1	Середнє	Q3	Макс
CD8-усі дублікати	Пул gE	gE/Y	Доба 0	9	1	37,78	48,76	1,00	1,00	1,00	68,00	137,00
			Місяць 1	9	1	61,78	111,15	1,00	1,00	1,00	68,00	345,00
			Місяць 2	9	1	587,67	1585,6	1,00	1,00	1,00	137,00	4811,0
			Місяць 3	9	1	38,67	50,04	1,00	1,00	1,00	67,00	141,00
		gEVAR/Y	Доба 0	10	0	151,00	246,45	1,00	1,00	35,00	206,00	742,00
			Місяць 1	10	0	34,30	65,70	1,00	1,00	1,00	64,00	205,00
			Місяць 2	9	1	39,00	114,00	1,00	1,00	1,00	1,00	343,00
			Місяць 3	10	0	177,80	313,49	1,00	1,00	36,00	272,00	1013,0
		VAR/E	Доба 0	44	1	40,32	79,95	1,00	1,00	1,00	68,00	348,00
			Місяць 1	43	2	33,16	59,81	1,00	1,00	1,00	72,00	216,00
			Місяць 2	43	2	41,14	75,20	1,00	1,00	1,00	70,00	284,00
			Місяць 3	45	0	29,20	62,99	1,00	1,00	1,00	1,00	286,00
		gE/E	Доба 0	44	1	23,64	50,66	1,00	1,00	1,00	1,00	221,00
			Місяць 1	42	3	35,17	82,74	1,00	1,00	1,00	28,00	422,00
			Місяць 2	43	2	45,02	72,29	1,00	1,00	1,00	73,00	368,00
			Місяць 3	43	2	34,74	85,80	1,00	1,00	1,00	1,00	461,00
		gEVAR/E	Доба 0	43	2	15,58	39,75	1,00	1,00	1,00	1,00	220,00
			Місяць 1	44	1	40,25	63,63	1,00	1,00	1,00	70,50	296,00
			Місяць 2	45	0	30,38	55,59	1,00	1,00	1,00	68,00	267,00
			Місяць 3	45	0	77,04	205,13	1,00	1,00	1,00	71,00	1135,0
	Varilrix	gE/Y	Доба 0	9	1	506,11	1386,2	1,00	1,00	2,00	69,00	4198,0
			Місяць 1	9	1	594,89	1659,2	1,00	1,00	1,00	120,00	5015,0
			Місяць 2	9	1	990,22	2761,1	1,00	1,00	68,00	136,00	8351,0
			Місяць 3	9	1	419,33	1152,8	1,00	1,00	1,00	71,00	3491,0
		gEVAR/Y	Доба 0	10	0	42,30	68,03	1,00	1,00	1,00	67,00	214,00
			Місяць 1	10	0	21,50	45,55	1,00	1,00	1,00	1,00	134,00
			Місяць 2	9	1	77,33	105,58	1,00	1,00	1,00	142,00	274,00
			Місяць 3	10	0	98,40	149,12	1,00	1,00	37,00	141,00	481,00
		VAR/E	Доба 0	44	1	228,18	753,26	1,00	1,00	1,00	138,00	4822,0
			Місяць 1	43	2	205,77	502,36	1,00	1,00	70,00	149,00	3021,0
			Місяць 2	44	1	191,41	509,66	1,00	100	34,00	136,00	3158,0
			Місяць 3	45	0	356,69	1417,7	1,00	1,00	70,00	170,00	9496,0
		gE/E	Доба 0	44	1	244,86	491,44	1,00	1,00	71,50	224,50	2300,0
			Місяць 1	42	3	279,14	611,61	1,00	1,00	68,00	225,00	2909,0
			Місяць 2	43	2	236,79	551,54	1,00	1,00	66,00	225,00	2663,0
			Місяць 3	43	2	245,67	489,68	1,00	1,00	71,00	201,00	2491,0
		gEVAR/E	Доба 0	43	2	159,93	381,14	1,00	1,00	1,00	130,00	2072,0
			Місяць 1	44	1	188,82	311,58	1,00	1,00	69,50	217,00	1398,00
			Місяць 2	45	0	223,47	517,02	1,00	1,00	1,00	212,00	2491,0
			Місяць 3	45	0	304,16	520,03	1,00	1,00	143,00	290,00	2487,0
CD8- CD40L	Пул gE	gE/Y	Доба 0	9	1	30,11	34,57	1,00	1,00	1,00	68,00	68,00
			Місяць 1	9	1	54,22	112,89	1,00	1,00	1,00	67,00	345,00
			Місяць 2	9	1	565,11	1593,6	1,00	1,00	1,00	68,00	4811,0
			Місяць 3	9	1	16,22	30,21	1,00	1,00	1,00	1,00	70,00
		gEVAR/Y	Доба 0	10	0	130,10	235,43	1,00	1,00	1,00	206,00	674,00
			Місяць 1	10	0	34,30	55,70	1,00	1,00	1,00	64,00	205,00
			Місяць 2	9	1	31,33	91,00	1,00	1,00	1,00	1,00	274,00
			Місяць 3	10	0	164,20	315,17	1,00	1,00	2,00	204,00	1013,0
		VAR/E	Доба 0	44	1	13,66	31,15	1,00	1,00	1,00	1,00	142,00
			Місяць 1	43	2	9,65	29,29	1,00	1,00	1,00	1,00	153,00
			Місяць 2	43	2	5,19	19,42	1,00	1,00	1,00	1,00	105,00
			Місяць 3	45	0	12,62	31,58	1,00	1,00	1,00	1,00	142,00

Продовження додаткової таблиці С,1

		gE/E	Доба 0	44	1	12,32	26,28	1,00	1,00	1,00	1,00	76,00
			Місяць 1	42	3	1431	27,82	1,00	1,00	1,00	1,00	78,00
			Місяць 2	43	2	17,26	33,86	1,00	1,00	1,00	1,00	146,00
			Місяць 3	43	2	14,16	32,29	1,00	1,00	1,00	1,00	150,00
		gEVAR/E	Доба 0	43	2	7,16	19,48	1,00	1,00	1,00	1,00	71,00
			Місяць 1	44	1	18,95	46,55	1,00	1,00	1,00	1,00	221,00
			Місяць 2	45	0	2271	43,70	1,00	1,00	1,00	1,00	200,00
			Місяць 3	45	0	45,80	146,31	1,00	1,00	1,00	1,00	780,00
		gE/Y	Доба 0	9	1	260,56	651,12	1,00	1,00	68,00	69,00	1992,0
			Місяць 1	9	1	235,78	609,46	1,00	1,00	1,00	120,00	1854,0
			Місяць 2	9	1	291,22	741,43	1,00	1,00	68,00	71,00	2264,0
			Місяць 3	9	1	240,78	644,21	1,00	1,00	1,00	70,00	1954,0
		gEVAR/Y	Доба 0	10	0	21,00	32,21	1,00	1,00	1,00	67,00	69,00
			Місяць 1	10	0	1,00	0 00	1,00	100	1,00	1,00	1,00
			Місяць 2	9	1	24,00	49,34	1,00	1,00	1,00	1,00	142,00
			Місяць 3	10	0	62,60	153,10	1,00	1,00	1,00	1,00	481,00
	Varilrix	VAR/E	Доба 0	44	1	15,89	33,39	1,00	1,00	1,00	1,00	152,00
			Місяць 1	43	2	31,95	58,90	1,00	1,00	1,00	68,00	261,00
			Місяць 2	44	1	17,93	45,21	1,00	1,00	1,00	1,00	156,00
			Місяць 3	45	0	17,84	39,12	1,00	1,00	1,00	1,00	152,00
		gE/E	Доба 0	44	1	23,45	53,70	1,00	1,00	1,00	1,50	227,00
			Місяць 1	42	3	25,02	65,40	1,00	1,00	1,00	1,00	363,00
			Місяць 2	43	2	11,16	30,54	1,00	1,00	1,00	1,00	154,00
			Місяць 3	43	2	20,49	44,84	1,00	1,00	1,00	1,00	218,00
		gEVAR/E	Доба 0	43	2	25,58	48,47	1,00	1,00	1,00	1,00	147,00
			Місяць 1	44	1	27,93	55,29	1,00	1,00	1,00	68,00	304,00
			Місяць 2	45	0	12,18	38,15	1,00	1,00	1,00	1,00	225,00
			Місяць 3	45	0	19,80	43,49	1,00	1,00	1,00	1,00	209,00
CD8-IFN γ	Пул gE	gE/Y	Доба 0	9	1	15,22	28,26	1,00	1,00	1,00	1,00	68,00
			Місяць 1	10	1	38,44	35,55	1,00	1,00	67,00	68,00	72,00
			Місяць 2	9	1	215,78	472,21	1,00	1,00	68,00	135,0	1464,0
			Місяць 3	9	1	31,11	50,03	1,00	1,00	1,00	66,00	141,00
		gEVAR/Y	Доба 0	10	0	89,40	110,49	1,00	1,00	68,00	143,0	336,00
			Місяць 1	10	0	13,90	27,20	1,00	1,00	1,00	1,00	67,00
			Місяць 2	9	1	31,11	68,87	1,00	1,00	1,00	1,00	205,00
			Місяць 3	10	0	62,40	66,91	1,00	1,00	68,00	76,00	202,00
		VAR/E	Доба 0	44	1	30,77	74,58	1,00	1,00	1,00	1,00	348,00
			Місяць 1	43	2	21,30	50,45	1,00	1,00	1,00	1,00	216,00
			Місяць 2	43	2	38,81	69,55	1,00	1,00	1,00	70,00	284,00
			Місяць 3	45	0	15,13	38,77	1,00	1,00	1,00	1,00	146,00
		gE/E	Доба 0	44	1	12,91	28,23	1,00	1,00	1,00	1,00	110,00
			Місяць 1	42	3	30,40	71,67	1,00	1,00	1,00	1,00	351,00
			Місяць 2	43	2	36,77	73,76	1,00	1,00	1,00	66,00	368,00
			Місяць 3	43	2	31,33	85,07	1,00	1,00	1,00	1,00	461,00
		gEVAR/E	Доба 0	43	2	12,63	38,39	1,00	1,00	1,00	1,00	220,00
			Місяць 1	44	1	25,36	49,38	1,00	1,00	1,00	35,00	230,00
			Місяць 2	45	0	11,67	25,17	1,00	1,00	1,00	1,00	75,00
			Місяць 3	45	0	58,51	147,37	1,00	1,00	1,00	70,00	851,00
	Varilrix	gE/Y	Доба 0	9	1	475,11	1319,1	1,00	1,00	1,00	1,00	3984,0
			Місяць 1	9	1	561,78	1644,4	1,00	1,00	1,00	1,00	4946,0
			Місяць 2	9	1	935,22	2701,8	1,00	1,00	1,00	70,00	8139,0
			Місяць 3	9	1	403,89	1183,3	1,00	1,00	1,00	1,00	3559,0
		gEVAR/Y	Доба 0	10	0	49,30	87,98	1,00	1,00	1,00	68,00	283,00
			Місяць 1	10	0	28,60	58,23	1,00	1,00	1,00	1,00	144,00
			Місяць 2	9	1	61,44	86,91	1,00	1,00	1,00	68,00	208,00
			Місяць 3	10	0	78,20	100,95	1,00	1,00	34,50	147,0	274,00

Продовження додаткової таблиці С,1

		VAR/E	Доба 0	44	1	223,32	719,34	1,00	1,00	1,00	134,0	4534,0
			Місяць 1	43	2	208,47	507,58	1,00	1,00	70,00	213,0	3021,0
			Місяць 2	44	1	185,43	499,14	1,00	1,00	1,50	145,5	3085,0
			Місяць 3	45	0	342,33	1408,2	1,00	1,00	31,00	147,0	9423,0
		gE/E	Доба 0	44	1	227,52	482,15	1,00	1,00	1,00	204,5	2216,0
			Місяць 1	42	3	273,88	613,11	1,00	1,00	66,00	225,0	2909,0
			Місяць 2	43	2	228,79	542,44	1,00	1,00	70,00	206,0	2591,0
			Місяць 3	43	2	235,33	490,73	1,00	1,00	69,00	189,0	2491,0
		gEVAR/E	Доба 0	43	2	156,53	390,28	1,00	1,00	1,00	76,00	2000,0
			Місяць 1	44	1	177,48	309,13	1,00	1,00	67,00	217,0	1398,0
			Місяць 2	45	0	220,84	518,38	1,00	1,00	1,00	147,0	2491,0
			Місяць 3	45	0	291,38	515,67	1,00	1,00	92,00	290,0	2418,0
CD8-IL2	Пул gE	gE/Y	Доба 0	9	1	22,67	32,55	1,00	1,00	1,00	62,00	68,00
			Місяць 1	9	1	61,78	111,15	1,00	1,00	1,00	68,00	345,00
			Місяць 2	9	1	557,67	1595,6	1,00	1,00	1,00	68,00	4811,0
			Місяць 3	9	1	31,33	50,21	1,00	1,00	1,00	66,00	141,00
		gEVAR/Y	Доба 0	10	0	136,90	232,25	1,00	1,00	1,00	206,0	674,00
			Місяць 1	10	0	34,30	65,70	1,00	1,00	1,00	64,00	205,00
			Місяць 2	9	1	39,00	114,00	1,00	1,00	1,00	1,00	343,00
			Місяць 3	10	0	170,70	315,26	1,00	1,00	35,50	272,0	1013,0
		VAR/E	Доба 0	44	1	20,30	46,60	1,00	1,00	1,00	1,00	223,00
			Місяць 1	43	2	13,14	36,17	1,00	1,00	1,00	1,00	153,00
			Місяць 2	43	2	16,26	43,32	1,00	1,00	1,00	1,00	212,00
			Місяць 3	45	0	17,49	38,46	1,00	1,00	1,00	1,00	152,00
		gE/E	Доба 0	44	1	16,55	43,92	1,00	1,00	1,00	1,00	212,00
			Місяць 1	42	3	19,29	36,16	1,00	1,00	1,00	1,00	140,00
			Місяць 2	43	2	28,53	54,26	1,00	1,00	1,00	66,00	221,00
			Місяць 3	43	2	16,28	44,66	1,00	1,00	1,00	1,00	229,00
		gEVAR/E	Доба 0	43	2	7,21	19,47	1,00	1,00	1,00	1,00	71,00
			Місяць 1	44	1	25,84	51,64	1,00	1,00	1,00	6,50	221,00
			Місяць 2	45	0	24,18	44,41	1,00	1,00	1,00	3,00	149,00
			Місяць 3	45	0	45,76	148,50	1,00	1,00	1,00	1,00	851,00
	Varilrix	gE/Y	Доба 0	9	1	102,78	207,48	1,00	1,00	1,00	69,00	640,00
			Місяць 1	9	1	151,78	359,31	1,00	1,00	1,00	120,00	1098,0
			Місяць 2	9	1	227,78	503,55	1,00	1,00	68,00	136,00	1556,0
			Місяць 3	9	1	93,56	181,12	1,00	1,00	1,00	71,00	559,00
		gEVAR/Y	Доба 0	10	0	14,40	28,25	1,00	1,00	1,00	1,00	69,00
			Місяць 1	10	0	7,60	20,87	1,00	1,00	1,00	1,00	67,00
			Місяць 2	9	1	39,11	60,89	1,00	1,00	1,00	67,00	142,00
			Місяць 3	10	0	62,60	153,10	1,00	1,00	1,00	1,00	481,00
		VAR/E	Доба 0	44	1	99,27	241,07	1,00	1,00	1,00	73,00	1223,0
			Місяць 1	43	2	78,49	122,70	1,00	1,00	66,00	109,00	575,00
			Місяць 2	44	1	97,00	226,12	1,00	1,00	1,00	75,50	1028,0
			Місяць 3	45	0	144,38	452,96	1,00	1,00	1,00	137,00	2994,0
		gE/E	Доба 0	44	1	140,34	240,41	1,00	1,00	33,50	153,00	1271,0
			Місяць 1	42	3	124,21	246,93	1,00	1,00	1,00	145,00	1017,0
			Місяць 2	43	2	99,79	166,75	1,00	1,00	1,00	144,00	863,00
			Місяць 3	43	2	148,19	264,30	1,00	1,00	14,00	145,00	1173,0
		gEVAR/E	Доба 0	43	2	68,81	116,27	1,00	1,00	1,00	77,00	573,00
			Місяць 1	44	1	87,89	122,66	1,00	1,00	68,00	141,00	521,00
			Місяць 2	45	0	113,91	231,46	1,00	1,00	1,00	138,00	1127,0
			Місяць 3	45	0	163,44	232,53	1,00	1,00	71,00	215,00	967,00

Продовження додаткової таблиці С, 1

CD8-TNF α	Пул gE	gE/Y	Доба 0	9	1	23,33	33,50	1,00	1,00	1,00	68,00	68,00
			Місяць 1	9	1	1,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
			Місяць 2	9	1	15,89	44,67	1,00	1,00	1,00	1,00	135,00
			Місяць 3	9	1	23,89	49,04	1,00	1,00	1,00	1,00	141,00
		gEVAR/Y	Доба 0	10	0	35,00	65,20	1,00	1,00	1,00	68,00	201,00
			Місяць 1	10	0	1,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
			Місяць 2	9	1	8,56	22,67	1,00	1,00	1,00	1,00	69,00
			Місяць 3	10	0	8,00	21,10	1,00	1,00	1,00	1,00	68,00
		VAR/E	Доба 0	44	1	32,20	75,14	1,00	1,00	1,00	1,50	348,00
			Місяць 1	43	2	33,05	63,48	1,00	1,00	1,00	72,00	288,00
			Місяць 2	43	2	31,40	67,10	1,00	1,00	1,00	12,00	284,00
			Місяць 3	45	0	19,80	48,19	1,00	1,00	1,00	1,00	207,00
		gE/E	Доба 0	44	1	18,80	44,11	1,00	1,00	1,00	1,00	221,00
			Місяць 1	42	3	32,60	77,37	1,00	1,00	1,00	37,00	422,00
			Місяць 2	43	2	30,02	47,35	1,00	1,00	1,00	66,00	221,00
			Місяць 3	43	2	24,53	67,55	1,00	1,00	1,00	1,00	306,00
		gEVAR/E	Доба 0	43	2	15,79	40,14	1,00	1,00	1,00	1,00	220,00
			Місяць 1	44	1	28,91	57,44	1,00	1,00	1,00	33,50	230,00
			Місяць 2	45	0	21,13	41,06	1,00	1,00	1,00	1,00	149,00
			Місяць 3	45	0	52,49	124,92	1,00	1,00	1,00	69,00	709,00
	Varilrix	gE/Y	Доба 0	9	1	459,33	1297,0	1,00	1,00	1,00	2,00	3913,0
			Місяць 1	9	1	535,67	1526,0	1,00	1,00	1,00	70,00	4603,0
			Місяць 2	9	1	928,11	2730,8	1,00	1,00	1,00	67,00	8210,0
			Місяць 3	9	1	373,22	1090,6	1,00	1,00	1,00	1,00	3281,0
		gEVAR/Y	Доба 0	10	0	35,60	68,51	1,00	1,00	1,00	67,00	214,00
			Місяць 1	10	0	21,50	45,55	1,00	1,00	1,00	1,00	134,00
			Місяць 2	9	1	69,33	102,76	1,00	1,00	1,00	70,00	274,00
			Місяць 3	10	0	44,20	77,20	1,00	1,00	1,00	73,00	215,00
		VAR/E	Доба 0	44	1	200,27	729,98	1,00	1,00	1,00	75,00	4678,0
			Місяць 1	43	2	168,60	469,56	1,00	1,00	34,00	141,00	2805,0
			Місяць 2	44	1	159,45	432,79	1,00	1,00	1,00	129,50	2717,0
			Місяць 3	45	0	309,73	1310,4	1,00	1,00	1,00	133,00	8765,0
		gE/E	Доба 0	44	1	201,23	441,88	1,00	1,00	1,00	150,50	2057,0
			Місяць 1	42	3	230,05	531,94	1,00	1,00	47,50	225,00	2545,0
			Місяць 2	43	2	221,44	535,05	1,00	1,00	66,00	225,00	2591,0
			Місяць 3	43	2	189,44	402,52	1,00	1,00	61,00	189,00	2125,0
		gEVAR/E	Доба 0	43	2	133,88	332,42	1,00	1,00	1,00	72,00	1712,0
			Місяць 1	44	1	172,50	306,32	1,00	1,00	67,00	212,50	1398,0
			Місяць 2	45	0	190,29	470,52	1,00	1,00	1,00	147,00	2340,0
			Місяць 3	45	0	255,16	490,59	1,00	1,00	71,00	215,00	2279,0

gE/Y=gE-AS1/18-30 років

gEVAR/Y=gE-AS1+Varilrix/18-30 років

VAR/E=Varilrix/50-70 років

gE/E=gE-AS1/50-70 років

5 gEVAR/E=gE-AS1+Varilrix/50-70 років

N=число осіб з дійсними результатами

N нед.=число осіб з недостатніми результатами

CB=Стандартне відхилення

Мін, Макс = Мінімум, Максимум

Q1 ,Q3 = Перший, Третій квартиль

Таблиця С,2

Фарбування внутрішньоклітинних цитокінів (ФВКЦ): Статистика висновку: Р-значення з тестів Крускала-Валліса для CD4 Т-клітин у кожний момент часу (Тотальна вакцинована когорта)

Т-клітини	Групи порівняння	Антиген	Тест	Р_значення на добу 0	Р_значення у місяць 1	Р_значення у місяць 2	Р_значення у місяць 3
CD4	VAR\Е та gEVAR\Е	Пул gE	усі дубл.	0,5025	0,0000	0,0015	0,0000
			CD40L	0,4448	0,0000	0,0004	0,0000
			IFN γ	0,5900	0,0001	0,0956	0,0000
			IL2	0,6415	0,0000	0,0001	0,0000
			TNF α	0,2634	0,0000	0,0019	0,0000
		Varilrix	усі дубл.	0,7118	0,1489	0,3148	0,0000
			CD40L	0,6488	0,1664	0,2609	0,0000
			IFN γ	0,3602	0,2905	0,2277	0,0000
			IL2	0,4880	0,1442	0,2406	0,0000
			TNF α	0,8631	0,2624	0,2455	0,0000
	VAR\Е та gE\Е	Пул gE	усі дубл.	0,9764	0,0004	0,0100	0,0000
			CD40L	0,9765	0,0003	0,0026	0,0000
			IFN γ	0,9665	0,0228	0,2961	0,0000
			IL2	0,7183	0,0001	0,0035	0,0000
			TNF α	0,9026	0,0069	0,0053	0,0000
		Varilrix	усі дубл.	0,9069	0,9965	0,8552	0,0002
			CD40L	0,8904	0,9790	0,9155	0,0002
			IFN γ	0,8806	0,5797	0,6868	0,0010
			IL2	0,9601	0,9860	0,9054	0,0003
			TNF α	0,6073	0,9719	0,8154	0,0016
	gE\Е та gEVAR\Е	Пул gE	усі дубл.	0,4951	0,1777	0,5702	0,4832
			CD40L	0,3731	0,2215	0,5312	0,5368
			IFN γ	0,7732	0,2331	0,5958	0,8576
			IL2	0,9406	0,3059	0,4181	0,5069
			TNF α	0,3949	0,2039	0,5613	0,3287
		Varilrix	усі дубл.	0,8469	0,1876	0,2409	0,2687
			CD40L	0,9803	0,1980	0,2060	0,2277
			IFN γ	0,7520	0,2103	0,1205	0,2182
			IL2	0,7211	0,2135	0,2375	0,3045
			TNF α	0,8118	0,2134	0,1817	0,2778

VAR/E=Varilrix/50-70 років

gE/E=gE-AS1/50-70 років

gEVAR/E=gE-AS1+Varilrix/50-70 років

Додаткова таблиця С,2

Фарбування внутрішньоклітинних цитокінів (ФВКЦ): Статистика висновку : Р-значення з тестів Крускала-Валліса для CD8 Т-клітин у кожний момент часу (Тотальна вакцинована когорта)

Т-клітини	Групи порівняння	Антиген	Тест	Р_значення на добу 0	Р_значення у місяць 1	Р_значення у місяць 2	Р_значення у місяць 3
CD8	VAR\Е та gEVAR\Е	Пул gE	усі	0,1477	0,4418	0,8141	0,2762
			CD40L	0,2897	0,2513	0,0126	0,3511
			IFN γ	0,1695	0,4069	0,0478	0,0478
			IL2	0,2705	0,1316	0,2008	0,5872
			TNF α	0,2968	0,7017	0,6470	0,0947
		Varilrix	усі	0,9267	0,7605	0,9651	0,1197
			CD40L	0,6260	0,9111	0,6512	0,8826
			IFN γ	0,9846	0,9611	0,9225	0,1009
			IL2	0,7027	0,6963	0,4626	0,1181
			TNF α	0,9047	0,4655	0,9929	0,1639

Продовження додаткової таблиці С,2

	VAR/E та gEVE	Пул gE	yci	0,4117	0,9608	0,4570	0,9320
			CD40L	0,7891	0,2636	0,0315	0,7302
			IFN γ	0,4922	0,5672	0,7960	0,3690
			IL2	0,6092	0,2137	0,1416	0,6416
			TNF α	0,5891	0,8828	0,4633	0,9530
		Varilrix	yci	0,2336	0,9168	0,4792	0,6436
			CD40L	0,5969	0,3443	0,6968	0,8133
			IFN γ	0,3606	0,9342	0,3019	0,5406
			IL2	0,1743	0,6509	0,2577	0,4652
			TNF α	0,3405	0,7627	0,3869	0,5577
	gEVE та gEVARE	Пул gE	yci	0,4942	0,3322	0,2975	0,3120
			CD40L	0,1831	0,9898	0,6047	0,5555
			IFN γ	0,4515	0,8129	0,0948	0,2325
			IL2	0,6171	0,7224	0,8439	0,3147
			TNF α	0,6064	0,7472	0,2571	0,1078
		Varilrix	yci	0,2524	0,8479	0,4410	0,2783
			CD40L	0,9594	0,3385	0,9095	0,9433
			IFN γ	0,3465	0,9277	0,3691	0,2849
			IL2	0,2333	0,5263	0,7101	0,4173
			TNF α	0,4678	0,7167	0,3198	0,4684

VAR/E=Varilrix/50-70 років

gE/E=gE-AS1/50-70 років

gEVARE/E=gE-AS1+Varilrix/50-70 років

Таблиця С,3

Фарбування внутрішньоклітинних цитокінів (ФВКЦ): Описова статистика на CD4 Т-клітинах при ПІСЛЯ-ПЕРЕД (Тотальна вакцинована когорта)

Тест	Антиген	Група	Відлік	N	N нед.	Середнє	СВ	Мін	Q1	Середнє	Q3	Макс
CD4-усі дубл.	Пул gE	gE/Y	Місяць 1	9	1	1170,3	1640,7	-80,00	230,00	434,00	1332,0	5096,00
			Місяць 2	9	1	1574,1	1884,9	256,00	496,00	723,00	1285,0	5428,00
			Місяць 3	9	1	2526,4	1927,9	442,00	1329,0	2233,0	2647,0	6852,00
		gEVARE/Y	Місяць 1	10	0	926,50	845,70	-348,00	393,00	865,50	1363,0	2752,00
			Місяць 2	9	1	1308,5	846,35	-233,00	845,00	1681,0	1995,0	2178,00
			Місяць 3	10	0	3045,3	1361,8	1288,00	1969,0	2830,5	4533,0	5057,00
		VAR/E	Місяць 1	42	3	147,90	460,77	436,00	-49,00	25,50	155,00	1898,00
			Місяць 2	43	2	-84,23	947,38	-	-60,00	35,00	179,00	658,00
			Місяць 3	44	1	173,16	1441,2	-	-	0,00	145,00	6263,00
		gE/E	Місяць 1	42	3	6917,4	1008,9	-163,00	135,00	31000	82600	4210,00
			Місяць 2	43	2	352,00	515,95	-337,00	39,00	206,00	485,00	1974,00
			Місяць 3	42	3	3118,4	2537,4	-112,00	1324,0	2344,5	4620,0	11479,00
		gEVARE/E	Місяць 1	44	1	616,02	505,69	-184,00	165,00	597,50	902,00	2377,00
			Місяць 2	45	0	303,13	389,20	-549,00	52,00	266,00	515,00	1234,00
			Місяць 3	45	0	2712,0	2508,8	-542,00	925,00	1601,0	4223,0	10467,00
	Varilrix	gE/Y	Місяць 1	9	1	256,89	842,23	-811,00	-	-87,00	712,00	1612,00
			Місяць 2	9	1	610,22	651,41	-72,00	129,00	361,00	831,00	1904,00
			Місяць 3	9	1	770,56	891,01	-787,00	548,00	718,00	1165,0	2343,00
		gEVARE/Y	Місяць 1	10	0	-98,40	1180,5	-	-	-31,50	75,00	2732,00
			Місяць 2	9	1	1547,6	993,79	225,00	797,00	1286,0	2179,0	3188,00
			Місяць 3	10	0	2181,3	1781,5	151,00	698,00	1867,0	2861,0	6210,00
		VAR/E	Місяць 1	42	3	368,95	798,30	-663,00	0,00	173,00	536,00	4145,00
			Місяць 2	43	2	169,07	569,41	-	-39,00	197,00	325,00	1608,00
			Місяць 3	44	1	362,93	662,91	-	54,00	267,50	633,50	1906,00
		gE/E	Місяць 1	42	3	524,74	946,86	-660,00	0,00	229,00	734,00	4178,00
			Місяць 2	43	2	95,30	633,65	-	-	18,00	254,00	1961,00
			Місяць 3	42	3	1533,6	1557,0	-600,00	528,00	1090,0	2181,0	7044,00

Продовження таблиці С,3

		gEVAR/E	Місяць 1	44	1	664,14	765,08	-555,00	184,50	575,00	1109,0	3364,00
			Місяць 2	45	0	451,04	652,53	-397,00	34,00	244,00	639,00	2601,00
			Місяць 3	45	0	1973,7	1577,3	70,00	918,00	1480,0	2659,0	6575,00
CD4- CD40L	Пул gE	gE/Y	Місяць 1	9	1	1142,6	1567,9	-77,00	290,00	434,00	1272,0	4889,00
			Місяць 2	9	1	1519,7	1786,7	336,00	465,00	680,00	1359,0	5120,00
			Місяць 3	9	1	2363,2	1772,9	375,00	1303,0	1870,0	2323,0	6282,00
		gEVAR/Y	Місяць 1	10	0	868,50	852,69	-348,00	381,00	813,00	1265,0	2782,00
			Місяць 2	9	1	1278,4	841,17	-233,00	691,00	1620,0	2027,0	2048,00
			Місяць 3	10	0	2915,5	1350,4	1150,00	1816,0	2785,5	4273,0	5088,00
		VAR/E	Місяць 1	42	3	141,24	434,95	-487,00	-22,00	44,00	161,00	1837,00
			Місяць 2	43	2	-80,09	893,99	-	-74,00	26,00	195,00	601,00
			Місяць 3	44	1	169,66	1401,6	-	-	6,50	136,00	6071,00
		gE/E	Місяць 1	42	3	691,05	975,64	-183,00	154,00	323,00	814,00	4153,00
			Місяць 2	43	2	367,37	493,31	-306,00	64,00	222,00	546,00	1976,00
			Місяць 3	42	3	3036,8	2447,0	-189,00	1342,0	2320,0	4568,0	10509,00
	Varilrix	gEVAR/E	Місяць 1	44	1	603,75	496,38	-112,00	183,00	583,50	878,50	2268,00
			Місяць 2	45	0	308,96	364,06	-493,00	115,00	266,00	515,00	1185,00
			Місяць 3	45	0	2692,2	2497,4	-397,00	918,00	1652,0	4189,0	10417,00
		gE/Y	Місяць 1	9	1	236,33	828,70	-790,00	-	-62,00	634,00	1594,00
			Місяць 2	9	1	581,89	584,04	-74,00	217,00	361,00	781,00	1587,00
			Місяць 3	9	1	722,89	892,40	-737,00	210,00	747,00	1091,0	2284,00
		gEVAR/Y	Місяць 1	10	0	-	1156,1	-	-	-	75,00	2676,00
			Місяць 2	9	1	1519,6	1018,5	259,00	684,00	1228,0	2137,0	3210,00
			Місяць 3	10	0	2054,6	1759,6	36,00	554,00	1840,5	2421,0	6057,00
		VAR/E	Місяць 1	42	3	355,62	780,99	-623,00	25,00	150,50	529,00	4128,00
			Місяць 2	43	2	160,72	567,36	-	-32,00	158,00	349,00	1631,00
			Місяць 3	44	1	351,45	663,33	-	4,00	199,00	616,50	1972,00
		gE/E	Місяць 1	42	3	509,52	852,27	-679,00	-5,00	213,50	747,00	3242,00
			Місяць 2	43	2	109,05	630,36	-	-	27,00	257,00	2004,00
			Місяць 3	42	3	1501,0	1546,4	-881,00	562,00	1036,5	2095,0	7128,00
		gEVAR/E	Місяць 1	44	1	661,55	758,32	-487,00	155,50	593,50	1066,5	3519,00
			Місяць 2	45	0	457,07	652,72	-411,00	33,00	290,00	580,00	2646,00
			Місяць 3	45	0	1931,5	1542,7	71,00	916,00	1427,0	2686,0	6529,00
CD4- IFN γ	Пул gE	gE/Y	Місяць 1	9	1	855,89	1270,6	-83,00	56,00	498,00	823,00	3836,00
			Місяць 2	9	1	1152,6	1414,7	192,00	402,00	511,00	1087,0	4569,00
			Місяць 3	9	1	1841,4	1805,3	254,00	89400	12270	1892,0	6156,00
		gEVAR/Y	Місяць 1	10	0	646,20	866,49	-241,00	194,00	402,00	739,00	2897,00
			Місяць 2	9	1	898,89	743,23	-203,00	367,00	1064,0	1602,0	1789,00
			Місяць 3	10	0	2108,3	1216,7	920,00	1089,0	1854,5	2667,0	5000,00
		VAR/E	Місяць 1	42	3	104,52	323,14	-231,00	-17,00	29,50	84,00	1809,00
			Місяць 2	43	2	-25,56	505,62	-	-24,00	33,00	11700	561,00
			Місяць 3	44	1	99,75	731,24	-	-32,00	11,00	88,50	3037,00
		gE/E	Місяць 1	42	3	395,14	676,51	-72,00	45,00	174,50	333,00	3116,00
			Місяць 2	43	2	161,98	330,61	-305,00	5,00	54,00	219,00	1539,00
			Місяць 3	42	3	1583,4	1568,3	47,00	491,00	1224,0	2077,0	6308,00
	Varilrix	gEVAR/E	Місяць 1	44	1	350,95	333,21	-34,00	91,00	270,50	554,00	1349,00
			Місяць 2	45	0	172,09	273,80	-186,00	8,00	82,00	274,00	1062,00
			Місяць 3	45	0	1392,4	1301,1	-29,00	484,00	875,00	1961,0	5786,00
		gE/Y	Місяць 1	9	1	196,44	699,90	-663,00	-	-	431,00	1472,00
			Місяць 2	9	1	428,22	503,10	-132,00	84,00	332,00	743,00	1342,00
			Місяць 3	9	1	507,00	695,10	-781,00	196,00	471,00	831,00	1563,00
		gEVAR/Y	Місяць 1	10	0	-25,40	1073,8	-	456,00	-20,00	106,00	2599,00
			Місяць 2	9	1	1246,5	985,49	88,00	467,00	945,00	1661,0	3056,00
			Місяць 3	10	0	1768,9	1593,8	168,00	634,00	1485,5	2136,0	5549,00
		VAR/E	Місяць 1	42	3	309,07	689,54	-701,00	16,00	187,50	396,00	3829,00
			Місяць 2	43	2	116,07	496,80	-	-74,00	134,00	283,00	1515,00
			Місяць 3	44	1	254,25	539,74	-	23,00	161,50	445,00	1861,00

Продовження таблиці С,3

		gE/E	Місяць 1	42	3	405,48	723,30	-631,00	-25,00	204,00	515,00	2775,00
			Місяць 2	43	2	33,23	464,33	-	-102,00	42,00	204,00	1236,00
			Місяць 3	42	3	1042,8	1155,3	-529,00	402,00	805,00	1590,0	6357,00
		gEVAR/E	Місяць 1	44	1	548,59	714,90	-621,00	111,00	374,50	757,50	3276,00
			Місяць 2	45	0	399,91	618,77	-454,00	47,00	231,00	474,00	2730,00
			Місяць 3	45	0	1382,9	1099,4	-1,00	652,00	1088,0	1679,0	4831,00
		gE/Y	Місяць 1	9	1	1093,0	1486,3	-40,00	228,00	465,00	11180	4669,00
			Місяць 2	9	1	1495,6	1762,0	316,00	524,00	623,00	13010	5044,00
			Місяць 3	9	1	2151,2	1569,0	344,00	1086,0	2010,0	2510,0	5502,00
		gEVAR/Y	Місяць 1	10	0	750,70	647,88	-348,00	466,00	613,00	1063,0	2048,00
			Місяць 2	9	1	1167,2	708,40	-79,00	801,00	1192,0	1802,0	1974,00
			Місяць 3	10	0	2510,6	1142,7	1026,00	1562,0	2307,5	3545,0	4153,00
		VAR/E	Місяць 1	42	3	106,40	368,83	-361,00	-83,00	54,00	126,00	1897,00
			Місяць 2	43	2	-85,70	860,78	-	-81,00	0,00	159,00	634,00
			Місяць 3	44	1	125,25	1203,1	-	-80,50	0,00	137,00	4576,00
		gE/E	Місяць 1	42	3	617,10	907,63	-49,00	128,00	312,50	692,00	3736,00
			Місяць 2	43	2	314,26	460,49	-271,00	25,00	189,00	389,00	1723,00
			Місяць 3	42	3	2711,7	2304,9	0,00	1008,0	2082,0	4222,0	10315,00
		gEVAR/E	Місяць 1	44	1	543,70	465,89	-111,00	104,00	508,50	826,00	1920,00
			Місяць 2	45	0	300,42	336,69	460,00	103,00	300,00	429,00	1088,00
			Місяць 3	45	0	2385,1	2307,1	460,00	819,00	1478,0	3888,0	9485,00
		gE/Y	Місяць 1	9	1	150,78	735,34	-812,00	-	-77,00	664,00	1263,00
			Місяць 2	9	1	540,56	597,57	-125,00	211,00	316,00	712,00	1721,00
			Місяць 3	9	1	609,78	735,25	-565,00	377,00	576,00	895,00	1986,00
		gEVAR/Y	Місяць 1	10	0	-	949,81	-	-545,00	-	135,00	1991,00
			Місяць 2	9	1	1396,1	925,12	443,00	678,00	1111,0	1980,0	3192,00
			Місяць 3	10	0	1717,2	1413,7	133,00	532,00	1356,5	2606,0	4739,00
		VAR/E	Місяць 1	42	3	290,62	714,95	-689,00	5,00	161,00	401,00	3784,00
			Місяць 2	43	2	121,05	534,68	-	-83,00	134,00	369,00	1492,00
			Місяць 3	44	1	257,48	599,43	-	-17,00	196,00	504,50	1857,00
		gE/E	Місяць 1	42	3	438,14	817,33	-695,00	-21,00	173,00	644,00	3233,00
			Місяць 2	43	2	71,42	575,91	-	-274,00	69,00	255,00	1678,00
			Місяць 3	42	3	1254,7	1389,7	-548,00	382,00	827,50	1798,0	6315,00
		gEVAR/E	Місяць 1	44	1	586,45	695,20	-363,00	169,50	437,50	858,00	3292,00
			Місяць 2	45	0	420,22	582,63	41600	78,00	185,00	545,00	2287,00
			Місяць 3	45	0	1648,5	1355,4	71,00	742,00	1148,0	2418,0	5462,00
		gE/Y	Місяць 1	9	1	560,22	934,14	12,00	65,00	123,00	756,00	2903,00
			Місяць 2	9	1	791,78	1375,3	3,00	149,00	315,00	623,00	4378,00
			Місяць 3	9	1	1324,0	1590,2	206,00	415,00	831,00	1105,0	5212,00
		gEVAR/Y	Місяць 1	10	0	532,30	452,83	-11,00	253,00	503,50	651,00	1572,00
			Місяць 2	9	1	715,00	462,65	38,00	503,00	712,00	1039,0	1314,00
			Місяць 3	10	0	1653,0	811,66	465,00	1195,0	1850,5	1931,0	2902,00
		VAR/E	Місяць 1	42	3	51,69	229,81	470,00	-57,00	41,00	115,00	1215,00
			Місяць 2	43	2	-86,14	688,49	-	46,00	2,00	126,00	254,00
			Місяць 3	44	1	77,75	960,07	-	-80,00	1,00	94,00	4212,00
		gE/E	Місяць 1	42	3	325,40	519,68	-165,00	0,00	161,50	419,00	2302,00
			Місяць 2	43	2	191,19	319,19	-246,00	0,00	119,00	225,00	1367,00
			Місяць 3	42	3	1815,8	1594,1	-152,00	690,00	1389,5	2762,0	7491,00
		gEVAR/E	Місяць 1	44	1	275,16	261,28	-156,00	57,50	233,50	480,00	1045,00
			Місяць 2	45	0	164,93	267,03	-494,00	26,00	126,00	316,00	675,00
			Місяць 3	45	0	1508,6	1548,7	433,00	508,00	875,00	2193,0	6403,00
		gE/Y	Місяць 1	9	1	57,67	443,72	-683,00	-	47,00	528,00	634,00
			Місяць 2	9	1	450,11	411,03	-101,00	184,00	411,00	513,00	1364,00
			Місяць 3	9	1	374,89	664,84	-945,00	113,00	404,00	637,00	1536,00
		gEVAR/Y	Місяць 1	10	0	-	634,57	-	-365,00	-	217,00	941,00
			Місяць 2	9	1	1047,5	757,92	179,00	535,00	765,00	1585,0	2566,00
			Місяць 3	10	0	1200,0	918,82	-123,00	626,00	1214,5	1693,0	3132,00

Продовження таблиці С,3

		VAR/E	Місяць 1	42	3	250,64	695,21	-805,00	-33,00	138,50	287,00	3707,00
			Місяць 2	43	2	110,26	519,34	-	-	103,00	294,00	1491,00
			Місяць 3	44	1	210,23	548,98	-	-10,00	16750	423,50	1806,00
		gE/E	Місяць 1	42	3	298,93	637,78	-566,00	45,00	146,50	405,00	2494,00
			Місяць 2	43	2	29,81	538,43	-	-	13,00	150,00	1845,00
			Місяць 3	42	3	957,05	1085,9	-609,00	239,00	707,50	1502,0	4441,00
		gEVAR/E	Місяць 1	44	1	405,30	604,26	-432,00	90,00	-	554,50	2871,00
			Місяць 2	45	0	293,78	495,54	-347,00	-34,00	167,00	324,00	2242,00
			Місяць 3	45	0	1229,3	1061,8	-73,00	492,00	91300	1565,0	4380,00

gE/Y=gE-AS1/18-30 років

gEVAR/Y=gE-AS1+Varilrix/18-30 років

VAR/E=Varilrix/50-70 років

gE/E=gE-AS1/50-70 років

gEVAR/E=gE-AS1+Varilrix/50-70 років

N=число осіб з дійсними результатами

N нед.=число осіб з недостатніми результатами

CB=Стандартне відхилення

Мін, Макс = Мінімум, Максимум

Q1 ,Q3 = Перший, Третій квартиль

Додаткова таблиця С,3

Фарбування внутрішньоклітинних цитокінів (ФВКЦ):

Описова статистика на CD8 Т-клітинах при ПІСЛЯ-ПЕРЕД (Тотальна вакцинована когорта)

Тест	Анти-ген	Група	POST	N	N нед.	Середнє	CB	Мін	Q1	Середнє	Q3	Макс
CD8-усі дубл	Пул gE	gE/Y	Місяць 1	9	1	24,00	136,52	-136,00	-61,00	0,00	67,00	344,00
			Місяць 2	9	1	549,89	1599,5	-67,00	-2,00	0,00	69,00	4810,0
			Місяць 3	9	1	0,89	83,03	-136,00	-61,00	0,00	65,00	140,00
		gEVAR/Y	Місяць 1	10	0	-	198,88	-537,00	-	-34,00	0,00	63,00
			Місяць 2	9	1	-	170,57	413,00	-	-68,00	0,00	0,00
			Місяць 3	10	0	26,80	117,89	-142,00	-6800	0,00	69,00	271,00
		VAR/E	Місяць 1	42	3	-13,38	97,87	-278,00	-65,00	0,00	0,00	210,00
			Місяць 2	43	3	-3,50	76,50	-222,00	-22,00	0,00	0,00	209,00
			Місяць 3	44	1	-10,48	107,47	-347,00	-11,00	0,00	0,00	285,00
		gE/E	Місяць 1	42	3	10,45	95,31	-211,00	0,00	0,00	1,00	421,00
			Місяць 2	43	2	22,51	95,28	-220,00	0,00	0,00	70,00	367,00
			Місяць 3	42	3	7,29	88,24	-211,00	0,00	0,00	0,00	460,00
		gEVAR/E	Місяць 1	42	3	26,12	69,05	-71,00	0,00	0,00	68,00	295,00
			Місяць 2	43	2	16,16	62,56	-147,00	0,00	0,00	67,00	201,00
			Місяць 3	43	2	65,00	217,39	-219,00	0,00	0,00	70,00	1134,0
	Varilrix	gE/Y	Місяць 1	9	1	88,78	274,69	-67,00	-1,00	0,00	0,00	817,00
			Місяць 2	9	1	484,11	1376,2	-1,00	0,00	1,00	68,00	4153,0
			Місяць 3	9	1	-86,78	246,23	-707,00	-68,00	0,00	0,00	135,00
		gEVAR/Y	Місяць 1	10	0	-20,80	7194	-141,00	-66,00	0,00	0,00	133,00
			Місяць 2	9	1	30,44	143,10	-21300	-66,00	0,00	139,00	273,00
			Місяць 3	10	0	56,10	163,61	-213,00	0,00	35,00	140,00	414,00

Продовження додаткової таблиці С,3

		VAR/E	Місяць 1	42	3	-31,67	340,22	-	-71,00	0,00	74,00	491,00
			Місяць 2	43	2	-52,51	298,58	-	-68,00	0,00	68,00	362,00
			Місяць 3	44	1	131,75	725,55	-611,00	-26,00	0,00	104,50	4674,0
		gE/E	Місяць 1	42	3	59,62	265,24	-296,00	-72,00	0,00	81,00	1015,0
			Місяць 2	43	2	-10,51	382,79	-	-42,00	0,00	71,00	1242,0
			Місяць 3	42	3	28,60	190,71	423,00	-7100	0,00	72,00	597,00
		gEVAR/E	Місяць 1	42	3	5,90	351,50	-	-1,00	0,00	73,00	694,00
			Місяць 2	43	2	15,98	365,42	-	-70,00	0,00	143,00	1213,0
			Місяць 3	43	2	129,19	225,91	-149,00	0,00	16,00	265,00	916,00
CD8- CD40L	Пул gE	gE/Y	Місяць 1	9	1	2411	127,75	-67,00	-61,00	0,00	0,00	344,00
			Місяць 2	9	1	535,00	1604,1	-67,00	0,00	0,00	0,00	4810,0
			Місяць 3	9	1	-13,89	55,72	-67,00	-67,00	0,00	0,00	69,00
		gEVAR/Y	Місяць 1	10	0	-95,80	189,16	-469,00	-	0,00	0,00	63,00
			Місяць 2	9	1	-	179,39	-413,00	-	0,00	0,00	0,00
			Місяць 3	10	0	34,10	138,26	-210,00	0,00	0,00	69,00	339,00
		VAR/E	Місяць 1	42	3	-4,40	43,17	-141,00	0,00	0,00	0,00	152,00
			Місяць 2	42	3	-7,29	37,64	-14100	0,00	0,00	0,00	104,00
			Місяць 3	44	1	-0,77	37,03	-73,00	0,00	0,00	0,00	102,00
		gE/E	Місяць 1	42	3	1,45	39,39	-75,00	0,00	0,00	0,00	76,00
			Місяць 2	43	2	6,33	45,80	-75,00	0,00	0,00	0,00	145,00
			Місяць 3	42	3	-1,93	36,10	-75,00	0,00	0,00	0,00	72,00
		gEVAR/E	Місяць 1	42	3	10,86	48,91	-70,00	0,00	0,00	0,00	220,00
			Місяць 2	43	2	16,56	45,02	-70,00	0,00	0,00	65,00	145,00
			Місяць 3	43	2	40,72	152,63	-70,00	0,00	0,00	0,00	779,00
	Varilrix	gE/Y	Місяць 1	9	1	-24,78	56,16	-138,00	-67,00	0,00	0,00	51,00
			Місяць 2	9	1	30,67	102,65	-68,00	-1,00	0,00	69,00	272,00
			Місяць 3	9	1	-19,78	46,08	-73,00	-67,00	0,00	0,00	68,00
		gEVAR/Y	Місяць 1	10	0	-20,00	32,21	-68,00	-66,00	0,00	0,00	0,00
			Місяць 2	9	1	0,78	68,53	-68,00	-66,00	0,00	0,00	141,00
			Місяць 3	10	0	41,60	134,83	-68,00	0,00	0,00	0,00	414,00
		VAR/E	Місяць 1	42	3	16,17	63,26	-72,00	0,00	0,00	0,00	260,00
			Місяць 2	43	2	2,09	48,77	-73,00	0,00	0,00	0,00	153,00
			Місяць 3	44	1	2,34	43,59	-73,00	0,00	0,00	0,00	146,00
		gE/E	Місяць 1	42	3	2,14	80,48	-149,00	0,00	0,00	0,00	362,00
			Місяць 2	43	2	-11,23	59,14	-218,00	0,00	0,00	0,00	152,00
			Місяць 3	42	3	-1,93	76,17	-226,00	0,00	0,00	0,00	217,00
		gEVAR/E	Місяць 1	42	3	3,05	51,88	-135,00	0,00	0,00	0,00	157,00
			Місяць 2	43	2	-12,88	47,07	-145,00	0,00	0,00	0,00	78,00
			Місяць 3	43	2	-4,91	46,80	-145,00	0,00	0,00	0,00	73,00
CD8- IFN γ	Пул gE	gE/Y	Місяць 1	9	1	23,22	45,52	-61,00	0,00	4,00	66,00	67,00
			Місяць 2	9	1	200,56	477,92	-61,00	0,00	67,00	133,00	1463,0
			Місяць 3	9	1	15,89	65,31	-67,00	0,00	0,00	65,00	140,00
		gEVAR/Y	Місяць 1	10	0	-75,50	120,41	-335,00	-	-34,00	0,00	63,00
			Місяць 2	9	1	-68,11	59,39	-142,00	-	-67,00	0,00	0,00
			Місяць 3	10	0	-27,00	56,93	-134,00	-68,00	0,00	0,00	67,00
		VAR/E	Місяць 1	42	3	-15,52	75,76	-278,00	0,00	0,00	0,00	193,00
			Місяць 2	42	3	243	62,84	-139,00	0,00	0,00	0,00	192,00
			Місяць 3	44	1	-15,32	79,50	-347,00	0,00	0,00	0,00	75,00
		gE/E	Місяць 1	42	3	16,93	72,52	-109,00	0,00	0,00	0,00	282,00
			Місяць 2	43	2	23,58	84,49	-109,00	0,00	0,00	65,00	367,00
			Місяць 3	42	3	18,57	70,71	-66,00	0,00	0,00	0,00	392,00
		gEVAR/E	Місяць 1	42	3	13,55	62,27	-146,00	0,00	0,00	0,00	229,00
			Місяць 2	43	2	-0,47	40,58	-147,00	0,00	0,00	0,00	74,00
			Місяць 3	43	2	48,56	146,44	-144,00	0,00	0,00	68,00	781,00

Продовження додаткової таблиці С,3

	Varilrix	gE/Y	Місяць 1	9	1	86,67	344,40	-284,00	0,00	0,00	0,00	962,00
			Місяць 2	9	1	460,11	1388,6	-215,00	0,00	0,00	66,00	4155,0
			Місяць 3	9	1	-71,22	165,93	-425,00	0,00	0,00	0,00	68,00
		gEVAR/Y	Місяць 1	10	0	-20,70	71,64	-139,00	-67,00	0,00	0,00	133,00
			Місяць 2	9	1	6,78	136,42	-282,00	-1,00	0,00	67,00	204,00
			Місяць 3	10	0	28,90	155,44	-282,00	0,00	0,50	146,00	273,00
		VAR/E	Місяць 1	42	3	-23,81	304,92	-	0,00	0,00	73,00	561,00
			Місяць 2	43	2	-53,65	284,04	-	0,00	0,00	55,00	289,00
			Місяць 3	44	1	121,93	758,36	-610,00	-0,50	0,00	73,00	4889,0
		gE/E	Місяць 1	42	3	74,10	267,93	-296,00	-2,00	0,00	71,00	10880
			Місяць 2	43	2	-4,00	372,80	-	-66,00	0,00	68,00	1170,0
			Місяць 3	42	3	37,74	175,85	-339,00	-3,00	0,00	74,00	670,00
CD8-IL2	Пул gE	gE/Y	Місяць 1	9	1	39,11	127,97	-67,00	-61,00	0,00	67,00	344,00
			Місяць 2	9	1	535,00	1604,4	-67,00	-61,00	0,00	67,00	4810,0
			Місяць 3	9	1	8,67	71,13	-67,00	-61,00	0,00	65,00	140,00
		gEVAR/Y	Місяць 1	10	0	-	188,54	469,00	-	0,00	0,00	63,00
			Місяць 2	9	1	-	162,73	413,00	-	0,00	0,00	0,00
			Місяць 3	10	0	33,80	125,98	-142,00	0,00	0,00	69,00	339,00
		VAR/E	Місяць 1	42	3	-7,79	57,52	-148,00	0,00	0,00	0,00	152,00
			Місяць 2	43	3	-2,90	68,64	-222,00	0,00	0,00	0,00	211,00
			Місяць 3	44	1	4,02	64,96	-222,00	0,00	0,00	0,00	151,00
		gE/E	Місяць 1	42	3	2,00	52,68	-211,00	0,00	0,00	0,00	139,00
			Місяць 2	43	2	13,28	64,17	-211,00	0,00	0,00	65,00	218,00
			Місяць 3	42	3	4,19	59,14	-211,00	0,00	0,00	0,00	228,00
		gEVAR/E	Місяць 1	42	3	19,67	59,09	-70,00	0,00	0,00	11,00	220,00
			Місяць 2	43	2	18,05	48,05	-70,00	0,00	0,00	65,00	148,00
			Місяць 3	43	2	40,63	153,41	-66,00	0,00	0,00	0,00	850,00
	Varilrix	gE/Y	Місяць 1	9	1	49,00	156,22	-67,00	0,00	0,00	0,00	458,00
			Місяць 2	9	1	125,00	296,57	-1,00	0,00	0,00	70,00	916,00
			Місяць 3	9	1	-9,22	73,85	-81,00	-68,00	0,00	0,00	136,00
		gEVAR/Y	Місяць 1	10	0	-6,80	37,82	-68,00	0,00	0,00	0,00	66,00
			Місяць 2	9	1	23,22	76,53	-58,00	0,00	0,00	66,00	141,00
			Місяць 3	10	0	48,20	155,17	-68,00	0,00	0,00	0,00	480,00
		VAR/E	Місяць 1	42	3	-23,52	167,45	-648,00	-67,00	0,00	69,00	211,00
			Місяць 2	43	2	-10,63	110,07	-289,00	-72,00	0,00	1,00	361,00
			Місяць 3	44	1	46,75	299,86	-687,00	0,00	0,00	69,00	1771,0
		gE/E	Місяць 1	42	3	-10,98	155,68	-266,00	-	0,00	0,00	539,00
			Місяць 2	43	2	40,56	207,85	-	-72,00	0,00	0,00	367,00
			Місяць 3	42	3	13,12	137,98	-226,00	-71,00	0,00	60,00	662,00
		gEVAR/E	Місяць 1	42	3	21,33	123,99	425,00	-2,00	0,00	71,00	488,00
			Місяць 2	43	2	29,33	179,40	-301,00	-66,00	0,00	68,00	831,00
			Місяць 3	43	2	86,84	165,87	-136,00	0,00	0,00	199,00	709,00
CD8-TNF α	Пул gE	pE/Y	Місяць 1	9	1	-22,33	33,50	-67,00	-67,00	0,00	0,00	0,00
			Місяць 2	9	1	-7,44	40,26	-67,00	0,00	0,00	0,00	67,00
			Місяць 3	9	1	0,56	59,77	-67,00	-1,00	0,00	0,00	140,00
		gEVAR/Y	Місяць 1	10	0	-34,00	65,20	-200,00	-67,00	0,00	0,00	0,00
			Місяць 2	9	1	-30,22	68,11	-200,00	0,00	0,00	0,00	1,00
			Місяць 3	10	0	-27,00	71,95	-200,00	-67,00	0,00	0,00	67,00
		VAR/E	Місяць 1	42	3	-6,71	90,36	-278,00	0,00	0,00	0,00	210,00
			Місяць 2	42	3	-6,67	78,03	-219,00	-1,00	0,00	0,00	209,00
			Місяць 3	44	1	-11,98	89,66	-347,00	0,00	0,00	0,00	206,00
		gE/E	Місяць 1	42	3	12,95	86,37	-184,00	0,00	0,00	7,00	421,00
			Місяць 2	43	2	10,81	69,64	-220,00	0,00	0,00	65,00	220,00
			Місяць 3	42	3	5,45	65,44	-140,00	0,00	0,00	0,00	305,00

Продовження додаткової таблиці С,3

		gEVAR/E	Місяць 1	42	3	14,10	72,50	-219,00	0,00	0,00	0,00	229,00
			Місяць 2	43	2	6,28	57,99	-219,00	0,00	0,00	0,00	148,00
			Місяць 3	43	2	39,09	129,10	-219,00	0,00	0,00	68,00	639,00
	Varilrix	gE/Y	Місяць 1	9	1	76,33	232,77	-71,00	0,00	0,00	0,00	690,00
			Місяць 2	9	1	468,78	1436,6	-143,00	0,00	0,00	0,00	4297,0
			Місяць 3	9	1	-86,11	218,67	-532,00	-1,00	0,00	0,00	70,00
		gEVAR/Y	Місяць 1	10	0	-14,10	70,26	-141,00	-56,00	0,00	0,00	133,00
			Місяць 2	9	1	29,89	146,91	-213,00	-66,00	0,00	69,00	273,00
			Місяць 3	10	0	8,60	118,21	-213,00	-66,00	0,00	72,00	214,00
		VAR/E	Місяць 1	42	3	40,52	354,84	-	-68,00	0,00	69,00	491,00
			Місяць 2	43	2	-51,70	327,59	-	0,00	0,00	6,00	361,00
			Місяць 3	44	1	110,0	653,00	-991,00	0,00	0,00	73,00	4087,0
		gE/E	Місяць 1	42	3	52,86	220,80	455,00	-4,00	0,00	71,00	869,00
			Місяць 2	43	2	17,14	356,23	-	-19,00	0,00	71,00	1312,0
			Місяць 3	42	3	15,07	172,57	-571,00	0,00	0,00	70,00	449,00
		gEVAR/E	Місяць 1	42	3	15,48	312,96	-	0,00	0,00	134,0	694,00
			Місяць 2	43	2	10,81	297,77	-	-65,00	0,00	67,00	838,00
			Місяць 3	43	2	109,0	211,09	-148,00	0,00	0,00	205,0	904,00

gE/Y=gE-AS1/18-30 років,
gEVAR/Y=gE-AS1+Varilrix/18-30 років
VAR/E=Varilrix/50-70 років;
gE/E=gE-AS1/50-70 років;
gEVAR/E=gE-AS1+Varilrix/50-70 років
N=число осіб з дійсними результатами;
N нед.=число осіб з недостатніми результатами
CB = Стандартне відхилення
Мін, Макс = Мінімум, Максимум
Q1 ,Q3 = Перший, Третій квартиль

Таблиця С,4

Фарбування внутрішньоклітинних цитокінів (ФВКЦ): Статистика висновку: Р-значення з тестів Крускала-Валліса для CD4 Т-клітин при ПІСЛЯ-ПЕРЕД (Тотальна вакцинована когорта)

Т-клітини	Групи порівняння	Антиген	Тест	Р значення у місяць 1 ПЕРЕД	Р_значення у місяць 2-ПЕРЕД	Р_значення у місяць 3-ПЕРЕД
CD4	VAR/E та gEVAR/E	Пул gE	усі дубл.	0,0000	0,0004	0,0000
			CD40L	0,0000	0,0002	0,0000
			IFN γ	0,0000	0,0429	0,0000
			IL2	0,0000	0,0000	0,0000
			TNF α	0,0000	0,0009	0,0000
		Varilrix	усі дубл.	0,0078	0,1736	0,0000
			CD40L	0,0090	0,0727	0,0000
			IFN γ	0,0261	0,0447	0,0000
			IL2	0,0067	0,0575	0,0000
			TNF α	0,0620	0,1957	0,0000
	VAR/E та gE/E	Пул gE	усі дубл.	0,0000	0,0004	0,0000
			CD40L	0,0000	0,0001	0,0000
			IFN γ	0,0001	0,0880	0,0000
			IL2	0,0000	0,0003	0,0000
			TNF α	0,0009	0,0018	0,0000
		Varilrix	усі дубл.	0,5370	0,1120	0,0000
			CD40L	0,5137	0,2217	0,0000
			IFN γ	0,7205	0,2367	0,0000
			IL2	0,5791	0,3599	0,0000
			TNF α	0,8440	0,0880	0,0001

Таблиці лімфопроліферації

Перелік таблиць

Таблиця 1,1	Описова статистика на індекс стимуляції для лімфопроліферації (когорта АТР стосовно імуногенності)
Таблиця 1,2	Лімфопроліферація: Середнє геометричне (когорта АТР стосовно імуногенності)
Таблиця 1,3	Лімфопроліферація: Статистика висновку на індекс стимуляції (когорта АТР стосовно імуногенності)
Таблиця 1,4	Лімфопроліферація: Середнє геометричне разів збільшення (СГР) (когорта АТР стосовно імуногенності)

Таблиця 1,1

Описова статистика стосовно індексу стимуляції
для лімфопроліферації (когорта АТР стосовно імуногенності)

Концентрація	Стимулювальний Антиген	Група	Відлік часу	N	N нед.	Середнє	СВ	Мін	Q1	Середнє	Q3	Макс
0,1CPAU/мл	BBB	VAR/E	Доба 0	44	1	27,40	35,81	1,06	9,90	17,22	33,96	221,5
			Місяць 1	44	1	29,82	25,70	0,94	9,36	23,66	45,66	92,16
			Місяць 2	43	2	27,50	17,97	5,61	13,90	24,01	34,62	95,32
			Місяць 3	43	2	29,34	24,53	6,72	13,62	20,55	36,93	124,4
		gE/E	Доба 0	43	2	21,86	17,72	1,21	9,66	17,76	28,15	91,05
			Місяць 1	42	3	28,36	23,99	2,55	12,13	21,85	31,99	107,1
			Місяць 2	42	3	27,47	22,90	1,62	14,85	20,71	32,88	138,0
			Місяць 3	42	3	28,52	17,80	2,16	15,28	24,92	40,87	87,26
		gE/Y	Доба 0	10	0	37,50	16,31	9,36	28,85	33,88	43,11	67,30
			Місяць 1	9	1	42,87	28,45	5,42	24,89	38,04	44,23	102,8
			Місяць 2	10	0	47,78	29,73	12,35	24,79	42,91	63,27	108,21
			Місяць 3	10	0	47,77	25,64	8,87	25,98	44,79	74,27	82,49
		gEVAR/E	Доба 0	42	2	19,30	21,14	1,35	6,27	17,79	22,49	136,8
			Місяць 1	42	2	28,63	18,39	3,31	15,08	21,69	44,13	68,92
			Місяць 2	42	2	30,92	24,15	1,97	11,97	23,06	49,92	96,33
			Місяць 3	43	1	37,51	29,04	4,45	19,92	29,98	43,02	142,5
		gEVAR/Y	Доба 0	10	0	49,64	22,42	29,45	39,22	41,28	57,5	106,7
			Місяць 1	10	0	54,43	29,44	18,42	27,53	49,96	77,50	105,6
			Місяць 2	9	1	51,83	24,74	11,07	34,87	52,85	74,34	82,69
			Місяць 3	10	0	47,69	21,37	16,19	34,27	50,79	66,25	77,75
1 CPAU/мл	BBB	VAR/E	Доба 0	44	1	35,73	29,28	0,81	15,47	27,32	49,16	143,4
			Місяць 1	44	1	43,08	28,02	1,58	22,67	34,43	58,49	122,1
			Місяць 2	43	2	50,16	87,00	12,27	23,16	34,68	41,08	586,2
			Місяць 3	43	2	36,02	23,73	8,56	17,36	28,63	46,93	116,31
		gE/E	Доба 0	43	2	32,54	26,56	4,59	17,91	27,88	39,18	139,71
			Місяць 1	42	3	35,02	25,59	1,54	19,97	28,32	37,30	110,9
			Місяць 2	42	3	35,73	22,52	1,46	21,91	31,20	41,19	107,6
			Місяць 3	42	3	37,34	19,84	8,37	20,36	32,55	52,92	85,04
		gE/Y	Доба 0	10	0	43,97	23,26	9,30	31,05	43,43	53,02	87,99
			Місяць 1	9	1	51,10	35,47	6,31	37,60	44,42	57,47	132,5
			Місяць 2	10	0	54,24	20,58	16,73	44,20	51,53	71,02	88,07
			Місяць 3	10	0	56,04	37,19	13,72	35,84	45,31	68,27	143,8
		gEVAR/E	Доба 0	42	2	29,13	24,91	1,20	12,54	23,70	39,25	146,4
			Місяць 1	42	2	39,10	23,60	3,01	22,28	33,18	52,91	108,0
			Місяць 2	42	2	41,11	26,67	7,67	21,90	35,00	55,75	126,3
			Місяць 3	43	1	46,67	33,81	3,98	24,34	35,11	64,97	151,51
		gEVAR/Y	Доба 0	10	0	59,60	32,75	27,66	39,90	46,26	75,47	138,1
			Місяць 1	10	0	71,90	45,92	21,95	24,54	61,95	117,2	145,0
			Місяць 2	9	1	68,71	36,16	28,77	34,89	69,01	94,82	128,2
			Місяць 3	10	0	67,50	34,90	18,29	36,67	62,03	92,64	118,2

Продовження таблиці 1,1

20 мкг/мл	gE	VAR/E	Доба 0	44	1	2,85	3,08	0,77	1,24	1,68	2,81	14,30
			Місяць 1	44	1	3,53	3,87	0,57	1,34	2,03	4,31	20,96
			Місяць 2	43	2	4,09	5,08	0,86	1,54	2,12	4,64	30,33
			Місяць 3	43	2	3,66	3,01	0,60	1,53	2,48	5,72	14,05
		gE/E	Доба 0	43	2	3,45	5,78	0,78	1,11	1,93	2,99	37,21
			Місяць 1	42	3	12,69	10,72	0,76	5,41	8,88	17,63	45,95
			Місяць 2	42	3	11,76	11,43	0,93	4,35	8,44	14,46	51,08
			Місяць 3	42	3	30,34	21,83	1,97	15,69	21,16	40,12	101,4
		gE/Y	Доба 0	10	0	2,62	1,24	1,01	1,75	2,18	3,71	4,88
			Місяць 1	9	1	19,09	15,69	2,17	6,67	13,12	35,81	43,15
			Місяць 2	10	0	25,50	18,51	9,37	10,31	16,67	32,61	60,58
			Місяць 3	10	0	37,46	21,69	4,72	27,78	31,11	52,84	76,56
		gEVAR/E	Доба 0	42	2	3,84	7,70	0,59	1,17	1,49	3,61	49,50
			Місяць 1	42	2	9,78	9,70	0,94	3,82	6,44	12,74	49,37
			Місяць 2	42	2	9,89	8,26	0,79	3,88	8,90	13,30	43,68
			Місяць 3	43	1	34,03	25,88	3,01	14,92	30,69	45,24	117,3
		gEVAR/Y	Доба 0	10	0	5,78	5,63	1,85	2,42	3,26	7,53	20,39
			Місяць 1	10	0	19,80	16,75	5,89	9,80	13,77	18,38	51,54
			Місяць 2	9	1	24,38	14,38	8,00	9,03	22,40	38,49	44,11
			Місяць 3	10	0	33,17	19,70	6,72	11,15	32,50	52,45	58,00
4 мкг/мл	gE	VAR/E	Доба 0	44	1	2,19	2,64	0,67	1,14	1,37	2,30	14,80
			Місяць 1	44	1	3,47	3,55	0,26	1,31	1,87	4,70	17,20
			Місяць 2	43	2	2,86	2,94	0,62	1,10	1,52	3,55	15,40
			Місяць 3	43	2	3,30	2,69	0,47	1,36	2,36	4,20	11,36
		gE/E	Доба 0	43	2	2,74	4,00	0,29	1,04	1,37	3,24	25,55
			Місяць 1	42	3	10,08	12,66	0,65	2,84	4,49	14,49	67,46
			Місяць 2	42	3	8,07	8,23	0,87	2,88	4,02	10,16	38,39
			Місяць 3	42	3	28,13	21,36	1,78	14,58	20,83	36,28	104,3
		gE/Y	Доба 0	10	0	2,85	1,95	0,85	1,12	2,70	3,69	6,21
			Місяць 1	9	1	14,39	15,26	0,83	5,17	9,06	13,73	49,06
			Місяць 2	10	0	19,81	14,60	4,71	9,75	13,64	28,99	51,20
			Місяць 3	10	0	32,53	17,61	3,93	26,84	32,60	43,71	56,99
		gEVAR/E	Доба 0	42	2	3,30	6,69	0,66	1,11	1,56	2,64	43,49
			Місяць 1	42	2	7,40	9,69	0,88	2,33	4,80	8,10	58,76
			Місяць 2	42	2	6,94	6,77	0,91	2,25	5,37	9,28	40,34
			Місяць 3	43	1	30,45	25,08	4,02	9,63	24,42	43,85	110,7
		gEVAR/Y	Доба 0	10	0	4,15	3,07	1,31	1,91	2,85	5,65	10,99
			Місяць 1	10	0	15,96	10,92	3,86	10,96	13,00	15,98	40,77
			Місяць 2	9	1	21,57	14,61	3,08	8,91	22,20	26,82	47,30
			Місяць 3	10	0	30,11	19,58	3,58	8,61	30,13	51,66	54,23

gE/Y=gE-AS1/18-30 років

gEVAR/Y=gE-AS1+Varilrix/18-30 років

VAR/E=Varilrix/50-70 років

gE/E=gE-AS1/50-70 років

gEVAR/E=gE-AS1+Varilrix/50-70 років

N=число осіб з дійсними результатами

N нед.=число осіб з недостатніми результатами

CB=Стандартне відхилення

Мін, Макс = Мінімум, Максимум

Q1 ,Q3 = Перший, Третій квартиль

Таблиця 1,2

Лімфопроліферація: Середнє геометричне індексу стимуляції (когорта АТР стосовно імуногенності)

Концентрація	Стимулювальний Антиген	Група	Відлік часу	N	N нед.	СГТ	Мін	Макс
0,1 CPAU/мл	BBB	VAR/E	Доба 0	44	1	15,69	1,06	221,53
			Місяць 1	44	1	19,10	0,94	92,16
			Місяць 2	43	2	22,62	5,61	95,32
			Місяць 3	43	2	22,77	6,72	124,46
		gE/E	Доба 0	43	2	15,38	1,21	91,05
			Місяць 1	42	3	20,48	2,55	107,18
			Місяць 2	42	3	21,23	1,62	138,04
			Місяць 3	42	3	22,60	2,16	87,26
		gE/Y	Доба 0	10	0	33,69	9,36	67,30
			Місяць 1	9	1	33,79	5,42	102,82
			Місяць 2	10	0	39,66	12,35	108,21
			Місяць 3	10	0	40,08	8,87	82,49
		gEVAR/E	Доба 0	42	2	12,94	1,35	136,88
			Місяць 1	42	2	22,67	3,31	68,92
			Місяць 2	42	2	22,03	1,97	96,33
			Місяць 3	43	1	28,62	4,45	142,50
		gEVAR/Y	Доба 0	10	0	46,28	29,45	106,72
			Місяць 1	10	0	46,68	18,42	105,66
			Місяць 2	9	1	44,87	11,07	82,69
			Місяць 3	10	0	42,48	16,19	77,75
1 CPAU/мл	BBB	VAR/E	Доба 0	44	1	22,89	0,81	143,45
			Місяць 1	44	1	33,48	1,58	122,15
			Місяць 2	43	2	34,44	12,27	586,25
			Місяць 3	43	2	29,76	8,56	116,31
		gE/E	Доба 0	43	2	24,61	4,59	139,71
			Місяць 1	42	3	27,63	1,54	110,93
			Місяць 2	42	3	29,72	1,46	107,68
			Місяць 3	42	3	31,84	8,37	85,04
		gE/Y	Доба 0	10	0	37,53	9,30	87,99
			Місяць 1	9	1	39,83	6,31	132,58
			Місяць 2	10	0	49,89	16,73	88,07
			Місяць 3	10	0	46,60	13,72	143,80
		gEVAR/E	Доба 0	42	2	20,59	1,20	146,46
			Місяць 1	42	2	32,04	3,01	108,05
			Місяць 2	42	2	33,52	7,67	126,34
			Місяць 3	43	1	35,94	3,98	151,51
		gEVAR/Y	Доба 0	10	0	53,44	27,66	138,10
			Місяць 1	10	0	57,76	21,95	145,08
			Місяць 2	9	1	60,28	28,77	128,29
			Місяць 3	10	0	58,44	18,29	118,24
20 мкг/мл	gE	VAR/E	Доба 0	44	1	2,05	0,77	14,30
			Місяць 1	44	1	2,41	0,57	20,96
			Місяць 2	43	2	2,75	0,86	30,33
			Місяць 3	43	2	2,71	0,60	14,05
		gE/E	Доба 0	43	2	2,15	0,78	37,21
			Місяць 1	42	3	8,48	0,76	45,95
			Місяць 2	42	3	7,76	0,93	51,08
			Місяць 3	42	3	23,31	1,97	101,46
		gE/Y	Доба 0	10	0	2,36	1,01	4,88
			Місяць 1	9	1	12,71	2,17	43,15
			Місяць 2	10	0	20,50	9,37	60,58
			Місяць 3	10	0	30,14	4,72	76,56

Продовження таблиці 1,2

		gEVAR/E	Доба 0	42	2	2,08	0,59	49,50
			Місяць 1	42	2	6,68	0,94	49,37
			Місяць 2	42	2	7,09	0,79	43,68
			Місяць 3	43	1	25,27	3,01	117,38
		gEVAR/Y	Доба 0	10	0	4,29	1,85	20,39
			Місяць 1	10	0	15,21	5,89	51,54
			Місяць 2	9	1	20,06	8,00	44,11
			Місяць 3	10	0	26,11	6,72	58,00
4 мкг/мл	gE	VAR/E	Доба 0	44	1	1,63	0,67	14,80
			Місяць 1	44	1	2,37	0,26	17,20
			Місяць 2	43	2	2,03	0,62	15,40
			Місяць 3	43	2	2,48	0,47	11,36
		gE/E	Доба 0	43	2	1,75	0,29	25,55
			Місяць 1	42	3	5,74	0,65	67,46
			Місяць 2	42	3	5,36	0,87	38,39
			Місяць 3	42	3	20,95	1,78	104,34
		gE/Y	Доба 0	10	0	2,26	0,85	6,21
			Місяць 1	9	1	8,55	0,83	49,06
			Місяць 2	10	0	15,55	4,71	51,20
			Місяць 3	10	0	25,27	3,93	56,99
		gEVAR/E	Доба 0	42	2	1,94	0,66	43,49
			Місяць 1	42	2	4,64	0,88	58,76
			Місяць 2	42	2	4,90	0,91	40,34
			Місяць 3	43	1	21,47	4,02	110,76
		gEVAR/Y	Доба 0	10	0	3,31	1,31	10,99
			Місяць 1	10	0	13,14	3,86	40,77
			Місяць 2	9	1	16,14	3,08	47,30
			Місяць 3	10	0	22,09	3,58	54,23

gE/Y=gE-AS1/18-30 років

gEVAR/Y=gE-AS1+Varilrix/18-30 років

VAR/E=Varilrix/50-70 років

gE/E=gE-AS1/50-70 років

gEVAR/E=gE-AS1+Varilrix/50-70 років

N=число осіб з дійсними результатами

N нед.=число осіб з недостатніми результатами

СГТ=Середнє геометричне Титр

НО,ВО= Lower, Вище обмеження 95% довірчий інтервал

Мін, Макс = Мінімум, Максимум

Таблиця 1,3

Лімфопроліферація: Статистика висновку на індекс стимуляції (когорта АТР стосовно імуногенності)

Групи порівняння	Концентрація	Стимулювальний Антиген	Відлік часу	P-значення Крускала-Валліса
gE\YTagEVAR\Y	0,1CPAU/мл	BBB	Доба 0	0,1509
			Місяць 1	0,3272
			Місяць 2	0,6242
			Місяць 3	0,8206
	1 CPAU/мл	BBB	Доба 0	0,3643
			Місяць 1	0,3691
			Місяць 2	0,5676
			Місяць 3	0,3643
	20 мкг/мл	gE	Доба 0	0,0963
			Місяць 1	0,7440
			Місяць 2	0,8065
			Місяць 3	0,7624

Продовження таблиці 1,3

	4 мкг/мл	gE	Доба 0	0,2899
			Місяць 1	0,3691
			Місяць 2	0,9349
			Місяць 3	0,7624
VAR/E та gE/E	0,1 СРАU/мл	BBB	Доба 0	0,9594
			Місяць 1	0,9037
			Місяць 2	0,7317
			Місяць 3	0,6226
	1 СРАU/мл	BBB	Доба 0	0,6899
			Місяць 1	0,1062
			Місяць 2	0,5041
			Місяць 3	0,4657
	20 мкг/мл	gE	Доба 0	0,9526
			Місяць 1	0,0000
			Місяць 2	0,0000
			Місяць 3	0,0000
	4 мкг/мл	gE	Доба 0	0,7342
			Місяць 1	0,0002
			Місяць 2	0,0000
			Місяць 3	0,0000
gE/E та gEVAR/E	0,1 СРАU/мл	VzAg	Доба 0	0,3794
			Місяць 1	0,5489
			Місяць 2	0,6939
			Місяць 3	0,1903
	1 СРАU/мл	VzAg	Доба 0	0,5097
			Місяць 1	0,2412
			Місяць 2	0,3855
			Місяць 3	0,3653
	20 мкг/мл	gE	Доба 0	0,6226
			Місяць 1	0,1375
			Місяць 2	0,6164
			Місяць 3	0,5737
	4 мкг/мл	gE	Доба 0	0,6226
			Місяць 1	0,4524
			Місяць 2	0,8161
			Місяць 3	0,9160
VAR/E та gEVAR/E	0,1 СРАU/мл	VzAg	Доба 0	0,5059
			Місяць 1	0,5922
			Місяць 2	0,8812
			Місяць 3	0,0913
	1 СРАU/мл	VzAg	Доба 0	0,2688
			Місяць 1	0,5803
			Місяць 2	0,7450
			Місяць 3	0,1253
	20 мкг/мл	gE	Доба 0	0,7690
			Місяць 1	0,0000
			Місяць 2	0,0000
			Місяць 3	0,0000
	4 мкг/мл	gE	Доба 0	0,3553
			Місяць 1	0,0016
			Місяць 2	0,0000
			Місяць 3	0,0000

gE/Y=gE-AS1/18-30 років

gEVAR/Y=gE-AS1+Varilrix/18-30 років

VAR/E=Varilrix/50-70 років

gE/E=gE-AS1/50-70 років

gEVAR/E=gE-AS1+Varilrix/50-70 років

Таблиця 1,4

Лімфопроліферація: Середнє геометричне разів збільшення (СГР) (когорта АТР стосовно імуногенності)

Концентрація	Стимулювальний Антиген	Група	Співвідношення ПІСЛЯ/ПЕРЕД	N	N нед.	СГР	НО	ВО	Мін	Макс
0,1СРАУ/мл	BBB-	VAR/E	Місяць 1/Місяць 0	43	2	1,54	1,01	2,34	0,04	27,05
			Місяць 2/Місяць 0	42	3	1,65	1,05	2,58	0,09	52,56
			Місяць 3/Місяць 0	42	3	2,04	1,39	2,99	0,29	48,92
		gE/E	Місяць 1/Місяць 0	41	4	1,39	1,01	1,92	0,15	18,32
			Місяць 2/Місяць 0	41	4	1,42	0,94	2,12	0,02	20,08
			Місяць 3/Місяць 0	41	4	1,86	1,38	2,52	0,13	14,83
		gE/Y	Місяць 1/Місяць 0	9	1	0,68	0,28	1,61	0,05	1,53
			Місяць 2/Місяць 0	10	0	1,01	0,73	1,40	0,44	1,72
			Місяць 3/Місяць 0	10	0	1,16	0,88	1,53	0,61	2,17
		gEVAR/E	Місяць 1/Місяць 0	40	4	2,10	1,45	3,04	0,13	31,67
			Місяць 2/Місяць 0	40	4	2,06	1,36	3,11	0,06	58,19
			Місяць 3/Місяць 0	41	3	3,22	2,28	4,54	0,86	82,33
		gEVAR/Y	Місяць 1/Місяць 0	10	0	0,87	0,63	1,20	0,34	1,44
			Місяць 2/Місяць 0	9	1	0,87	0,52	1,43	0,18	1,37
			Місяць 3/Місяць 0	10	0	0,64	0,37	1,11	0,12	1,06
1 СРАУ/мл	BBB-	VAR/E	Місяць 1/Місяць 0	43	2	1,73	1,17	2,56	0,06	86,17
			Місяць 2/Місяць 0	42	3	1,63	1,06	2,51	0,08	124,71
			Місяць 3/Місяць 0	42	3	1,79	1,24	2,59	0,47	70,57
		gE/E	Місяць 1/Місяць 0	41	4	1,18	0,90	1,53	0,05	13,44
			Місяць 2/Місяць 0	41	4	1,16	0,82	1,64	0,01	1894
			Місяць 3/Місяць 0	41	4	1,64	1,23	2,18	0,09	19,91
		gEA	Місяць 1/Місяць 0	9	1	0,75	0,32	1,73	0,05	1,38
			Місяць 2/Місяць 0	10	0	1,14	0,91	1,42	0,78	1,81
			Місяць 3/Місяць 0	10	0	1,21	1,01	1,46	0,83	1,69
		gEVAR/E	Місяць 1/Місяць 0	40	4	1,85	1,40	2,43	0,46	15,65
			Місяць 2/Місяць 0	40	4	1,82	1,33	2,49	0,13	48,63
			Місяць 3/Місяць 0	41	3	2,52	1,88	3,38	0,88	80,53
		gEVAR/Y	Місяць 1/Місяць 0	10	0	0,93	0,75	1,17	0,48	1,33
			Місяць 2/Місяць 0	9	1	0,98	0,79	1,22	0,60	1,26
			Місяць 3/Місяць 0	10	0	0,76	0,46	1,26	0,15	1,29
20 мкг/мл	gE	VAR/E	Місяць 1/Місяць 0	43	2	1,35	1,04	1,75	0,16	11,02
			Місяць 2/Місяць 0	42	3	1,46	1,10	1,94	0,27	20,90
			Місяць 3/Місяць 0	42	3	1,90	1,42	2,54	0,39	26,66
		gE/E	Місяць 1/Місяць 0	41	4	4,26	2,98	6,07	0,22	74,67
			Місяць 2/Місяць 0	41	4	3,62	2,41	5,46	0,05	28,79
			Місяць 3/Місяць 0	41	4	13,90	9,16	21,07	0,31	205,73
		gE/Y	Місяць 1/Місяць 0	9	1	3,84	1,17	12,65	0,11	12,75
			Місяць 2/Місяць 0	10	0	7,45	5,15	10,77	3,91	15,23
			Місяць 3/Місяць 0	10	0	12,50	7,41	21,10	3,14	37,77
		gEVAR/E	Місяць 1/Місяць 0	40	4	3,89	2,90	5,22	0,95	28,69
			Місяць 2/Місяць 0	40	4	3,86	2,54	5,87	0,03	38,27
			Місяць 3/Місяць 0	41	3	17,92	12,65	25,38	1,38	172,56
		gEVAR/Y	Місяць 1/Місяць 0	10	0	3,07	1,40	6,72	0,38	15,77
			Місяць 2/Місяць 0	9	1	4,09	2,10	7,98	1,85	15,42
			Місяць 3/Місяць 0	10	0	4,25	1,60	11,30	0,28	15,60
4 м кг/мл	gE	VAR/E	Місяць 1/Місяць 0	43	2	1,75	1,36	2,25	0,08	8,82
			Місяць 2/Місяць 0	42	3	1,40	1,03	1,89	0,12	36,27
			Місяць 3/Місяць 0	42	3	2,17	1,60	2,95	0,51	66,05
		gE/E	Місяць 1/Місяць 0	41	4	3,32	2,34	4,69	0,31	36,29
			Місяць 2/Місяць 0	41	4	3,10	2,02	4,76	0,04	25,22
			Місяць 3/Місяць 0	41	4	14,32	9,39	21,82	0,26	110,97

Продовження таблиці 1,4

		gEA	Місяць 1/Місяць 0	9	1	2,88	0,75	11,06	0,07	21,03
			Місяць 2/Місяць 0	10	0	5,91	3,32	10,52	2,49	31,74
			Місяць 3/Місяць 0	10	0	10,95	5,62	21,37	3,07	48,19
		gEVAR/E	Місяць 1/Місяць 0	40	4	2,90	2,26	3,71	0,54	22,40
			Місяць 2/Місяць 0	40	4	2,96	2,08	4,21	0,10	35,98
			Місяць 3/Місяць 0	41	3	16,40	11,62	23,15	1,51	237,09
		gEVAR/Y	Місяць 1/Місяць 0	10	0	3,43	1,61	7,32	0,41	16,60
			Місяць 2/Місяць 0	9	1	3,98	1,76	9,01	0,91	31,37
			Місяць 3/Місяць 0	10	0	4,65	1,72	12,60	0,30	19,48

gE/Y=gE-AS1/18-30 років

gEVAR/Y=gE-AS1+Varilrix/18-30 років

VAR/E=Varilrix/50-70 років

gE/E=gE-AS1/50-70 років

gEVAR/E=gE-AS1+Varilrix/50-70 років

N=число осіб з дійсними результатами

N нед.=число осіб з недостатніми результатами

СГР=Середнє геометричне співвідношення

НО, ВО = Нижче, Вище обмеження 95% довірчого інтервалу для СГР

Мін, Макс = Мінімум, Максимум

Висновки

Вакцина gE AS1 та супутнє введення gE AS1
штамом ОКА провокують гарну імунну реакцію у

порівнянні з реакцією, отриманою з самотнім
штамом ОКА.

SEQUENCE LISTING

5 <110> Glaxosmithkline biologicals
 <120> vaccine

 10 <130> VB61301
 <160> 1

 <170> FastSEQ for Windows Version 4.0

 15 <210> 1
 <211> 546
 <212> PRT
 <213> varicella zoster virus gE

 20 <400> 1
 Met Gly Thr Val Asn Lys Pro Val Val Gly Val Leu Met Gly Phe Gly
 1 5 10 15
 Ile Ile Thr Gly Thr Leu Arg Ile Thr Asn Pro Val Arg Ala Ser Val
 20 25 30
 25 Leu Arg Tyr Asp Asp Phe His Ile Asp Glu Asp Lys Leu Asp Thr Asn
 35 40 45
 Ser Val Tyr Glu Pro Tyr Tyr His Ser Asp His Ala Glu Ser Ser Trp
 50 55 60
 Val Asn Arg Gly Glu Ser Ser Arg Lys Ala Tyr Asp His Asn Ser Pro
 30 65 70 75 80
 Tyr Ile Trp Pro Arg Asn Asp Tyr Asp Gly Phe Leu Glu Asn Ala His
 85 90 95
 Glu His His Gly Val Tyr Asn Gln Gly Arg Gly Ile Asp Ser Gly Glu
 100 105 110
 35 Arg Leu Met Gln Pro Thr Gln Met Ser Ala Gln Glu Asp Leu Gly Asp
 115 120 125
 Asp Thr Gly Ile His Val Ile Pro Thr Leu Asn Gly Asp Asp Arg His
 130 135 140
 Lys Ile Val Asn Val Asp Gln Arg Gln Tyr Gly Asp Val Phe Lys Gly
 40 145 150 155 160

Asp Leu Asn Pro Lys Pro Gln Gly Gln Arg Leu Ile Glu Val Ser Val
 165 170 175
 Glu Glu Asn His Pro Phe Thr Leu Arg Ala Pro Ile Gln Arg Ile Tyr
 180 185 190
 5 Gly Val Arg Tyr Thr Glu Thr Trp Ser Phe Leu Pro Ser Leu Thr Cys
 195 200 205
 Thr Gly Asp Ala Ala Pro Ala Ile Gln His Ile Cys Leu Lys His Thr
 210 215 220
 Thr Cys Phe Gln Asp Val Val Val Asp Val Asp Cys Ala Glu Asn Thr
 10 225 230 235 240
 Lys Glu Asp Gln Leu Ala Glu Ile Ser Tyr Arg Phe Gln Gly Lys Lys
 245 250 255
 Glu Ala Asp Gln Pro Trp Ile Val Val Asn Thr Ser Thr Leu Phe Asp
 260 265 270
 15 Glu Leu Glu Leu Asp Pro Pro Glu Ile Glu Pro Gly Val Leu Lys Val
 275 280 285
 Leu Arg Thr Glu Lys Gln Tyr Leu Gly Val Tyr Ile Trp Asn Met Arg
 290 295 300
 Gly Ser Asp Gly Thr Ser Thr Tyr Ala Thr Phe Leu Val Thr Trp Lys
 20 305 310 315 320
 Gly Asp Glu Lys Thr Arg Asn Pro Thr Pro Ala Val Thr Pro Gln Pro
 325 330 335
 Arg Gly Ala Glu Phe His Met Trp Asn Tyr His Ser His Val Phe Ser
 340 345 350
 25 Val Gly Asp Thr Phe Ser Leu Ala Met His Leu Gln Tyr Lys Ile His
 355 360 365
 Glu Ala Pro Phe Asp Leu Leu Leu Glu Trp Leu Tyr Val Pro Ile Asp
 370 375 380
 Pro Thr Cys Gln Pro Met Arg Leu Tyr Ser Thr Cys Leu Tyr His Pro
 30 385 390 395 400
 Asn Ala Pro Gln Cys Leu Ser His Met Asn Ser Gly Cys Thr Phe Thr
 405 410 415
 Ser Pro His Leu Ala Gln Arg Val Ala Ser Thr Val Tyr Gln Asn Cys
 420 425 430
 35 Glu His Ala Asp Asn Tyr Thr Ala Tyr Cys Leu Gly Ile Ser His Met
 435 440 445
 Glu Pro Ser Phe Gly Leu Ile Leu His Asp Gly Gly Thr Thr Leu Lys
 450 455 460
 Phe Val Asp Thr Pro Glu Ser Leu Ser Gly Leu Tyr Val Phe Val Val
 40 465 470 475 480

Tyr Phe Asn Gly His Val Glu Ala Val Ala Tyr Thr Val Val Ser Thr
 485 490 495
 Val Asp His Phe Val Asn Ala Ile Glu Glu Arg Gly Phe Pro Pro Thr
 500 505 510
 Ala Gly Gln Pro Pro Ala Thr Thr Lys Pro Lys Glu Ile Thr Pro Val
 515 520 525
 Asn Pro Gly Thr Ser Pro Leu Ile Arg Tyr Ala Ala Trp Thr Gly Gly
 530 535 540
 Leu Ala
 545

1 MGTVNKPVVG VLMGFGIITG TLRITNPVRA SVLRYDDFHI DEDKLDITNSV YEPYHSDHA
 61 ESSWVNRGES SRKAYDHNSP YIWPNDYDG FLENAHEHHG VYNQGRGIDS GERLMQPTQM
 121 SAQEDLGDDT GIHVIPTLNG DDRHKIVNVD QRQYGDVFKG DLNPKPQQQR LIEVSVEENH
 181 PFTLRAPQIR IYGVRYTETW SFLPSLTCTG DAAPAIQHIC LKHTTCFQDV VVDVDCAEHT
 241 KEDQLAEISY RFQGGKEADQ PWIVVNTSTL FDELELDPPE IEPGVLKVLK TEKQYLGYYI
 301 WNMGRGSDGTS TYATPLVTWK GDEKTRNPTP AVTPQPRGAE FHMWNYHSHV PSVGDTFSLA
 361 MHLQYKIHEA PFDLLEWLY VPIDPTCQPM RLYSTCLYHP NAPQCLSHMN SGCTFTSPHL
 421 AQRVASTVYQ NCEHADNYTA YCLGISHMEP SFGLILHDGG TTLKFVDTPF SLGGLYVFVV
 481 YFNGHVEAVA YTVVSTVDHF VNAIEERGFP PTAGQPPATT KPKEITPVNP GTSPLIRYAA
 541 WTGGLA

Fig.1

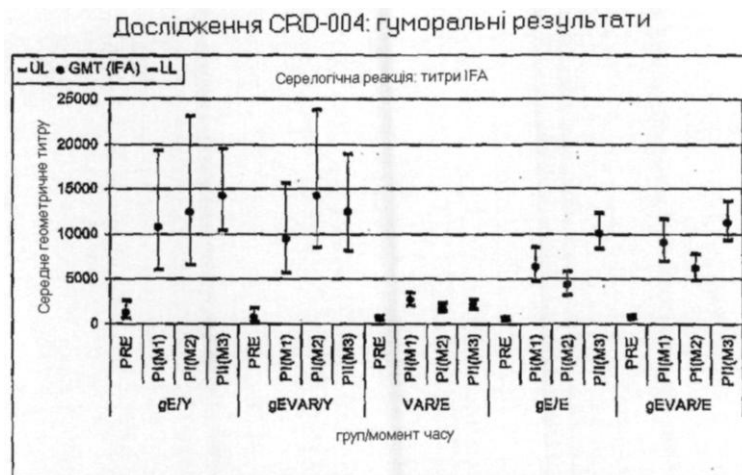
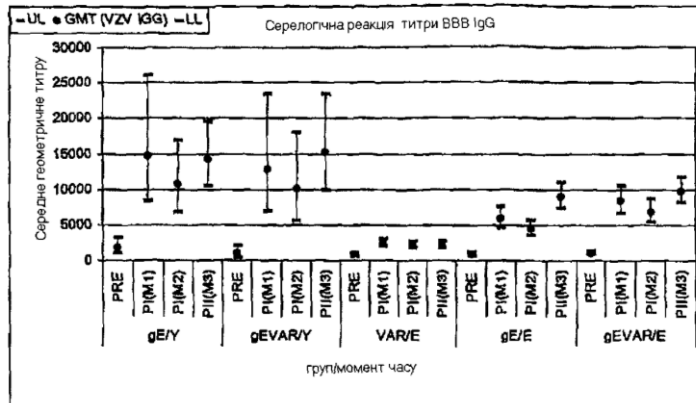


Fig.2

Дослідження CRD-004: гуморальні результати



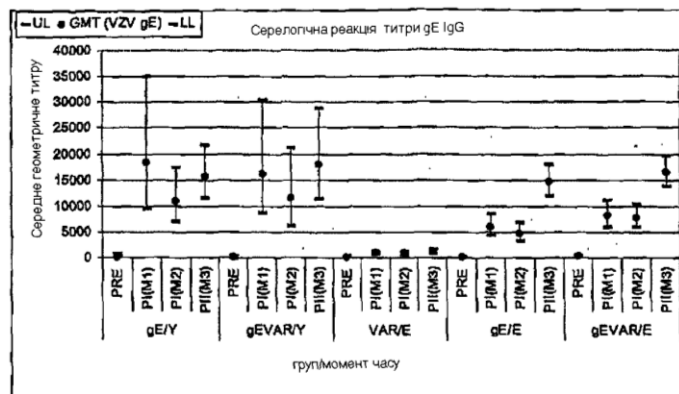
22/10/04

Objectives 2004 LDC

2

Fig. 3

Дослідження CRD-004: гуморальні результати



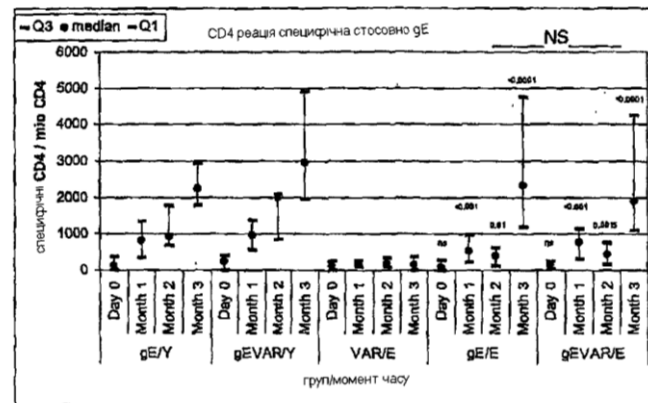
22/10/04

Objectives 2004 LDC

3

Fig. 4

Дослідження CRD-004: результати CMI (ICS)



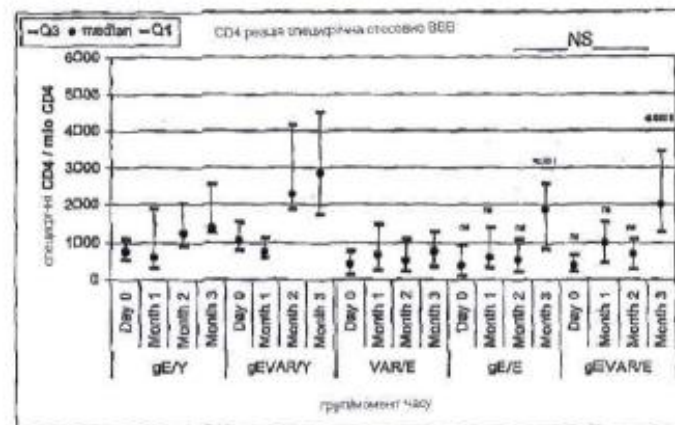
22/10/04

Objectives 2004 LDC

4

Фіг.5

Дослідження CRD-004: результати CMI (ICS)



22/10/04

Objectives 2004 LDC

5

Фіг.6