

# ФОРМИРОВАНИЕ ГУМОРАЛЬНОГО И КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА НА КОРЕВУЮ ВАКЦИНУ У ВЗРОСЛЫХ

А.П. Топтыгина<sup>1,3</sup>, Ю.Ю. Андреев<sup>1</sup>, М.А. Смердова<sup>1</sup>, А.Ю. Зеткин<sup>2</sup>, Т.Г. Клыкова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФБУН Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГКУ Главный центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора (специального назначения) МО РФ, Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ВПО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

**Резюме.** Несмотря на приверженность большинства стран политике массовой вакцинации населения против кори, все еще не удается достичь элиминации этой инфекции. По всему миру отмечаются вспышки кори, где подавляющее большинство заболевших относится к возрасту 18–35 лет. Исследования противокоревых IgG-антител в разных регионах России выявляют повышение уровня серонегативных к вирусу кори среди молодых взрослых. Целью настоящего исследования было изучить процессы формирования гуморального и клеточного иммунитета в ответ на прививку против кори у серонегативных взрослых в возрасте от 18 до 30 лет. В исследовании участвовали 50 здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 30 лет, серонегативных в отношении антител к кори. Уровень противокоревых IgM и IgG определяли методом ИФА (Вектор-Бест, Россия). Субклассы специфических IgG-антител определяли методом ИФА, заменив IgG-конъюгат на IgG1-, IgG2-, IgG3-, IgG4-конъюгаты, специфические IgA-антитела определяли методом ИФА с использованием IgA-конъюгата (Полигност, Россия) в концентрации 1 мкг/мл. Авидность антител определяли методом ИФА (Euroimmun, Германия). Клеточный противокоревой иммунитет оценивали по уровню экспрессии CD107a на CD8<sup>hi</sup>-лимфоцитах в ответ на антигены вирусов кори. Специфический клеточный ответ на антигены вирусов кори до вакцинации был выявлен у 50% обследованных лиц, у 40% противокоревого клеточного иммунного ответа не было, а у 10% ответ был расценен как сомнительный. Через 6 недель после вакцинации все привитые выработали специфические IgG-антитела против вируса кори в защитном количестве 1,33 (0,85–1,82) МЕ/мл [Ме (LQ–UQ)]. Противокоревые IgA-антитела составили 0,655 (0,423–1,208) МЕ/мл [Ме (LQ–UQ)]. Специфических IgM-антител через 6 недель после вакцинации не обнаружено. Первичным типом иммунного ответа (преобладание низкоавидных специфических антител IgG3-субкласса) реагировали на прививку 24 из 50 человек, а вторичный тип иммунного ответа (высокоавидные противокоревые антитела преимущественно IgG1-субкласса) продемонстрировали 26 человек. Специфический клеточный иммунный ответ на антигены вируса кори был обнаружен у 47 из 50 обследованных, у 3 человек ответ был расценен как сомнительный. Дальнейший анализ позволил выделить группу людей, не вакцинированных против кори (18 человек), хотя у 60% из них имелись сведения о двукратной прививке в детстве, и группу вакцинированных в детстве от кори (32 человека), потерявших в процессе жизни защитные антитела (23 человека), антитела (плазматические клетки) и Т-клетки памяти (3 человека), антитела и В-клетки памяти (6 человек). Такое распределение свидетельствует о том, что клеточный и гуморальный иммунный ответы против вирусов кори формируются и сохраняются независимо друг от друга.

**Ключевые слова:** корь, антитела, специфический клеточный иммунитет, вакцинация взрослых.

## Адрес для переписки:

Топтыгина Анна Павловна  
125212, Россия, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10,  
ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского.  
Тел.: 8 (495) 452-18-01 (служебн.). Факс: 8 (495) 452-18-30.  
E-mail: toptyginaanna@rambler.ru

## Contacts:

Anna P. Toptygina  
125212, Russian Federation, Moscow, Admiral Makarov str., 10,  
G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology  
and Microbiology.  
Phone: +7 (495) 452-18-01 (office). Fax: +7 (495) 452-18-30.  
E-mail: toptyginaanna@rambler.ru

## Библиографическое описание:

Топтыгина А.П., Андреев Ю.Ю., Смердова М.А., Зеткин А.Ю., Клыкова Т.Г. Формирование гуморального и клеточного иммунитета на коревую вакцину у взрослых // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10, № 1. С. 137–144. doi: 10.15789/2220-7619-FOH-1334

© Топтыгина А.П. и соавт., 2020

## Citation:

Toptygina A.P., Andreev Yu.Yu., Smerdova M.A., Zetkin A.Yu., Klykova T.G. Formation of humoral and cellular immunity to measles vaccine in adults // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2020, vol. 10, no. 1, pp. 137–144. doi: 10.15789/2220-7619-FOH-1334

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-FOH-1334>

## FORMATION OF HUMORAL AND CELLULAR IMMUNITY TO MEASLES VACCINE IN ADULTS

Топтыгина А.П.<sup>а,с</sup>, Andreev Yu.Yu.<sup>а</sup>, Smerdova M.A.<sup>а</sup>, Zetkin A.Yu.<sup>б</sup>, Klykova T.G.<sup>б</sup>

<sup>а</sup> G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

<sup>б</sup> Main Center of State Sanitary and Epidemiological Supervision (of special purpose) of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

<sup>с</sup> Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** Despite adherence to the policy of mass measles vaccination in the majority of countries, this infection still remains far from being fully eradicated. Measles outbreaks are reported worldwide, when the vast majority of cases are recorded in subjects of 18–35 years of age. Studies on assessing measles IgG antibody level in different regions of Russia reveal increased percentage of measles seronegative subjects among young adults. Current study was aimed at investigating formation of humoral and cellular immunity after measles vaccination in seronegative adults aged 18 to 30 years old. There were enrolled 50 measles seronegative healthy volunteers aged 18 to 30 years old. Level of anti-measles IgM and IgG antibodies was measured by ELISA (Vector-Best, Russia). Subclasses of measles specific IgG antibodies were analyzed by ELISA, by replacing IgG conjugate for IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 conjugates, whereas measles specific IgA antibodies were estimated by ELISA with IgA conjugate (Polygnost, Russia) at a concentration of 1 µg/ml. Antibody avidity was assessed by ELISA (Euroimmun, Germany). Cell-mediated measles immunity was estimated by CD107a surface expression on CD8hi T cell subset stimulated by measles virus-derived antigens. A specific cellular response to measles antigens before vaccination was detected in 50% of examined subjects, whereas 40% samples showed no signs of cellular immune response, with 10% of remaining cases described as equivocal. It was found that 6 weeks after vaccination all vaccinated subjects developed measles specific IgG antibodies at protective level reaching 1.33 (0.85–1.82) IU/ml [Me (LQ–UQ)]. Anti-measles IgA antibodies were of 0.655 (0.423–1.208) IU/ml [Me (LQ–UQ)]. However, no measles specific IgM antibodies were detected 6 weeks after vaccination. In addition, primary type of immune response (dominant low-avidity anti-measles antibodies IgG3 subclass) to measles vaccination was observed in 24 out of 50 subjects, whereas 26 subjects developed secondary type of immune response (high-avidity anti-measles antibodies dominated by IgG1 subclass). A measles specific cellular immune response was observed in 47 of the 50 examined subjects, and in 3 volunteers it was equivocal. Further analysis revealed a cohort of subjects who were not vaccinated against measles (18 subjects), although 60% of them provided medical record on previous dual measles vaccination occurred in childhood. Another cohort consisted of subjects who had medical record of measles vaccination in childhood (32 subjects), but lost protective measles antibodies produced by plasma cells (23 subjects), and memory T cells (3 subjects), or measles antibodies and memory B cells (6 subjects) over time. Such pattern evidences that measles-specific cellular and humoral arms immune responses were developed and maintained independently of each other.

**Key words:** measles, antibodies, specific cellular immunity, vaccination of adults.

## Введение

Политика массовой вакцинации населения против кори, провозглашенная ВОЗ с целью элиминации этой опасной инфекции, привела к снижению заболеваемости и смертности от кори [23]. Тем не менее достичь элиминации этой инфекции пока не удастся, и на первый план стали выступать проблемы заболеваемости вакцинированных в детстве взрослых. [16, 19]. По всему миру отмечают вспышки кори, где подавляющее большинство заболевших относится к возрасту 18–35 лет [15, 18, 21]. Проводимые исследования уровня противокоревых IgG-антител в разных регионах нашей страны выявляют повышение уровня серонегативных к вирусу кори среди молодых здоровых взрослых [1, 2, 4, 14]. При этом 40–80% этих людей были привиты в детстве от кори, согласно прививочным документам, вторая часть обследованных либо не прививалась, либо не имела прививочных документов. Неясно, эти серонегативные действительно были привиты в детстве и утратили со временем защитный уровень

антител, или вакцинация была проведена некачественно, а, возможно, и вовсе не проводилась. Известно, что после вакцинации образуется не только гуморальный, но и специфический клеточный иммунитет, десятилетиями сохраняющийся в иммунном организме [12]. Кроме того, по спектру субклассов специфических IgG, формирующихся после прививки, можно понять, был ли данный человек ранее привит (реагирует на вакцинацию по вторичному типу иммунного ответа) или нет (первичный тип иммунного ответа) [10].

В связи с вышесказанным, целью настоящего исследования было изучить процессы формирования гуморального и клеточного иммунитета в ответ на прививку против вирусов кори у серонегативных взрослых в возрасте от 18 до 30 лет.

## Материалы и методы

По результатам предварительного исследования сывороток крови от здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 30 лет было выявлено 50 чело-

век, не имевших антител к вирусу кори. Эти 50 человек составили группу обследуемых. В этой группе было проведено исследование специфического клеточного иммунитета к антигенам вируса кори. Затем все 50 человек были вакцинированы против кори вакциной коревой культуральной живой (Микроген, Россия, серия М231), согласно инструкции 0,5 мл подкожно однократно. Через 6 недель после вакцинации было проведено повторное исследование уровня специфических антител и специфического клеточного иммунитета против вирусов кори. Работа была одобрена локальным этическим комитетом ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского, обследованные подписывали информированное согласие на участие в исследованиях. Взятие крови осуществляли из локтевой вены в количестве 4 мл в пробирки с гелем и с гепарином натрия. Сыворотку крови, полученную центрифугированием, разливали в пробирки типа Эппендорф, замораживали и хранили до использования при  $-70^{\circ}\text{C}$ . Специфические IgM- и IgG-антитела в сыворотке крови определяли методом ИФА с помощью тест-систем фирмы «Вектор-Бест» (Россия) «ВектоКорь-IgM» и «ВектоКорь-IgG». Оценку специфической активности сывороток проводили согласно инструкции, прилагаемой к наборам. Защитным уровнем IgG для кори считали показатель 0,2 МЕ/мл [22]. Субклассы специфических IgG-антител определяли также методом ИФА в модификации [11]. Коротко: мы использовали 96-луночные панели, покрытые антигенами кори от коммерческого набора «ВектоКорь IgG», в качестве конъюгата использовали меченные пероксидазой анти-IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4, а также анти-IgA моноклональные антитела (Полигност, Россия) в концентрации 1 мкг/мл. Авидность антител определяли методом ИФА с помощью коммерческого набора (Euroimmun, Германия).

Оценку специфического клеточного иммунитета к антигенам вируса кори осуществляли по ранее описанному методу [6, 12]. Коротко: фракцию мононуклеаров выделяли методом градиентного центрифугирования. Полученные лимфоциты культивировали в среде RPMI-1640 с 10% эмбриональной телячьей сывороткой с добавлением или без (контроль) антигенов вирусов кори при  $37^{\circ}\text{C}$  в атмосфере 5%  $\text{CO}_2$  и 100% влажности. Клетки окрашивали FITC-мечеными антителами к CD8 и CD107a-PE-Cy5. Анализ на проточном цитометре FACSCantoII (технологии и программное обеспечение Becton Dickinson, США) позволил выявить процент дважды положительных клеток, которые соответствовали дегранулировавшим цитотоксическим Т-лимфоцитам, распознавшим антиген вируса кори. Уровень спонтанной дегрануляции не превышал 1%.

Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке с вычислением медианы, первой и третьей квартили [Me (LQ–UQ)] — для анализа концентрации антител и средней и ее ошибки ( $M \pm SE$ ) — для анализа специфического клеточного иммунитета (программный пакет Microsoft Excel 10). Уровень  $p < 0,05$  считали значимым.

## Результаты

Специфический клеточный ответ на антигены вирусов кори до вакцинации против кори был выявлен у 50% обследованных лиц, у 40% специфического клеточного иммунного ответа на антигены кори обнаружено не было, а у 10% ответ был расценен как сомнительный. Иными словами, 20 из 50 человек не имели ни гуморального, ни клеточного иммунитета против вируса кори, а, следовательно, могли заболеть при контакте с больным корью.

Через 6 недель после вакцинации было выявлено, что все привитые выработали специфические антитела против вируса кори в защитном количестве. Средний уровень антител против вируса кори составил для IgG-антител 1,33 (0,85–1,82) МЕ/мл [Me (LQ–UQ)]. Также были выявлены специфические противокоревые IgA-антитела: 0,655 (0,423–1,208) МЕ/мл [Me (LQ–UQ)]. Через 6 недель после вакцинации не было обнаружено специфических IgM-антител.

Ранее было показано, что первичный и вторичный иммунный ответ различается по соотношению субклассов специфических IgG-антител. Так для первичного иммунного ответа характерно преобладание IgG3-субкласса, а для вторичного — IgG1-субкласса [8, 9, 10]. Для того чтобы понять, были ли те 20 человек, которые не имели ни антител, ни клеточного иммунитета к вирусу кори привиты, но утратили иммунитет в процессе жизни, или они не были реально вакцинированы в детстве, было важно узнать, первичным или вторичным иммунным ответом реагируют они на вакцинацию против кори. Было проведено разделение по спектру субклассов специфических IgG [10] на подгруппу А, ответившую на вакцинацию первичным типом иммунного ответа, и подгруппу Б, ответившую на прививку вторичным иммунным ответом. Оказалось, что первичным типом иммунного ответа реагировали на прививку 24 из 50 человек, а вторичный тип иммунного ответа продемонстрировали 26 человек, абсолютные значения полученных результатов представлены в таблице.

По уровню специфических IgG эти две подгруппы не различались, различия касались соотношения специфических IgG1- и IgG3-субклассов и авидности антител. На рисунке 1 хорошо видны различия в профилях субклас-

**Таблица. Показатели специфического гуморального иммунного ответа через 6 недель после вакцинации против вируса кори, Me (LQ-HQ)**

Table. Parameters of the specific humoral immune response in the 6 weeks after vaccination against measles virus, Me (LQ-HQ)

	IgG	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	Авидность Avidity
<b>Первичный иммунный ответ (подгруппа А)</b> Primary immune response (subgroup A)	1,24 (0,69–1,95)	0,80 (0,56–0,98)	0 (0–0)	0,96 (0,67–1,02)	0 (0–0,12)	0,73 (0,51–1,29)	39,8 (34,2–43,1)
<b>Вторичный иммунный ответ (подгруппа Б)</b> Secondary immune response (subgroup B)	1,35 (0,87–1,75)	1,18 (0,83–1,57)	0 (0–0)	0,22 (0,17–0,36)	0,12 (0–0,15)	0,61 (0,40–0,91)	82,8 (81,5–84,5)

сов IgG ответивших первичным (подгруппа А) и вторичным (подгруппа Б) типом иммунного ответа на вакцинацию против кори. В подгруппе А авидность антител колебалась от 27,5 до 51,1% (медиана 39,8%), а в подгруппе Б — от 73,6 до 88,3% (медиана 82,8%).

Важно отметить, что 18 из 20 серонегативных человек, не имевших до вакцинации и специфического клеточного иммунитета, ответили на прививку первичным типом иммунного ответа. Более того, в подгруппу А с первичным типом иммунного ответа попали 3 из 5 первоначально серонегативных человек, имевших сомнительный уровень специфического клеточного ответа на вирус кори и 3 также серонегативных, но имевших специфический клеточный ответ на антигены вируса кори до вак-

цинации. Два человека, не имевших ни гуморального, ни клеточного иммунитета к вирусу кори до вакцинации ответили на прививку вторичным типом иммунного ответа.

Специфический клеточный иммунный ответ на антигены вируса кори был обнаружен у 47 из 50 обследованных. У 3 человек специфический клеточный иммунный ответ был расценен как сомнительный (до вакцинации эти люди не имели специфического клеточного иммунного ответа на антигены кори). Все остальные люди, не имевшие до вакцинации специфического клеточного иммунного ответа на антигены вируса кори, и те, чей ответ был исходно расценен как сомнительный, после вакцинации продемонстрировали хороший уровень специфического клеточного иммунного ответа, по уровню равный ответу, который был у лиц, которые исходно имели клеточный иммунный ответ к вирусам кори (рис. 2). Группа обследованных, имевших специфический клеточный иммунный ответ к антигенам вируса кори еще до вакцинации, продемонстрировала значимое повышение этого показателя после вакцинации ( $p < 0,05$ ). Интересно, что из 3 человек, продемонстрировавших сомнительный уровень специфического клеточного иммунного ответа после вакцинации, у одного был невысокий, но защитный уровень антител, а два других имели высокий уровень антител к вирусу кори. При этом все они ответили на прививку первичным типом иммунного ответа.

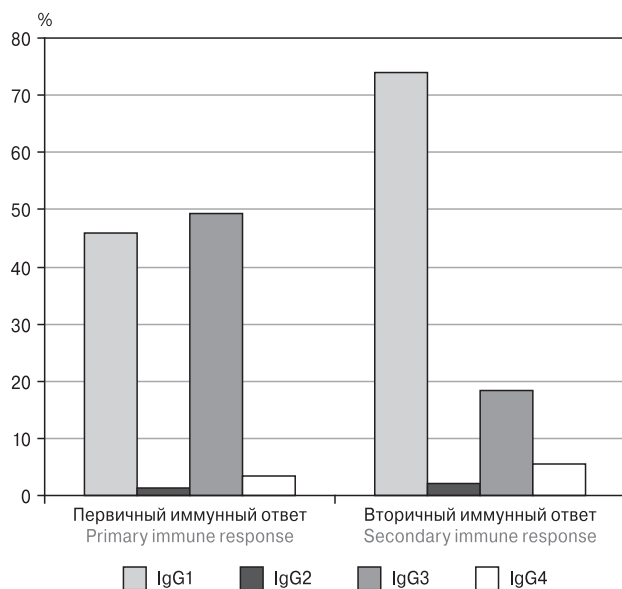
**Рисунок 1. Спектр субклассов противокоревых IgG-антител у первоначально серонегативных взрослых через 6 недель после прививки (в процентах от общего противокорьевого IgG)**

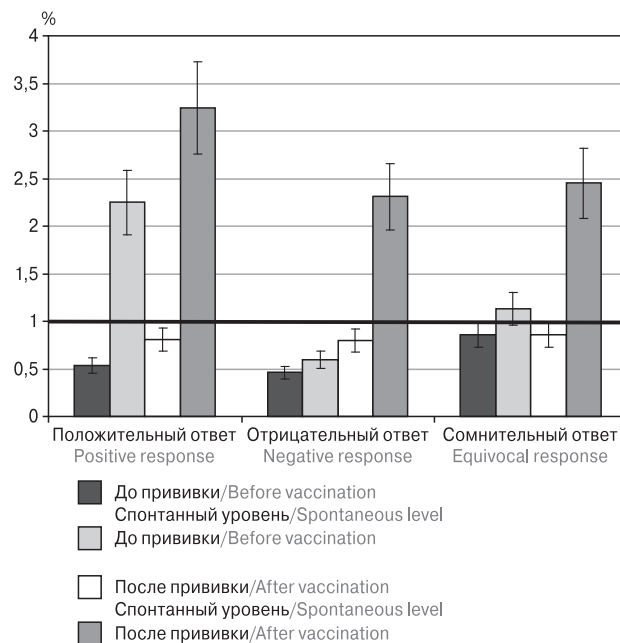
Figure 1. The subclasses' spectrum of anti-measles IgG antibodies in initially seronegative adults in the 6 weeks after vaccination (as a percentage of total measles IgG)

## Обсуждение

В результате проведенного исследования было показано, что у части молодых взрослых, серонегативных к антигенам вируса кори, имеется специфический клеточный иммунитет к этому вирусу. Это свидетельствует о том, что эти люди были привиты от кори в детстве, но в процессе жизни утратили гуморальный и сохранили клеточный иммунитет к вирусу кори. Это наблюдение позволяет думать, что клеточный и гу-

моральный иммунный ответы против вирусов кори сохраняются многие годы независимо друг от друга, внося каждый свой вклад в защиту организма от инфекции. Более того, после прививки против кори выявлено 4 возможных сочетания специфического клеточного и гуморального иммунного ответа: 1) с высоким уровнем антител и специфических Т-клеток; 2) с низким, но защитным уровнем антител, и специфических Т-клеток; 3) сочетание высокого уровня антител и невысокого уровня специфических Т-клеток и 4) сочетание низкого, но защитного уровня антител и высокого уровня специфических Т-клеток. Такое распределение свидетельствует о том, что клеточный и гуморальный иммунный ответ против вирусов кори формируются также независимо друг от друга. Следует подчеркнуть, что все 50 изначально серонегативных людей после вакцинации против кори сформировали защитные уровни специфических антител и специфический клеточный иммунитет (в последнем случае 3 человека ответили слабо, но все-таки ответили). По-видимому, есть генетическая предрасположенность к превалированию гуморального или клеточного типа иммунного ответа на конкретный антиген. Возможно, это связано с конкретными HLA-антигенами данного человека, так как они отвечают за презентацию вирусного антигена Т-клеткам, а В-клетки в такой презентации не нуждаются [20]. Возможно, свою лепту вносят индивидуальные различия в уровнях продукции ключевых цитокинов [17].

Интересные результаты были получены при анализе спектра субклассов специфических IgG. 18 из 20 человек, не имевших до прививки ни гуморального, ни клеточного иммунитета против вируса кори, ответили первичным типом иммунного ответа. По-видимому, эти люди не были привиты в детстве от кори. 23 из 26 человек изначально серонегативных, но имевших специфический клеточный иммунитет против вирусов кори ответили по вторичному типу. Эти люди были привиты от кори в детстве, но утратили в процессе жизни защитные антитела. Однако у них сохранились специфические цитотоксические Т-лимфоциты, обеспечивавшие клеточный иммунитет к вирусу кори и, по-видимому, у них сохранились В-клетки памяти. Эти клетки никак не проявляют себя, пока есть защитные антитела и нет встречи с вирусом. Но со времени вакцинации в детстве они несут перестроенные рецепторы, преимущественно IgG1-субкласса. Поэтому, при проведенной нами вакцинации (а для этой когорты — ревакцинации), В-клетки памяти быстро активировались, воссоздали популяцию плазматических клеток с уже перестроенным рецептором, которые быстро начали синтезировать специфические антитела преимущественно IgG1-субкласса.



**Рисунок 2. Экспрессия CD107a на CD8<sup>hi</sup> лимфоцитах в ответ на антигены вирусов кори до и через 6 недель после прививки у первоначально серонегативных взрослых (в процентах от общего количества CD8<sup>hi</sup>)**

Figure 2. Expression of CD107a on CD8<sup>hi</sup> lymphocytes in response to measles virus antigens before and 6 weeks after vaccination in initially seronegative adults (as a percentage of total CD8<sup>hi</sup>)

**Примечание.** Жирной линией показан уровень спонтанной дегрануляции 1%.

Note. The bold line shows the level of spontaneous degranulation of 1%.

Эти два варианта ответа на вакцинацию можно назвать типичными. Важно понять, почему несколько человек ответили нетипично. Так два человека, не имевших до прививки ни гуморального, ни клеточного иммунитета против вируса кори, ответили на вакцинацию вторичным типом иммунного ответа. Эта ситуация возможна, если предположить, что они были вакцинированы в детстве, но за время жизни потеряли специфический клеточный иммунитет и антитела к вирусу кори. При этом у них сохранились специфические В-клетки памяти. После нашей вакцинации они ответили на вирус синтезом IgG1-антител (вторичный тип), а клеточный иммунитет сформировался заново, поскольку Т- и В-клеточный иммунный ответы развиваются, во многом, параллельно и независимо. Примерно такая же ситуация сложилась у одного изначально серонегативного, и имевшего сомнительный (очень слабый) клеточный ответ. Он, очевидно, был привит в детстве, потерял в процессе жизни антитела, да и от специфического Т-клеточного иммунитета остались следы, но сохранились

В-клетки памяти. После нашей вакцинации (ревакцинации) В-клетки памяти ответили IgG1-антителами, а оставшиеся Т-клетки памяти продемонстрировали бустер-эффект.

Особый интерес представляют 3 человека, у которых изначально не было антител, но был хороший Т-клеточный ответ на вирус кори. Сюда же следует отнести еще двух человек, не имевших антител, но демонстрировавших слабый (сомнительный) Т-клеточный ответ. Наличие специфического клеточного иммунитета позволяет думать, что все эти люди были вакцинированы в детстве, однако ответили они на нашу вакцинацию первичным типом иммунного ответа. По-видимому, эти люди в процессе своей жизни потеряли не только антитела, но и В-клетки памяти, тогда как специфический Т-клеточный ответ на вирус кори сохранился в большей или меньшей степени. После нашей вакцинации В-клеточное звено иммунитета запустило иммунный ответ *de novo*, то есть ответило первичным типом с преимуществом IgG3-субкласса антител, а более-менее сохранное Т-клеточное звено просто бустировало в ответ на антиген.

Таким образом, мы видим, что в группе серонегативных к антигенам вируса кори взрослых существует несколько подгрупп. По спектру субклассов IgG-антител, образовавшихся после прививки и наличию специфического Т-клеточного иммунного ответа на антигены вируса кори до вакцинации мы условно разделили их на вакцинированных в детстве (32 человека) и не вакцинированных (18 человек). Тем не менее у 60% лиц, отнесенных нами в группу не привитых, имелись сведения о прививке в детстве, причем двукратной, как положено по российскому календарю. Как это может быть объяснено? Поскольку все эти люди ответили на нашу вакцинацию выработкой антител и появлением специфического Т-клеточного иммунитета, мы не можем думать, что они относятся к группе первичных вакцинальных неудач (когда ответа на прививку вовсе нет). Возможно, часть из них относится к группе вторичных вакцинальных неудач, когда специфический ответ на прививку формируется, но быстро пропадает. Однако по статистике таких людей не так

много (около 5%). Следует помнить, что вакцинацию против кори проводят в возрасте 1 год, когда иммунная система ребенка находится еще в начальной стадии своего созревания [13]. Эти процессы идут неодинаково у разных людей, поэтому возможны проблемы с формированием долговременной иммунологической памяти. Ревакцинация должна проводиться в 6 лет, когда иммунная система уже лучше сформирована, но, к сожалению, это не всегда выполняется. Вероятно, что часть этих людей была привита с нарушениями или некачественной вакциной. Это люди, родившиеся в 90-е гг. прошлого века. В это время наша медицина, как и вся страна, испытывала серьезные трудности с финансированием. И, наконец, возможно, что указания о прививке не соответствовали реальности, что, увы, иногда случается.

Наши исследования показали, что вакцинация против кори серонегативных взрослых дает высокий уровень специфических антител как у впервые вакцинированных, так и у вакцинированных в детстве, но потерявших защитные антитела. Среди 50 привитых не было выявлено ни одного случая реакций на прививку. Результаты проведенного исследования поднимают вопрос о необходимости контроля уровня антител против вируса кори среди школьников 10–11 классов и ревакцинации выявленных серонегативных. После окончания школы эти люди активно перемещаются по стране (поступают в университеты в других городах, призываются в армию, едут на работу в другие регионы). Контакты с диким вирусом, в случае утраты защитных антител, чреваты очередными вспышками, особенно в тесно сплоченных коллективах (армия, студенческие коллективы). С другой стороны, наше исследование продемонстрировало, что даже первичный ответ на коревую вакцину у взрослых дает высокие уровни антител. Это дает надежду, что в случае вакцинации серонегативных одиннадцатиклассников, мы сможем иметь высокий процент иммунной прослойки среди взрослых. К аналогичным выводам о необходимости третьей дозы вакцинации пришли независимые исследователи, изучавшие проблему уровня серонегативных среди людей разного возраста [3, 5, 7].

## Список литературы/References

1. Голева О.В., Самойлова И.Г., Мурина Е.А., Мундруева А.А. Особенности противокорьевого иммунитета у населения Санкт-Петербурга // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2012. № 6. С. 25–29. [Goleva O.V., Samoilova I.G., Murina E.A., Mundrueva A.A. Features of measles immunity in the population of Saint Petersburg. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika = Epidemiology and Vaccine Prevention*, 2012, no. 6, pp. 25–29. (In Russ.)]
2. Готвянская Т.П., Ноздрачева А.В., Русакова Е.В., Евсеева Л.Ф., Николаева О.Г., Полонский В.О., Семенов Т.А. Состояние популяционного иммунитета в отношении инфекций, управляемых средствами специфической профилактики у медицинских работников (по материалам банка сывороток крови) // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2016. № 3. С. 8–16. [Gotvyanskaya T.P., Nozdracheva A.V., Rusakova E.V., Evseeva L.F.,

- Nikolaeva O.G., Polonsky V.O., Semenenko T.A. Herd immunity against vaccine-preventable diseases among healthcare workers (according to serum bank materials). *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy = Epidemiology and Infectious Diseases. Current Issues*, 2016, no. 3, pp. 8–16. (In Russ.)]
3. Костинов М.П., Шмитко А.Д., Соловьева И.Л., Сависько А.А., Полищук В.Б., Рыжова А.А., Черданцев А.П. Необходима ли третья доза вакцины против кори — взгляд иммунолога // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2016. № 5. С. 88–94. [Kostinov M.P., Shmitko A.D., Solovieva I.L., Savisko A.A., Polischuk V.B., Ryzhov A.A., Cherdantsev A.P. Is a third dose of measles vaccine necessary — an immunologist's view. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology* 2016, no. 5, pp. 88–94. (In Russ.)]
  4. Ноздрачева А.В., Рыбин В.В., Грицик А.А., Заволожин В.А., Кузин С.Н., Семенов Т.А. Распространенность антител к вирусам кори, краснухи и эпидемическому паротиту у военнослужащих // Военно-медицинский журнал. 2018. Т. 339, № 1. С. 66–70. [Nozdracheva A.V., Rybin V.V., Gritsik A.A., Zavolozhin V.A., Kuzin S.N., Semenenko T.A. Prevalence of antibody to measles, rubella, and epidemic parotitis in military personnel. *Voенно-meditsinskiy zhurnal = Military Medical Journal*, 2018, vol. 1, pp. 66–70. (In Russ.)]
  5. Сармометов Е.В., Мокова Н.М., Вольдшмидт Н.Б., Сергевнин В.И., Цвиркун О.В., Метелкина Н.А. Оценка напряженности противокорьевого иммунитета у медицинских работников г. Перми // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2011. № 4. С. 45–48. [Sarmometov E.V., Mokova N.M., Voldshmidt N.B., Sergevnin V.I., Tsvirkun O.V., Metelkina N.A. Evaluation of measles immunity intensity among medical workers in the city of Perm. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika = Epidemiology and Vaccine Prevention*, 2011, no. 4, pp. 45–48. (In Russ.)]
  6. Смердова М.А., Топтыгина А.П., Андреев Ю.Ю., Сенникова С.В., Зеткин А.Ю., Клыкова Т.Г., Беляков С.И. Гуморальный и клеточный иммунитет к антигенам вирусов кори и краснухи у здоровых людей // Инфекция и иммунитет. 2019. Т. 9, № 3–4. С. 607–611. [Smerdova M.A., Toptygina A.P., Andreev Y.Y., Sennikova S.V., Zetkin A.Y., Klykova T.G., Belyakov S.I. Humoral and cellular immunity to measles and rubella virus antigens in healthy subjects. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2019, vol. 9, no. 3–4, pp. 607–611. doi: 10.15789/2220-7619-2019-3-4-607-611 (In Russ.)]
  7. Сылка О.И., Харсеева Г.Г., Леонова И.А. Напряженность иммунитета к вирусу кори у населения г. Ростова-на-Дону // Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2013. № 1. С. 41–43. [Immunity stress for measles viruses in the population of Rostov-on-Don. *Zhurnal fundamental'noy meditsiny i biologii = Journal of Fundamental Medicine and Biology*, 2013, no. 1, pp. 41–43. (In Russ.)]
  8. Топтыгина А.П. Общие закономерности формирования и поддержания специфического гуморального иммунного ответа на примере ответа на вирусы кори и краснухи // Инфекция и иммунитет. 2014. Т. 4, № 1. С. 7–14. [Toptygina A.P. Common mechanisms of specific humoral immune response' shaping and sustaining by the example of immune response to measles and rubella viruses. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2014, vol. 4, no. 1, pp. 7–14. doi: 10.15789/2220-7619-2014-1-7-14 (In Russ.)]
  9. Топтыгина А.П., Алешкин В.А. Сопоставление первичного и вторичного гуморального иммунного ответа на вакцинацию «Приорикс» // Инфекция и иммунитет. 2013. Т. 3, № 4. С. 359–364. [Toptygina A.P., Alioshkin V.A. Comparison of the primary and secondary humoral immune response to vaccination by “Priorix”. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2013, vol. 3, no. 4, pp. 359–364. doi: 10.15789/2220-7619-2013-3-359-364 (In Russ.)]
  10. Топтыгина А.П., Мамаева Т.А. Динамика синтеза и циркуляции субклассов специфических IgG при иммунном ответе на вакцину против кори, краснухи, эпидемического паротита // Российский иммунологический журнал. 2019. Т. 13 (22), № 1. С. 78–85. [Toptygina A.P., Mamaeva T.A. Dynamics of synthesis and circulation of subclasses specific IgG in the immune response to the vaccine against measles, rubella, mumps. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2019, vol. 13 (22), no. 1, pp. 78–85. doi: 10.31857/S102872210005024-1 (In Russ.)]
  11. Топтыгина А.П., Пухальский А.Л., Мамаева Т.А., Алешкин В.А., Спектр субклассов противокоревых иммуноглобулинов G у лиц, перенесших корь // Бюллетень экспериментальной биологии. 2004. Т. 137, № 3. С. 293–295. [Toptygina A.P., Mamaeva T.A., Alioshkin V.A., Pukhalskii A.L. Spectrum of anti-measles immunoglobulin G subclasses in convalescents after measles. *Vyulyuten' eksperimental'noy biologii = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2004, vol. 137, no. 3, pp. 259–261. doi: 10.1023/B:BEVM.0000031564.27747.b4 (In Russ.)]
  12. Топтыгина А.П., Семикина Е.Л., Алешкин В.А. Формирование и поддержание специфического клеточного ответа на вакцинацию «Приорикс» // Иммунология. 2013. Т. 34, № 5. С. 257–261. [Toptygina A.P., Semikina E.L., Alioshkin V.A. The shaping and the maintenance of T-cell specific immune response to vaccination Priorix. *Immunologiya = Immunology*, 2013, vol. 34, no. 5, pp. 257–261. (In Russ.)]
  13. Топтыгина А.П., Семикина Е.Л., Копыльцова Е.А., Алешкин В.А. Возрастные особенности формирования гуморального звена иммунного ответа у детей // Медицинская иммунология. 2012. Т. 14, № 4–5. С. 289–294. [Toptygina A.P., Semikina E.L., Kopyltsova E.A., Alioshkin V.A. Age-dependent features of evolving humoral immunity in children. *Meditsinskaya Immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2012, vol. 14, no. 4–5, pp. 289–294. doi: 10.15789/1563-0625-2012-4-5-289-294 (In Russ.)]
  14. Топтыгина А.П., Смердова М.А., Наумова М.А., Владимировна Н.П., Мамаева Т.А. Влияние особенностей популяционного иммунитета на структуру заболеваемости корью и краснухой // Инфекция и иммунитет. 2018. Т. 8, № 3. С. 341–348. [Toptygina A.P., Smerdova M.A., Naumova M.A., Vladimirova N.P., Mamaeva T.A. Influence of population immunity peculiarities on the structure of measles and rubella prevalence. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2018, vol. 8, no. 3, pp. 341–348. doi: 10.15789/2220-7619-2018-3-341-348 (In Russ.)]
  15. Augusto G.F., Silva A., Pereira N., Fernandes T., Leça A., Valente P., Calé E., Aguiar B.A., Martins A., Palminha P., Vinagre E., Cordeiro R., Lopo S., Nogueira P.J. Report of simultaneous measles outbreaks in two different health regions in Portugal, February to May 2017: lessons learnt and upcoming challenges. *Euro Surveill.*, 2019, vol. 24, no. 3: 1800026. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.3.1800026

16. Filia A., Bella A., Del Manso M., Baggieri M., Magurano F., Rota M.C. Ongoing outbreak with well over 4,000 measles cases in Italy from January to end August 2017 — what is making elimination so difficult? *Euro Surveill.* 2017, vol. 22, no. 37: 30614. doi: 10.2807/15607917.ES.2017.22.37.30614
17. Haralambieva I.H., Ovsyannikova I.G., Kennedy R.B., Vierkant R.A., Shane Pankratz V., Jacobson R.M., Poland G.A. Associations between single nucleotide polymorphisms and haplotypes in cytokine and cytokine receptor genes and immunity to measles vaccination. *Vaccine*, 2011, vol. 29, no. 45, pp. 7883–7895. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.08.083
18. Lisowski B., Yuwan S., Bier M. Outbreaks of the measles in the Dutch Bible Belt and in other places — new prospects for a 1000 year old virus. *Biosystems*, 2019, vol. 177, pp. 16–23. doi: 10.1016/j.biosystems.2019.01.003
19. Orsoo O., Saw Y.M., Sreenen E., Yadamsuren B., Byambaa A., Kariya T., Yamamoto E., Hamajima N. Epidemiological characteristics and trends of a Nationwide measles outbreak in Mongolia, 2015–2016. *BMC Public Health.*, 2019, vol. 19, no. 1, pp. 201. doi: 10.1186/s12889-019-6511-0
20. Ovsyannikova I.G., Ryan J.E., Vierkant R.A., Pankratz V.S., Jacobson R.M., Poland G.A. Immunologic significance of HLA class I genes in measles virus-specific IFN-gamma and IL-4 cytokine immune responses. *Immunogenetics*, 2005, vol. 57, pp. 828–836. doi: 10.1007/s00251-005-0061-6
21. Priya R. Varun N., Vivek S., Sanjay K., Avinash K., Noore S., Rohini, and Veena G K. Measles outbreak in the adolescent population — matter of concern? *J. Clin. Diagn. Res.*, 2017, vol. 11 (8), pp. LC20–LC23. doi: 10.7860/JCDR/2017/28619.10488
22. Tischer A., Gassner M., Richard J.-L., Suter-Riniker F., Mankertz A., Heininger U. Vaccinated students with negative enzyme immunoassay results show positive measles virus-specific antibody levels by immunofluorescence and plaque neutralization test. *J. Clin. Virol.*, 2007, vol. 38, pp. 204–209. doi: 10.1016/j.jcv.2006.12.017
23. World Health Organization Regional Office for Europe (WHO/Europe). Fifth Meeting of the European Regional Verification Commission for Measles and Rubella Elimination (RVC) 24–26 October 2016, Copenhagen, Denmark. *Copenhagen: WHO/Europe*. URL: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0005/330917/5th-RVC-meeting-report.pdf?ua=1](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/330917/5th-RVC-meeting-report.pdf?ua=1)

**Авторы:**

**Топтыгина А.П.**, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории цитокинов ФБУН Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия; профессор кафедры иммунологии ФГБОУ ВПО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия;

**Андреев Ю.Ю.**, аспирант ФБУН Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия;

**Смердова М.А.**, аспирант лаборатории цитокинов ФБУН Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия;

**Зеткин А.Ю.**, начальник организационно-планового отдела, зам. начальника ФГКУ Главный центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора (специального назначения) МО РФ, Москва, Россия;

**Клыкова Т.Г.**, врач-эпидемиолог ФГКУ Главный центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора (специального назначения) МО РФ, Москва, Россия.

**Authors:**

**Topptygina A.P.**, PhD, MD (Medicine), Leading Researcher, Laboratory of Cytokine, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation; Professor, Department of Immunology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation;

**Andreev Yu.Yu.**, PhD Student, Laboratory of Cytokines, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation;

**Smerdova M.A.**, PhD Student, Laboratory of Cytokines, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation;

**Zetkin A.Yu.**, Head of Organizational Planning Department, Deputy Head of Main Center of State Sanitary and Epidemiological Supervision (of Special Purpose), Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

**Klykova T.G.**, Epidemiologist, Main Center of State Sanitary and Epidemiological Supervision (of special purpose), Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation.

Поступила в редакцию 16.12.2019  
Отправлена на доработку 16.01.2020  
Принята к печати 28.01.2020

Received 16.12.2019  
Revision received 16.01.2020  
Accepted 28.01.2020