

СОПОСТАВЛЕНИЕ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА У ВЗРОСЛЫХ, БОЛЬНЫХ КОРЬЮ, И ПРИВИТЫХ ОТ ЭТОЙ ИНФЕКЦИИ

А.П. Топтыгина^{1,3}, Ю.Ю. Андреев¹, М.А. Смердова¹, Л.Н. Наврузова², В.В. Малеев²

¹ ФБУН Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия

² ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Резюме. *Введение.* Реализация программы ВОЗ по элиминации кори дала существенные результаты, но в последние годы вновь отмечается рост заболеваемости этой инфекцией. Так, по данным ВОЗ, в 2019 г. случаев заболевания корью в мире было в 3 раза больше, чем в 2018 г. При расследовании вспышек кори среди заболевших, помимо непривитых, выделяется значительная группа привитых в детстве взрослых. Целью настоящей работы было исследование особенностей гуморального противокорьевого иммунитета у взрослых больных корью и привитых от этой инфекции. *Материалы и методы.* Были обследованы 50 больных корью взрослых в возрасте от 20 до 55 лет. Диагноз был подтвержден клинически и лабораторно по наличию противокоревых IgM-антител. Вторую группу составили 50 серонегативных к кори, условно здоровых взрослых, сопоставимых по возрасту, привитых культуральной живой коревой вакциной (Микроген, Россия). Кровь из локтевой вены в количестве 4 мл брали на 6 ± 1 день от появления сыпи у больных и через 6 недель после вакцинации у привитых. Специфические антитела к кори и их avidность определяли методом ИФА с помощью коммерческого набора Avidity: Anti-Measles Viruses ELISA/IgG (Euroimmun, Германия). *Результаты.* Показано, что люди в возрасте 20–35 лет чаще болеют корью, чем более взрослые лица. И именно в этой возрастной группе чаще встречаются серонегативные к кори здоровые индивиды. Среди привитых у 44% был установлен первичный тип иммунного ответа на вакцинацию, а у 56% — вторичный тип, тогда как среди заболевших корью первичный иммунный ответ зафиксирован у 4%, а вторичный — у 66%, что следует из спектра субклассов специфических IgG и их avidности. Вторичный тип иммунного ответа свидетельствует о том, что эти люди, по-видимому, были привиты в детстве от кори, но потеряли с возрастом долгоживущие плазматические клетки, синтезирующие защитные антитела. При сопоставлении параметров специфического гуморального иммунитета в группах с острой коревой инфекцией (6-й день от появления высыпаний) и ранних реконвалесцентом (через 3 недели после появления сыпи) показано, что у ранних реконвалесцентом в три раза возросло количество специфических IgG ($p < 0,01$) по сравнению с лицами с острой инфекцией. Уровень специфических IgA, напротив, снизился с 73,44 (69–75,3) Ме/мл до 48,64 (45–56,4) Ме/мл, оставаясь все еще очень высоким. При этом спектр субклассов специфических IgG изменился с первичного иммунного ответа (высокие IgG3 и низкие IgG1) на вторичный (низкие IgG3 и высокие IgG1), что типично для ответа формирующихся клеток памяти.

Ключевые слова: корь, антитела, субклассы IgG, вакцинация, взрослые, первичный иммунный ответ.

Адрес для переписки:

Топтыгина Анна Павловна
125212, Россия, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10,
ФБУН Московский научно-исследовательский институт
эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского
Роспотребнадзора.
Тел.: 8 (495) 452-18-01. Факс: 8 (495) 452-18-30.
E-mail: toptyginaanna@rambler.ru

Contacts:

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

Для цитирования:

Топтыгина А.П., Андреев Ю.Ю., Смердова М.А., Наврузова Л.Н., Малеев В.В. Сопоставление гуморального иммунного ответа у взрослых, больных корью, и привитых от этой инфекции // Инфекция и иммунитет. 2021. Т. 11, № 3. С. 517–522. doi: 10.15789/2220-7619-CHI-1396

Citation:

Toptygina A.P., Andreev Yu.Yu., Smerdova M.A., Navruzova L.N., Maleev V.V. Comparing humoral immune response in adult measles patients and measles vaccinated subjects // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2021, vol. 11, no. 3, pp. 517–522. doi: 10.15789/2220-7619-CHI-1396

COMPARING HUMORAL IMMUNE RESPONSE IN ADULT MEASLES PATIENTS AND MEASLES VACCINATED SUBJECTS

Топтыгина А.П.^{а,с}, Andreev Yu.Yu.^а, Smerdova M.A.^а, Navruzova L.N.^б, Maleev V.V.^б

^а *Gabrichesky Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation*

^б *Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation*

^с *Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation*

Abstract. *Introduction.* The implementation of the WHO Measles Elimination Program has yielded serious results, but in recent years an increase in the incidence rate of this infection has been observed. In particular, according to the WHO, in 2019 vs. 2018 measles morbidity was elevated by 3-fold worldwide. While investigating measles outbreaks among patients, apart from unvaccinated subjects, a substantial group of adults vaccinated in childhood was distinguished. The aim of this work was to examine the characteristics of humoral measles immunity in adult measles patients as well as subjects after measles vaccination. *Materials and methods.* 50 adult measles patients aged 20 to 55 years were examined. In all patients, the diagnosis was confirmed clinically and by laboratory assays by detecting measles IgM antibodies. The second group consisted of 50 conditionally healthy seronegative age-matched adults, vaccinated with the live measles vaccine (Microgen, Russia). Peripheral blood samples were collected from the cubital vein in total volume of 4 ml on 6±1 day after the onset of rash in patients as well as 6 weeks after vaccination. Specific measles antibodies and their avidity were determined by ELISA using the commercial Avidity: Anti-Measles Viruses ELISA/IgG kit (Euroimmun, Germany). *Results.* It was shown that people aged 20–35 years more likely suffered from measles than elderly. And it was in this age group that healthy measles seronegative individuals were more abundant. Among vaccinees, 44% responded to vaccination with the primary type of immune response, and 56% responded with the secondary type, while among measles patients, 34% and 66% responded with the primary and secondary type, respectively, as follows from the spectrum of specific IgG subclasses and the antibody avidity assay. The secondary type of immune response indicates that these subjects were apparently vaccinated against measles in childhood, but lost with time long-lived plasma cells producing protective antibodies. While comparing the parameters of specific humoral immunity in groups with acute measles infection (day 6 from the onset of rash) and early convalescents (3 weeks after the onset of rash), it was shown that the level of specific IgG increased threefold in early convalescents ($p < 0.01$) compared with those at acute phase. The level of specific IgA, on the contrary, decreased from 73.44 (69–75.3) Me/ml to 48.64 (45–56.4) Me/ml, but remained very high. At the same time, the spectrum of specific IgG subclasses shifted from primary immune response (high IgG3 and low IgG1) to secondary response (low IgG3 and high IgG1), which is typical for the response of emerging memory B cells.

Key words: *measles, antibodies, IgG subclasses, vaccination, adults, primary immune response.*

Введение

Реализация программы ВОЗ по элиминации кори дала значительные результаты, однако в последние годы вновь отмечается рост заболеваемости этой инфекцией. Так, в 2018 г. корью в мире заболело 339 138 человек, а в 2019 г. — 429 650 человек [24]. Среди заболевших, помимо непривитых, выделяется группа (46%) привитых и даже получивших 2 дозы вакцины [17]. Известно, что примерно у 2–12% привитых от кори не развивается иммунный ответ на вакцинацию, что расценивают как первичные вакцинальные неудачи [20]. Еще 5% быстро теряют защитные уровни антител, что расценивается как вторичные вакцинальные неудачи [18]. Особенно настораживает увеличение количества серонегативных к кори молодых взрослых и возникновение вспышек кори среди даже дважды привитых взрослых [21]. Эти данные неоспоримо свидетельствуют о том, что в процессе жизни происходит постепенное истощение защитного уровня противокорревого иммунитета. Существуют генетические предпосылки к невысокому и непродолжительному иммунному ответу на корь, также он может быть обусловлен влиянием различных факторов среды. В международном научном сообществе обсуждаются причины субоптимального иммунного ответа на корь, ведется поиск предикторов такого

ответа и возможных подходов к коррекции этого явления [19, 23]. Однако все еще не ясно, насколько часто встречается потеря противокорревого иммунитета у привитых и как часто такие люди заболевают корью.

Целью настоящей работы было исследование особенностей специфического гуморального иммунного ответа на вирус кори у больных этой инфекцией и привитых от нее взрослых.

Материалы и методы

В исследование было включено 50 больных корью взрослых в возрасте от 20 до 55 лет, находившихся на стационарном лечении в 4-м инфекционном отделении ГБУЗ Инфекционная больница № 2 г. Москвы с февраля по апрель 2019 г. У всех больных диагноз был подтвержден клинически и лабораторно по наличию противокорревых IgM-антител. Группу сравнения составили 50 серонегативных к кори, условно здоровых взрослых, сопоставимых по возрасту с лицами основной группы, привитых культуральной живой коревой вакциной (Микроген, Россия) в прививочном кабинете ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского. Обследованные лица подписывали информированное согласие на участие в исследовании. У всех 100 обследованных отсутствовали документы о проведенной в детском возрасте вакци-

нации. Кровь из локтевой вены в количестве 4 мл брали на 6 ± 1 день от появления сыпи у больных и через 6 недель после вакцинации у привитых. Полученную плазму крови разливали в пробирки «Эппендорф», замораживали и хранили при -70°C . Специфические антитела к кори и их avidность определяли методом ИФА с помощью коммерческого набора Avidity: Anti-Measles Viruses ELISA/IgG (Euroimmun, Германия). Защитным уровнем IgG для кори считали показатель 0,2 МЕ/мл [22]. Для определения субклассов специфических IgG-антител применяли разработанную нами модификацию ИФА-метода [15]. Мы использовали покрытые антигенами кори 96-луночные панели из коммерческого набора для определения IgG-антител к кори (Euroimmun, Германия). Вместо анти-IgG конъюгата, входящего в набор, использовали меченные пероксидазой анти-IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4, а также анти-IgA моноклональные антитела (Полигност, Россия) в концентрации 1 мкг/мл.

Результаты исследования подвергались статистической обработке с вычислением средней и ее ошибки ($M \pm SE$) в случае, если было доказано нормальное распределение признака, или с вычислением медианы, первого и третьего квартилей ($Me [LQ-HQ]$), если нормальность распределения не подтверждалась (программный пакет Microsoft Excel 10). Уровень $p < 0,05$ считали значимым.

Результаты

Распределение больных по возрасту оказалось неравномерным: 54% больных составили молодые люди 20–35 лет, 34% — люди среднего возраста и 12% — люди старше 46 лет (рис. 1). Среди серонегативных здоровых взрослых также преобладали молодые люди — 73%, лица среднего возраста составляли 19%, а люди старшей возрастной группы — 8%.

Ранее нами было показано, что по спектру субклассов специфических IgG-антител можно определить тип иммунной реакции на контакт

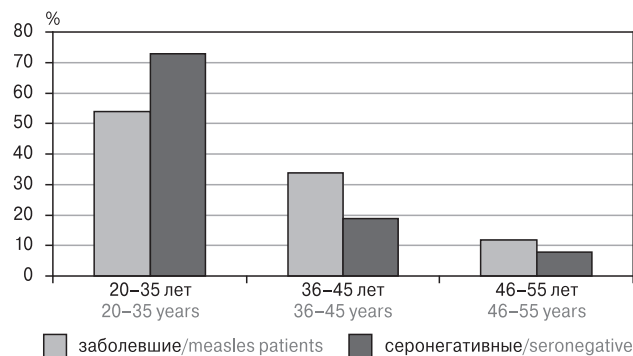


Рисунок 1. Распределение обследованных лиц по возрасту

Figure 1. Age distribution of the examined persons

с антигеном, т. е. установить, имели место первичный или вторичный иммунный ответ [12, 13]. На рис. 2 представлено распределение по субклассам специфических противокоревых антител у привитых (А) и больных корью (Б) взрослых. Из рисунка видно, что при первичном типе иммунного ответа, как у больных, так и у привитых, среди специфических антител преобладают IgG3-антитела, а при вторичном типе — IgG1-антитела. Интересно, что у 44% привитых был установлен первичный тип иммунного ответа на вакцинацию, а у 56% — вторичный. Среди заболевших корью 34% ответили первичным типом, а 66% — вторичным. Вторичный тип ответа как у привитых, так и у больных свидетельствует о том, что ранее эти люди были вакцинированы от кори, но утратили защитные антитела с возрастом.

Основные параметры противокорьевого гуморального ответа обследованных людей представлены в таблице. Из таблицы видно, что при заболевании корью на 6-й день после появления высыпаний уровень специфических IgA-антител на два порядка выше, чем через 6 недель после прививки, независимо от типа иммунного ответа. Уровень IgG-антител сопоставим в группах привитых с первичным и вторичным типами иммунного ответа. У больных корью уровень IgG-

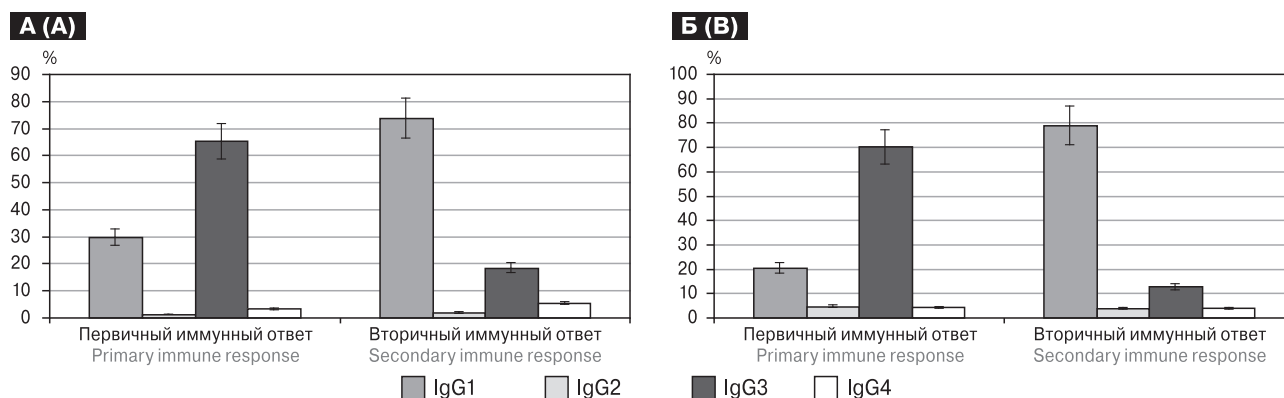


Рисунок 2. Распределение противокоревых IgG-антител по субклассам: А — привитые, Б — больные
Figure 2. Subclass distribution of measles IgG antibodies: A — vaccinated, B — measles patients

Таблица. Гуморальный иммунный ответ на вирусы кори Me (LQ–HQ)

Table. Humoral measles immune response Me (LQ–HQ)

		IgA, ME/мл IgA, ME/ml	IgG, ME/мл IgG, ME/ml	Авидность, % Avidity, %
Привитые Vaccinated subjects	Первичный иммунный ответ Primary immune response	0,78 (0,55–1,33)	1,17 (0,63–1,75)	33,6 (29,2–39,5)
	Вторичный иммунный ответ Secondary immune response	0,67 (0,49–0,94)	1,48 (0,89–1,87)	79,8 (75,4–83,9)
Больные Measles patients	Первичный иммунный ответ Primary immune response	44,2 (39,2–58,2)	0,71 (0,44–1,2)	28,5 (22,65–38,35)
	Вторичный иммунный ответ Secondary immune response	47,5 (37,9–59,6)	14,43 (5,47–29,71)	77,8 (60,7–96,2)

антител статистически значимо выше в группе с установленным вторичным типом иммунного ответа по сравнению с группой с первичным типом ($p < 0,001$). Авидность антител в группе с первичным типом иммунного ответа, как привитых, так и больных, была значимо ниже, чем в группе со вторичным типом ответа ($p < 0,05$).

У пяти пациентов, ответивших на инфекцию первичным типом иммунного ответа через 6 дней от момента появления сыпи, брали кровь также и через 3 недели от начала высыпаний по медицинским показаниям. В остаточных объемах плазмы крови были определены параметры противокорьевого гуморального иммунитета (рис. 3). Из рисунка видно, что у ранних реконвалесцентов в три раза возросло количество специфических IgG ($p < 0,01$) по сравнению с лицами с острой инфекцией. Уровень специфических IgA, напротив, снизился с 73,44 (69–75,3) Me/мл до 48,64 (45–56,4) Me/мл, оставаясь все еще очень высоким (на рисунке не показано). Интересно, что изменился спектр субклассов специфических IgG. Если в остром периоде инфекции он соответствовал первичному иммунному ответу (высокие IgG3 и низкие IgG1), то на этапе реконвалесценции спектр субклассов IgG поменялся на противоположный (низкие IgG3 и высокие IgG1), что типично для ответа формирующихся клеток памяти.

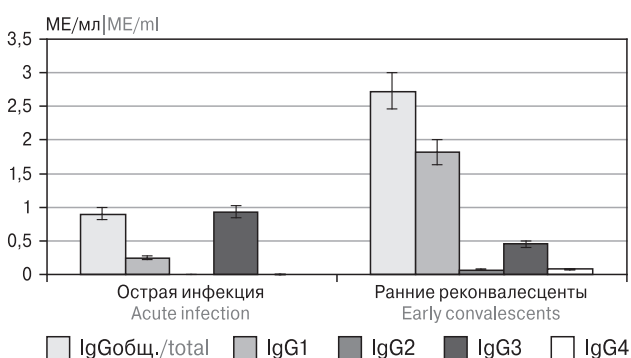


Рисунок 3. Сопоставление показателей гуморального иммунитета у больных острой коревой инфекцией и у ранних реконвалесцентов

Figure 3. Comparison of humoral immunity parameters in patients with acute measles infection and in early convalescents

Обсуждение

В результате проведенных исследований было показано, что люди в возрасте 20–35 лет чаще болеют корью, чем более взрослые лица. И именно в этой возрастной группе чаще встречаются серонегативные к кори здоровые индивиды. Похожие результаты были получены при исследовании влияния популяционного иммунитета к кори на заболеваемость этой инфекцией [4, 16]. Ранее было показано, что непривитые взрослые в острой фазе заболевания корью отвечают низкоавидными антителами преимущественно IgG3-субкласса (первичный иммунный ответ), а привитые взрослые в случае заболевания реагируют высокоавидными антителами IgG1-субкласса (вторичный иммунный ответ) [14]. Более чем у половины больных корью и привитых от этой инфекции здоровых серонегативных взрослых установлен вторичный тип иммунного ответа на контакт с вирусом кори, что следует из спектра субклассов и авидности специфических антител. Это свидетельствует о том, что указанные лица, по-видимому, были привиты в детстве от кори, но утратили со временем долгоживущие плазматические клетки, синтезирующие защитные антитела; факт утраты привитыми в детстве взрослыми защитных уровней антител отмечали и другие исследователи [3]. Однако у этих людей, вероятно, сохранились В-клетки памяти, которые сформировались при вакцинации в детстве и имели уже перестроенные рецепторы преимущественно IgG1-субкласса. Похожие результаты были получены при оценке эффективности вакцинации против кори серонегативных взрослых в возрасте 18–30 лет [6]. При исследовании процессов созревания специфического гуморального иммунного ответа на прививку против кори у детей было показано, что с течением времени сформировавшийся первичный иммунный ответ (низкоавидные IgG3-антитела) замещаются высокоавидными IgG1-антителами [11]. Это связано с тем, что ранние короткоживущие плазматические клетки, синтезирующие низкоавидные IgG3-антитела, постепенно замещаются долгоживущими плазматическими клетками, для которых характерны высокоавидные IgG1-антитела [10]. В нашем исследовании

на ограниченной группе пациентов с подтвержденным первичным типом иммунного ответа, у которых спустя 6 дней и 3 недели от начала высыпаний были получены образцы сывороток крови, удалось продемонстрировать этот процесс переключения с раннего первичного IgG3-типа иммунного ответа на зрелый IgG1-тип, характерный для иммунологической памяти.

Тот факт, что у $2/3$ заболевших корью взрослых в острую фазу заболевания фиксируется вторичный тип иммунного ответа неоспоримо доказывает, что привитые в детстве могут заболеть и реально болеют корью во взрослом возрасте в случае утраты с возрастом защитных уровней антител. Проводимые популяционные исследования наличия защитных уровней противокоревых антител в различных возрастных группах показывают, что в возрастной группе 18–35 лет значимо возрастает количество серонегативных лиц [1, 7, 8, 16]. Это создает угрозу заболевания корью мо-

лодых взрослых, которые, кроме всего прочего, могут быть молодыми родителями, которые могут инфицировать своих маленьких, еще не привитых от кори детей. В то же время эта возрастная группа является наиболее мобильной, ее представители часто проживают в условиях тесно сплоченных коллективов (армейские казармы, студенческие и рабочие общежития). Такие серонегативные лица, попадая из небольших городов, где кори уже не было несколько лет, в большие города, например в Москву, где вспышки кори регистрируются ежегодно, контактируют с диким вирусом кори и заболевают. В связи с вышесказанным со всей очевидностью встает вопрос о необходимости определения уровней антител к вирусу кори у школьников 10–11 классов и проведения ревакцинации выявленных серонегативных. Вопрос о необходимости введения третьей дозы вакцины против кори активно обсуждается различными исследователями [2, 5, 9].

Список литературы/References

1. Костинов М.П., Филатов Н.Н., Журавлев П.И., Гладкова Л.С., Полищук В.Б., Шмитко А.Д., Пахомов Д.В., Хромова Е.А., Васильева Г.В., Тихонова И.А., Рыжов А.А., Благовидов Д.А., Костинова А.М. Уровень коллективного иммунитета к вирусу кори у сотрудников отдельной больницы в рамках государственной программы элиминации кори // *Инфекция и иммунитет*. 2020. Т. 10, № 1. С. 129–136. [Kostinov M.P., Filatov N.N., Zhuravlev P.I., Gladkova L.S., Polishchuk V.B., Shmitko A.D., Pakhomov D.V., Khromova E.A., Vasilyeva G.V., Tikhonova I.A., Ryzhov A.A., Blagovidov D.A., Kostinova A.M. Level of measles herd immunity assessed in hospital medical workers within a framework of the state measles elimination program. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2020, vol. 10, no. 1, pp. 129–136. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-LOM-690
2. 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., Polishchuk 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.)]
3. Рубис Л.В. Результаты изучения коллективного иммунитета к кори у лиц в возрасте старше 35 лет // *Инфекция и иммунитет*. 2020. Т. 10, № 2. С. 381–386. [Rubis L.V. A survey of examining herd measles immunity in adults over 35 years old. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2020, vol. 10, no. 2, pp. 381–386. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-ASO-1302
4. Самойлович Е.О., Семейко Г.В., Ермолович М.А., Глинская И.Н., Высоцкая В.С. Популяционный иммунитет к кори в республике Беларусь в условиях многолетней вакцинации // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2020. Т. 19, № 1. С. 43–50. [Samoilovich E.O., Semeiko G.V., Yermalovich M.A., Glinskaya I.N., Vysotskaya V.S. Population immunity to measles in the Republic of Belarus following long-standing vaccination. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccine Prevention*, 2020, vol. 19, no. 1, pp. 43–50. (In Russ.)] doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-1-43-50
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 vaksinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccine Prevention*, 2011, no. 4, pp. 45–48. (In Russ.)]
6. Смердова М.А., Андреев Ю.Ю., Топтыгина А.П. Особенности иммунного ответа на вакцинацию против кори у серонегативных взрослых // *Российский иммунологический журнал*. 2019. Т. 13 (22), № 2. С. 1021–1023. [Smerdova M.A., Andreev Yu.Yu., Toptygina A.P. Peculiarities of immune response to measles vaccination in seronegative adults. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2019, vol. 13 (22), no. 1, pp. 1021–1023. (In Russ.)] doi: 10.31857/S102872210006485-8
7. 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 Yu.Yu., Sennikova S.V., Zetkin A.Yu., 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. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2019-3-4-607-611
8. Сонис А.Г., Гусякова О.А., Гильмиярова Ф.Н., Ерещенко А.А., Игнатова Н.К., Кузьмичева В.И., Бородина И.А., Ненякин С.С. Характеристика напряженности противокорьевого иммунитета в зависимости от возраста // *Инфекция и иммунитет*. 2020. Т. 10, № 2. С. 375–380. [Sonis A.G., Gusyakova O.A., Gilmiyarova F.N., Ershchenko A.A., Ignatova N.K., Kuzmicheva V.I., Borodina I.A., Nenjakin S.S. Pattern of resilient age-related measles immunity. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2020, vol. 10, no. 2, pp. 375–380. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-POR-1173
9. 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. [Sylka O.I., Kharseeva G.G., Leonova I.A. 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.)]

10. 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. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2014-1-7-14
11. Топтыгина А.П., Алешкин В.А. Созревание специфического гуморального ответа у детей, привитых вакциной «Приорикс». Иммунология. 2008. Т. 29, № 6. С. 350–353. [Toptygina A.P., Alioshkin V.A. Development of specific humoral reaction in children vaccinated with “Priorix” vaccine. *Immunologiya = Immunology*, 2008, vol. 29, no. 6, pp. 350–353 (In Russ.)]
12. 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. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2013-3-359-364
13. 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. (In Russ.)] doi: 10.31857/S102872210005024-1
14. Топтыгина А.П., Мамаева Т.А., Алешкин В.А. Особенности специфического гуморального иммунного ответа против вируса кори // Инфекция и иммунитет. 2013. Т. 3, № 3. С. 243–250. [Toptygina A.P., Mamaeva T.A., Alioshkin V.A. Peculiarities of specific humoral mesles immune response. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2013, vol. 3, no. 3, pp. 243–250. (In Russ.)] doi.org/10.15789/2220-7619-2013-3-243-250
15. 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., Pukhalsky A.L. Spectrum of anti-measles immunoglobulin G subclasses in convalescents after measles. *Byullyuten' eksperimental'noy biologii = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2004, vol. 137, no. 3, pp. 259–261. (In Russ.)] doi: 10.1023/B:EBM.0000031564.27747.b4
16. 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. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2018-3-341-348
17. Cherry J.D., Zahn M. Clinical characteristics of measles in previously vaccinated and unvaccinated patients in California. *Clin. Infect. Dis.*, 2018, vol. 67, no. 9, pp. 1315–1319. doi: 10.1093/cid/ciy286
18. Griffin D.E. Measles vaccine. *Viral Immunol.*, 2018, vol. 31, no. 2, pp. 86–95. doi: 10.1089/vim.2017.0143
19. Haralambieva I.H., Kennedy R.B., Ovsyannikova I.G., Schaid D.J., Poland G.A. Current perspectives in assessing humoral immunity after measles vaccination. *Expert Rev. Vaccines*, 2019, vol. 18, no. 1, pp. 75–87. doi: 10.1080/14760584.2019.1559063
20. Mitchell L.A., Tingle A.J., Décarie D., Lajeunesse C. Serologic responses to measles, mumps, and rubella (MMR) vaccine in healthy infants: failure to respond to measles and mumps components may influence decisions on timing of the second dose of MMR. *Can. J. Public Health*, 1998, vol. 89, no. 5, pp. 325–328.
21. Seward J.F., Orenstein W.A. A rare event: a measles outbreak in a population with high 2-dose measles vaccine coverage. *Clin. Infect. Dis.*, 2012, vol. 55, no. 3, pp. 403–405. doi: 10.1093/cid/cis445
22. Tischer A., Gassner M., Richard J.-L., Suter-Riniker F., Mankertz A., Heining 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. Voigt E.A., Ovsyannikova I.G., Haralambieva I.H., Kennedy R.B., Larrabee B.R., Schaid D.J., Poland G.A. Genetically defined race, but not sex, is associated with higher humoral and cellular immune responses to measles vaccination. *Vaccine*, 2016, vol. 34, no. 41, pp. 4913–4919. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.08.060.
24. WHO. Measles and Rubella surveillance data. 2019. URL: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/active/measles_monthlydata/en (20.12.2019)

Авторы:

Топтыгина А.П., д.м.н., руководитель лаборатории цитокинов ФБУН Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия; профессор кафедры иммунологии ФГБОУ ВО Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия;

Андреев Ю.Ю., аспирант ФБУН Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия;

Смердова М.А., аспирант ФБУН Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия;

Наврузова Л.Н., аспирант ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия;

Малеев В.В., академик РАН, д.м.н., профессор, советник директора по научной работе ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия.

Authors:

Toptygina A.P., PhD, MD (Medicine), Head of the Laboratory of Cytokines, Gabrichevsky Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation; Professor of the Immunology Department, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation;

Andreev Yu.Yu., PhD Student, Gabrichevsky Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation;

Smerdova M.A., PhD Student, Gabrichevsky Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation;

Navruzova L.N., PhD Student, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation;

Maleev V.V., RAS Full Member, PhD, MD (Medicine), Professor, Advisor to the Director for Scientific Work, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation.