

**ЛАБОРАТОРНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ СЕРОМОНИТОРИНГА
ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПРОТИВ КОКЛЮША**

Видманова М. В. ^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

² ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Самарской области».

LABORATORY SUPPORT FOR SEROMONITORING OF ANTI-PERTUSSIS POST-VACCINATION IMMUNITY

Vidmanova M. V. ^{a, b}

^aFederal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Samara State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

^bHygienic and Epidemiological Centre in the Samara region.

Резюме

Одним из направлений эпидемиологического надзора за коклюшем является наблюдение за формированием гуморального иммунитета в индикаторной группе детей 3-4 лет с завершённой вакцинацией против коклюша и оценка доли серонегативных лиц. Это является прогностическим показателем для комплексной оценки заболеваемости в регионе. Применяемая для этого ранее реакция агглютинации (РА) стала вымещаться иммуноферментным анализом (ИФА). При этом возник вопрос об адекватности применения ИФА у лиц, привитых цельноклеточными вакцинами, и вопрос корректности интерпретация массовых результатов без унифицированного референтного значения IgG. Цель исследования - оценить напряженность гуморального противокклюшного популяционного иммунитета методом ИФА, определить особенности гуморальной защиты у привитых различными типами вакцин, выявить возрастные особенности, сформулировать рекомендации по оценке массовых результатов серомониторинга на основе сличительных исследований. За 2016-2020 гг. обследованы полностью привитые от коклюша дети (n=1729) Самарской области; они распределены на 4 возрастные группы (<3, 3-4 года, 5-7 лет, ≥7,1 лет) и на 3 группы по типу вакцинации: клеточные вакцины, бесклеточные вакцины, комбинированная. Биоматериал – сыворотка крови с выбраковкой несвоевременно отобранных и некачественных образцов. Для проведения ИФА использовано 2 набора, предназначенных для оценки поствакцинального иммунитета согласно инструкции производителя. Оба набора позволяют количественно определять IgG к *V.pertussis*, отличаются по единицам измерения и референтным значениям. Статистический анализ выполнен на программе StatTech v.2.6.2 (ООО "Статтех"). По результатам исследования наибольшая доля серонегативных детей находилась в группе привитых клеточными вакцинами, наименьшая среди привитых бесклеточными вакцинами. Установлено, что доля серонегативных привитых детей в

«индикаторной группе» достигает 55,2%, что существенно выше допустимого уровня в 10,0%, и отличается в бóльшую сторону от литературных данных (30-40%), полученных преимущественно при использовании РА. Это может указывать на некорректность интерпретации результатов оценки именно поствакцинального иммунитета строго по референтным критериям иностранных производителей ИФА наборов, в частности у привитых цельноклеточными вакцинами. Предложен способ расчета доли серонегативных лиц среди привитых от коклюша с использованием прогностической ценности отрицательных результатов применяемого набора в виде поправочного коэффициента. Необходимые значения прогностической ценности результатов были получены в ходе сличительных исследований случайной выборки сывороток крови от детей 3-4 лет (n=70) с применением двух наборов для проведения ИФА («RIDASCREEN® Bordetella» и «SeroPertussis™IgG») и построением внутрилабораторной сличительной панели. Для достоверной оценки доли серонегативных лиц в популяции следует отдавать предпочтение наборам с большей прогностической ценностью негативных результатов.

Ключевые слова: коклюш, индикаторная группа, поствакцинальный иммунитет, гуморальный иммунитет, иммуноферментный анализ, прогностическая ценность результатов.

Abstract

Monitoring of humoral immunity in 3-4 year-old anti-pertussis vaccinated children is one of the approaches for pertussis epidemiological surveillance. It's a predictive indicator for comprehensive assessment of morbidity in the region. The agglutination reaction (RA) used earlier has been displaced with enzyme immunoassay (ELISA). So, two questions arose: regarding i) a relevance of using ELISA in whole-cell vaccinated individuals, and ii) correctness of large-scale data interpretation without applying a unified IgG reference value. Study aims were to assess humoral anti-pertussis population immunity by ELISA, to determine features of humoral protection in vaccinated subjects after using various vaccine types, to identify age features, to make recommendations for evaluating seromonitoring data. Blood serum samples from anti-pertussis vaccinated children in Samara region (n=1729) were examined in 2016-2020; children were divided into 4 age groups (<3, 3-4, 5-7, ≥ 7.1 years) and into 3 type vaccines groups: cellular, acellular and combined. We used two ELISA kits, which are designed to assess post-vaccination immunity, according to the manufacturer's instructions, quantifying IgG against B.pertussis, which differ in units and reference values. Statistical analysis was performed using StatTech program v.2.6.2. The largest and smallest percentage of seronegative children was in the cellular-vaccinated and acellular-vaccinated group, respectively. Seronegative percentage in the "indicator group" reaches 55,2% being significantly higher than acceptable 10,0%-level, and differs from the literature data (30-40%), which were obtained mainly with RA. This may suggest about an incorrect interpretation of post-vaccination immunity data evaluation strictly according to manufacturers' reference criteria, especially for whole-cell vaccinated subjects. A method for calculating the seronegative percentage is proposed that relies on the prognostic negative data level as a correction factor. The required values were obtained during comparison studies of random serum samples from 3–4-year-old children (n=70) using two ELISA kits («RIDASCREEN® Bordetella», «SeroPertussis™IgG») and intra-laboratory comparison panel. It should be given

preference for sets with a greater prognostic negative data level, if population seronegative percentage is assessed.

Keywords: pertussis, indicator group, post-vaccination immunity, humoral immunity, enzyme immunoassay, prognostic value of results.

1 Введение

Коклюш – актуальная инфекция [3,5]. Одним из направлений эпидемиологического надзора за коклюшем в России и других странах (МКБ-11: 1C62.0-Z) является наблюдение за формированием гуморального иммунитета у лиц с завершённой вакцинацией; в нашей стране - в индикаторной группе детей 3-4 лет [2,6,9,13]. Доля серонегативных лиц в индикаторной группе является прогностическим показателем для комплексной оценки заболеваемости в регионе; приемлемой считается доля серонегативных лиц не более 10% [6,9]. На усмотрение эпидемиолога серологическое обследование может быть проведено в дополнительных возрастных группах, а применяемая ранее реакция агглютинации (РА) может быть заменена иммуноферментным анализом (ИФА). Метод ИФА в зарубежных странах широко применяется для сероэпидемических исследований поствакцинального и постинфекционного противокклюшного иммунитета, однако в России применение метода ИФА для этой цели вызывает ряд вопросов:

- адекватность применения ИФА для серомониторинга противокклюшного иммунитета у лиц, привитых цельноклеточными вакцинами;
- интерпретация массовых результатов без унифицированного референтного значения противокклюшных иммуноглобулинов G (IgG) (вариации у разных ИФА-наборов), в то время как для РА минимальный защитный титр (1:160) однозначно указан в действующих нормативных документах [6].

Цель исследования - оценить состояние противокклюшного популяционного иммунитета в индикаторной и в смежных возрастных группах, сформулировать рекомендации по его оценке.

2 Материалы и методы

29 За период 2016-2020 гг. обследованы полностью привитые от коклюша
30 дети (n=1729) Самарской области; они распределены на возрастные группы:

- 31 1. <3 лет, n=46 (2,7%, ДИ: 2,0-3,5);
- 32 2. 3-4 года, n=1427 (82,5%, ДИ: 80,7-84,3);
- 33 3. 5-7 лет, n=145 (8,4%, ДИ: 7,1-9,8);
- 34 4. $\geq 7,1$ лет, n=111 (6,4%, ДИ: 5,3-7,7).

35 Также обследуемые распределены на 3 группы по типу вакцинации:
36 клеточные вакцины - n=1657 (95,8%, ДИ: 94,8–96,7); бесклеточные вакцины -
37 n=44 (2,5%, ДИ: 1,9–3,4); комбинация клеточных и бесклеточных вакцин -
38 n=28 (1,6%, ДИ: 1,1–2,3).

39 Биоматериал – сыворотка венозной крови (интервал между датой RV1 и
40 датой обследования ≥ 3 месяца); исключены гемолизированные, мутные и
41 хилёзные образцы. Использованы наборы ИФА, пригодные для
42 серомониторинга поствакцинального иммунитета согласно инструкциям
43 производителей:

- 44 1. «RIDASCREEN® Bordetella» (R-Biopharm AG, Германия) -
45 количественное определение IgG к *B.pertussis* 4-параметрическим методом.
46 Содержание IgG >18 Ед/мл оценивалось как наличие иммунитета к *B.pertussis*.
47 Набор использовался для массовых исследований.
- 48 2. «SeroPertussis™ IgG» (Savyondiagnosics, Израиль) - количественное
49 определение IgG к *B.pertussis* по калибровочной кривой. Содержание IgG ≥ 10
50 СвЕд/мл считалось положительным. Набор использовался только для
51 сравнительных исследований.

52 Исследование одобрено комитетом по биоэтике при Самарском
53 государственном медицинском университете, протокол № 212 от 11.11.2020 г.
54 Для статистического анализа использована программа StatTech v.2.6.2 (ООО
55 "Статтех", Россия). Категориальные данные описаны с указанием абсолютных
56 значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе
Russian Journal of Infection and Immunity

57 многопольных таблиц сопряженности выполнено с помощью критерия Хи-
58 квадрат Пирсона.

59 3 Результаты и обсуждение

60 В данном исследовании суммарная доля серонегативных привитых детей
61 более 10%. При анализе зависимости гуморальной противокклюшной
62 защиты, определяемой методом ИФА, от типа вакцинации установлены
63 статистически значимые различия ($p < 0,001$): наибольшая доля обследуемых с
64 отсутствием гуморальной защиты против коклюша отмечалась у привитых
65 клеточными вакцинами, наименьшая - среди привитых бесклеточными
66 вакцинами (табл. 1). Сравнительные исследования эффективности
67 противокклюшных вакцин, проводимые в период применения разных типов
68 вакцин в европейских странах, также отмечали низкую эффективность
69 цельноклеточных вакцин по сравнению с бесклеточными при определении
70 защитных антител методом ИФА [11].

71 Также был проведен анализ напряженности противокклюшного
72 иммунитета у привитых детей в зависимости от принадлежности к одной из 4
73 возрастных групп (табл. 2).

74 Установлены статистически значимые различия * $p=0,002$, ** $p=0,011$;

75 Statistical differences are significant, * $p=0,002$, ** $p=0,011$.

76 Достоверно установлено: доля серонегативных привитых детей в
77 возрасте < 3 лет 52,2%, она увеличивается до 55,2% в «индикаторной группе»,
78 что существенно выше допустимых 10,0%; и далее до 61,4% в группе старших
79 дошкольников. Доля серонегативных детей в группе школьников снижается
80 по сравнению с предшествующей группой до 40,5%, что свидетельствует о
81 естественной иммунизации [4]. Полученная методом ИФА доля
82 серонегативных детей в «индикаторной группе» (55,2%) отличается в
83 большую сторону от литературных данных (30-40%), полученных

84 преимущественно при использовании РА [2,7]. Это может указывать на
85 некорректность интерпретации результатов серомониторинга
86 противокклюшного иммунитета по референтным критериям иностранных
87 ИФА наборов и на необходимость уточнения референтных уровней
88 противокклюшных IgG для применения в отечественной эпидемиологии.

89 Низкий уровень гуморальной противокклюшной защиты, определяемый
90 в реакции ИФА у привитых цельноклеточными вакцинами, однако, не
91 является поводом для отказа от данного типа вакцин [1]. Согласно актуальным
92 публикациям оптимальная защита от *B.pertussis* является многофакторной,
93 требующей гуморальных и клеточных реакций. Бесклеточные
94 противокклюшные вакцины индуцируют Th2-опосредованные иммунные
95 реакции, которые не предотвращают колонизацию слизистых, что
96 способствует распространению коклюшной инфекции в популяции.
97 Цельноклеточные вакцины, напротив, индуцируют Th1- и Th17-
98 опосредованные иммунные реакции, обеспечивающие выведение
99 бактериального агента и долговременную защиту [12]. Другие авторы
100 обосновывают эффективность цельноклеточных противокклюшных вакцин в
101 рамках проспективных эпидемиологических наблюдений: так в группе,
102 получавшей либо цельноклеточную вакцину, либо комбинацию обеих вакцин,
103 заболеваемость коклюшем была ниже среди младенцев и детей дошкольного
104 возраста, чем среди детей школьного возраста [14].

105 Таким образом, цельноклеточные противокклюшные вакцины на
106 современном этапе вновь обрели статус наиболее эффективных и
107 рекомендованы к широкому применению [10]. Однако серомониторинг их
108 иммуногенности требует новых подходов к лабораторному обеспечению и к
109 интерпретации результатов.

110 На современном этапе стандартизация оценки противокклюшного
111 популяционного иммунитета представляет актуальную проблему не только в

112 России, но и за рубежом; это обусловлено разнообразием применяемых
113 вакцин против коклюша, вариабельностью их антигенного состава, а также
114 разнообразием комбинаций коклюшных антигенов, единиц измерения и их
115 референтных значений у зарегистрированных наборов ИФА [13]. В России эта
116 ситуация осложняется отсутствием зарегистрированных отечественных
117 наборов ИФА для оценки поствакцинального противокклюшного
118 иммунитета, а выбор наиболее близкого по антигенному составу зарубежного
119 набора не всегда возможен по коммерческим причинам.

120 В практическом здравоохранении для оценки массовых ИФА результатов
121 серомониторинга противокклюшного поствакцинального иммунитета, а
122 именно доли серонегативных лиц, возможен вариант применения
123 поправочного коэффициента. В качестве него предлагается использовать
124 расчётный показатель «прогностическая ценность отрицательных
125 результатов», который возможно определить в сличительных исследованиях с
126 идентичным ИФА-набором или эталонным набором реагентов с известным
127 референтным значением. Для оценки доли серонегативных лиц очевидным
128 является выбор наборов с наибольшей специфичностью.

129 В рамках данного исследования для определения прогностической
130 ценности результатов IgG к *B.pertussis* была исследована случайная выборка
131 сывороток крови от детей 3-4 лет (n=70) параллельно первым и вторым
132 набором. При использовании первого набора получено 40 положительных и
133 30 отрицательных результатов; второго - 44 и 26 соответственно. В
134 сличительной внутрिलाбораторной панели образцы распределились
135 следующим образом: истинноположительных (a) – 38; ложноположительных
136 (b) – 2; ложноотрицательных (c) – 6; истинноотрицательных (d) – 24. Точность
137 результатов определялась по формуле $((a+d)/(a+b+c+d))*100\%$ и составила
138 88,6% или 0,886.

139 Для набора «RIDASCREEN® Bordetella» прогностическая ценность
140 положительных результатов составила 95,0% (0,950); отрицательных - 80,0%
141 (0,800). Для набора «SeroPertussis™ IgG» прогностическая ценность
142 положительных результатов составила 86,4% (0,864); отрицательных - 92,3%
143 (0,923).

144 Интерпретация массовых ИФА результатов с учетом прогностической
145 ценности может выглядеть следующим образом: доля серонегативных детей в
146 индикаторной группе 3-4 лет составляет 0,552 (55,2%), но с учетом известной
147 прогностической ценности отрицательных результатов используемого набора
148 («RIDASCREEN® Bordetella») она будет расчётной и составит
149 $0,552 * 0,800 = 0,442$ (44,2%). Этот показатель сопоставим с результатами,
150 полученным при использовании РА (30-40%).

151 4 Выводы

152 1. Доля серонегативных привитых от коклюша детей в Самарской области
153 существенно выше рекомендованных 10% и максимальна в группе привитых
154 клеточными вакцинами, что может являться неблагоприятным признаком
155 для прогноза по заболеваемости коклюшем в регионе.

156 2. Процентная доля серонегативных лиц с завершённой вакцинацией
157 минимальная в группе детей младше 3 лет, в последующих возрастных
158 группах она достоверно увеличивается до школьного возраста, в котором
159 наблюдается резкое снижение доли серонегативных лиц, свидетельствующее
160 о появлении в популяции лиц с постинфекционным иммунитетом [4,8].

161 3. Сличительные исследования позволяют на небольшой выборке
162 определить у доступных наборов прогностическую ценность отрицательных
163 результатов, которую возможно использовать в качестве поправочного
164 коэффициента для интерпретации результатов серомониторинга.

165 4. Для достоверной оценки доли серонегативных лиц в популяции следует
166 отдавать предпочтение наборам с более высокой прогностической
167 ценностью отрицательных результатов (специфичностью).

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Гуморальная защита от коклюша у детей, привитых разными типами вакцин.

Table 1. Humoral protection against pertussis in various type vaccinated children.

Интерпретация результатов ИФА Interpretation of ELISA data	Тип вакцинации Vaccine type		
	Клеточная Cellular	Бесклеточная Acellular	Смешанная Hybrid
Гуморальная защита отсутствует (IgG<14Ед/мл) No humoral protection (IgG<14 U/ml)	926 (55,9%)	9 (20,5%)	11 (39,3%)
Гуморальная защита недостаточная (IgG≥14Ед/мл и IgG≤18Ед/мл) Insufficient humoral protection (IgG≥14U/ml and IgG≤18U/ml)	143 (8,6%)	5 (11,4%)	3 (10,7%)
Гуморальная защита достаточная (IgG>18Ед/мл) Humoral protection is sufficient (IgG>18U/ml)	588 (35,5%)	30 (68,2%)	14 (50,0%)

Таблица 2. Гуморальная защита от коклюша у детей различных возрастных групп.

Table 3. Anti-pertussis humoral protection in different pediatric age groups.

Интерпретация результатов ИФА Interpretation of ELISA data	Возраст обследуемых, годы Age of the subjects, years			
	<3*	3-4*	5-7**	≥7,1**
Гуморальная защита отсутствует (IgG<14Ед/мл) No humoral protection (IgG<14 U/ml)	24 (52,2%)	788 (55,2%)	89 (61,4%)	45 (40,5%)
Гуморальная защита недостаточная (IgG≥14Ед/мл и IgG≤18Ед/мл) Insufficient humoral protection (IgG≥14U/ml and IgG≤18U/ml)	2 (4, 3%)	134 (9, 4%)	9 (6, 2%)	6 (5, 4%)
Гуморальная защита достаточная (IgG>18Ед/мл) Sufficient humoral protection (IgG>18U/ml)	20 (43, 5%)	505 (35, 4%)	47 (32, 4%)	60 (54, 1%)

Примечания: Установлены статистически значимые различия * p=0,002, **p=0,011.

Notes: Significant differences, *p=0,002, ** p=0,011.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ**Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку**

Видманова Мария Владимировна – аспирант кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

врач-бактериолог микробиологической лаборатории ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Самарской области».

адрес: 443079, Самарская область, город Самара, улица Тухачевского, дом 243, квартира 78;

телефон: 8(927)746-37-29;

e-mail: maria.vidmanova17@yandex.ru

Vidmanova Maria Vladimirovna – the PhD student at department of general and clinical microbiology, immunology and allergology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Samara State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation;

bacteriologist of the microbiological laboratory Hygienic and Epidemiological Centre in the Samara region.

address: 78, 243, Tukhachevskogo street, Samara, Russia, 443079;

telephone: 8(927)746-37-29;

e-mail: maria.vidmanova17@yandex.ru

Блок 3. Метаданные статьи

ЛАБОРАТОРНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ СЕРОМОНИТОРИНГА
ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПРОТИВ КОКЛЮША

Russian Journal of Infection and Immunity

ISSN 2220-7619 (Print)

ISSN 2313-7398 (Online)

LABORATORY SUPPORT FOR SEROMONITORING OF ANTI-PERTUSSIS
POSTVACCINATION IMMUNITY

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

МОНИТОРИНГ ИММУНИТЕТА К В. PERTUSSIS

ANTI-PERTUSSIS IMMUNITY MONITORING

Ключевые слова: коклюш, индикаторная группа, поствакцинальный иммунитет, гуморальный иммунитет, иммуноферментный анализ, прогностическая ценность результатов.

Keywords: pertussis, indicator group, post-vaccination immunity, humoral immunity, enzyme immunoassay, prognostic value of results.

Краткие сообщения.

Количество страниц текста – 6, количество таблиц – 0, количество рисунков – 2.

17.11.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском языке	Полный интернет-адрес (URL) и/или DOI
1	Алексеева, И. А. Сравнительный анализ использования цельноклеточных и бесклеточных коклюшных вакцин для профилактики коклюшной инфекции / И. А. Алексеева, О. В. Перельгина // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2017. – Т. 17, № 4(64). – С. 207-215. – EDN ZXGLJZ.	Alekseeva, I. A. Comparative analysis of the use of whole-cell and cell-free pertussis vaccines for the prevention of pertussis infection / I. A. Alekseeva, O. V. Perelygina // Biopreparations. Prevention, diagnosis, treatment. - 2017. – vol. 17, No. 4(64). – pp. 207-215. – EDN ZXGLJZ. (In Russ.)	https://www.elibrary.ru/download/96731.pdf
2	Безроднова С.М., Демурчева И.В., Батурин В.А., Кравченко О.О. Анализ напряженности иммунитета к коклюшу в возрастной группе от 1 года до 17 лет // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2021. № 3 (40). С. 35-41.	Bezrodnova S.M., Demurcheva I.V., Baturin V.A., Kravchenko O.O. Analysis of the intensity of immunity to pertussis in the age group from 1 to 17 years old. Bulletin of the Dagestan State Medical Academy, 2021, no. 3(40), pp. 35–41. (In Russ.)	URL: https://www.elibrary.ru/item
3	Богвилене Я.А., Мартынова Г.П., Евреимова С.В., Комарова Б.Л., Карасев А.В. Коклюш у детей: клинико-эпидемиологические	Bogvilene Y.A., Martynova G.P., Evreimova S.V., Komarova B.L., Karasev A.V. Pertussis in children:	doi: 10.31631/2073-3046-2021-20

	особенности, возможности вакцинопрофилактики // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2021. Т. 20, № 6. С. 56–62.	clinical and epidemiological features, the possibilities of vaccine prevention. Èpidemiologiâ i vakcinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention, 2021, vol. 20, no. 6, pp. 56–62. (In Russ.)	
4	Брико Н.И., Миндлина А.Я., Михеева И.В., Попович Л.Д., Ломоносова А.В. Моделирование потенциального эффекта ревакцинации против коклюша детей в 6-7 и 14 лет в рамках национального календаря профилактических прививок // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2021. Т. 20, № 5. С. 4–20.	Briko N.I., Mindlina A.YA., Mikheeva I.V., Popovich L.D., Lomonosova A.V. Modeling of the potential effect of revaccination against whooping cough in children aged 6-7 and 14 years within the framework of the national of preventive vaccinations. Èpidemiologiâ i vakcinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention, 2021, vol. 20, no. 5, pp. 4–20. (In Russ.)	doi: 10.31631/2073-3046-2021-20
5	Деркач А.А., Масалова А.В., Ловчикова С.А., Симонова В.Г. Эпидемиология коклюша в условиях современного общества // Международный студенческий научный вестник. 2022. № 6. С. 8.	Derkach A.A., Masalova A.V., Lovchikova S.A., Simonova V.G. The whooping cough epidemiology under conditions of modern society. European student scientific journal, 2022, no. 6, pp. 8. (In Russ.)	URL: https://www.elibrary.ru/item
6	«Организация и проведение серологического мониторинга состояния коллективного	"Organization and conduct of serological monitoring of the state of	https://www.rospotrebnadzor.ru/d EMENT_ID=4852&spphrase_id=5

	иммунитета к инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики (дифтерия, столбняк, коклюш, корь, краснуха, эпидемический паротит, полиомиелит, гепатит В)» Методические указания МУ 3.1.2943—11	collective immunity to infections controlled by means of specific prevention (diphtheria, tetanus, whooping cough, measles, rubella, mumps, polio, hepatitis B)" Methodological guidelines MU 3.1.2943—11 (In Russ.)	
7	Ткалич А.А., Савин Л.Т., Гирина А.А., Петровский Ф.И. Состояние поствакцинального иммунитета к коклюшу у детей 3-4 лет Научный медицинский вестник Югры. 2021. Т. 1, № 5. С. 106–108.	Tkalich A.A., Savin L.T., Girina A.A., Petrovsky F.I. Post-vaccination immunity to pertussis in children aged 3-4 years old. The scientific and practical journal of medicine, 2021, vol. 1, no. 5, pp. 106–108. (In Russ.)	URL: https://www.elibrary.ru/item
8	Чернова Т.М., Тимченко В.Н., Педаш А.И., Субботина М.Д., Булина О.В., Ермакова Е.О., Ускова С.Ю. Оценка своевременности вакцинации против коклюша детей первого года жизни и причин нарушения графика прививок // Журнал инфектологии. 2021. Т. 13, № 2. С. 79–86.	Chernova T.M., Timchenko V.N., Pedash A.I., Subbotina M.D., Bulina O.V., Ermakova E.O., Uskova S.Yu. Assessment of the timeliness of vaccination against pertussis in children of the first year of life and the reasons for the violation of the vaccination schedule. Zhurnal infektologii = Journal Infectology, 2021, vol. 13, no. 2, pp. 79–86 (In Russ.)	doi: 10.22625/2072-6732-2021-13

9	«Эпидемиологический надзор за коклюшной инфекцией». Методические указания МУ 3.1.2.2160-07	"Epidemiological surveillance of pertussis infection". Methodological guidelines of MU 3.1.2.2160-07. (In Russ.)	https://www.rosпотребнадзор.ru/document/DOCUMENT_ID=4767
10	Chit A, Zivaripiran H, Shin T, Lee JKH, Tomovici A, Macina D, Johnson DR, Decker MD, Wu J. Acellular pertussis vaccines effectiveness over time: A systematic review, meta-analysis and modeling study. PLoS One. 2018 Jun 18;13(6):e0197970. PMID: 29912887; PMCID: PMC6005504.	-	doi: 10.1371/journal.pone.0197970
11	Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P, Giuliano M, Tozzi AE, Anemona A, Ciofi degli Atti ML, Giammanco A, Panei P, Blackwelder WC, Klein DL, Wassilak SG. A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. Progetto Pertosse Working Group. N Engl J Med. 1996 Feb 8;334(6):341-8.. PMID: 8538704.	-	doi: 10.1056/NEJM199602083340601
12	Kapil P, Merkel TJ. Pertussis vaccines and protective immunity. // Curr Opin Immunol. 2019 Aug;59:72-78.	-	doi: 10.1016/j.coi.2019.03.006

13	Riffelmann M, Thiel K, Schmetz J, Wirsing von Koenig CH. Performance of commercial enzyme-linked immunosorbent assays for detection of antibodies to Bordetella pertussis. J Clin Microbiol. 2010 Dec;48(12):4459-63. Epub 2010 Oct 13. PMID: 20943873; PMCID: PMC3008456.	-	doi: 10.1128/JCM.01371-10
14	Vickers D, Ross AG, Mainar-Jaime RC, Neudorf C, Shah S. Whole-cell and acellular pertussis vaccination programs and rates of pertussis among infants and young children. // CMAJ. 2006, 7 Nov;175(10):1213-7. PMID: 17098950; PMCID: PMC1626510.	-	doi: 10.1503/cmaj.051637