

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФОРМИРОВАНИЯ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ПРОТИВОКОРЕВОВОГО ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

А.А. Ерещенко, О.А. Гусякова, О.А. Балдина

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара, Россия

Резюме

На сегодняшний день вакцинация является эффективным средством борьбы с корью, позволяющим не только контролировать эту инфекцию, но и ставить вопрос о ее ликвидации. Однако существуют группы восприимчивых лиц, у которых, несмотря на правильное и своевременное введение прививки, достаточный уровень специфических антител не формируется, либо быстро утрачивается. Отсутствие иммунитета после вакцинации является фактором риска как для самого медицинского работника, так для его пациентов и коллег. В статье представлены данные о состоянии противокорьевого гуморального иммунитета у медицинских работников многопрофильного стационара. Исследование проводилось на базе клинико-диагностической лаборатории Клиник Самарского государственного медицинского университета. Обследованы 759 человек – медицинские работники хирургических, терапевтических, диагностических отделений, отделений реанимации и интенсивной терапии, отделений реабилитации. На основании данных о динамике изменения параметров сыворотки крови на различных этапах противокоревой иммунизации построены математические модели, которые могут быть использованы в прогнозировании первичных и вторичных вакцинальных неудач. Авторы полагают, что биохимические процессы, сопровождающие синтез специфических антител, требуют более детального изучения, поскольку могут позволить обнаружить метаболические корреляты иммунной защиты, которые можно будет использовать при прогнозе эффективности вакцинации.

Ключевые слова: корь, вакцинация, антитела, вакцинальные неудачи, медицинские работники.

DOI: 10.58953/15621790_2023_14_3-4_19

PREDICTING THE FORMATION OF POST-VACCINE MEASLES HUMORAL IMMUNITY IN HEALTH CARE WORKERS

A.A. Ereshchenko, O.A. Gusyakova, O.A. Baldina

Samara State Medical University, Samara, Russia

Summary

To date, vaccination is an effective means of combating measles, allowing not only to control this infection, but also to raise the question of its elimination. However, there are groups of susceptible individuals in whom, despite the correct and timely administration of the vaccine, a sufficient level of specific antibodies is not formed, or is quickly lost. Lack of immunity after vaccination is a risk factor for both the healthcare professional himself and his patients and colleagues. The article presents data on the state of measles humoral immunity in healthcare workers of a multi-disciplinary hospital. The study was conducted on the basis of the clinical diagnostic laboratory of the Clinics of Samara State Medical University. 759 people were examined – medical workers of surgical, therapeutic, diagnostic departments, intensive care and intensive care units, rehabilitation departments. Also, based on data on the dynamics of changes in parameters of serum at various stages of measles immunization, constructed mathematical models that can be used in predicting primary and secondary vaccination failures. The authors believe that the biochemical processes accompanying the synthesis of specific antibodies require more detailed study, since they may allow detecting metabolic correlates of immune protection that can be used in predicting the effectiveness of vaccination.

Keywords: measles, vaccination, antibodies, vaccination failures, health care workers.

Введение

На сегодняшний день вакцинация является эффективным средством борьбы со многими вирусными заболеваниями, позволяющим не только контролировать эти инфекции, но и ставить вопрос об их ликвидации. Корь известна высоким индексом контагиозности и тяжелыми осложнениями, поэтому ВОЗ поставила задачи элиминации кори еще к 2010 году. Проведение массовой вакцинации против кори по всему миру дало положительные результаты. Смертность от кори значительно снизилась [27]. Однако даже из стран с высоким охватом прививками продолжали поступать сообщения о вспышках кори [22, 26].

Результаты анализа прививочного статуса заболевших часто свидетельствуют, что значительная часть таких пациентов по различным причинам не прошли курс вакцинации. Однако и среди тех, кто ранее был привит, случаи заражения коревой инфекцией также встречаются достаточно часто [1, 7]. Эта группа в основном представлена лицами, привитыми вакциной с нарушением правил «холодовой цепи» при транспортировке и хранении препарата, а также теми, кто прошел неполный курс иммунизации и/или нарушил график ее проведения [8].

Однако существует еще две группы восприимчивых лиц — группа первичных вакцинальных неудач, когда, несмотря на правильное и своевременное проведения прививки, у человека не формируется необходимый уровень специфических антител (АТ), и группа вторичных вакцинальных неудач, когда сформированный после прививки иммунитет быстро утрачивается, и такой пациент вновь оказывается восприимчивым к кори. Количество первичных и вторичных вакцинальных неудач по данным ряда авторов составляет 5–10% общего количества привитых для каждой группы [2, 3]. Лица, составляющие названные группы, достаточно многочисленны и представляют серьезную проблему, поскольку невозможно предугадать, кто именно из привитых не выработает или быстро утратит защитный уровень специфических антител.

У медицинских работников риск заражения корью значительно выше, чем среди населения в целом [6]. Отсутствие иммунитета после вакцинации является фактором риска для самого медицинского работника, поскольку повышается вероятность заражения от пациентов [4]. Кроме того, в таком случае медицинские работники могут стать источником инфекции и подвергнуть риску заражения своих коллег и пациентов.

Современный уровень развития изучения параметров иммунного статуса позволяет получать обширную информацию о формировании иммунного ответа на различных уровнях детализации — от молекуляр-

ного до системного. Прогнозирование ответа иммунной системы на введение вакцины против вирусов, поиск коррелятов иммунной защиты и предикторов вакцинальных неудач являются важными фундаментальными и прикладными задачами для иммунологии, вакцинологии, эпидемиологии и лабораторной диагностики. В последнее время вопросам прогнозирования заболеваемости и эффективности иммунного ответа на прививки уделяют пристальное внимание [12]. Для этого широко используют метод математического моделирования, который позволяет проводить детальный анализ большого количества биомаркёров — потенциальных иммунокоррелятов и выделять наиболее информативные из них [23, 24].

Цель работы — выявление на различных этапах иммунизации среди параметров сыворотки крови предикторов, способных предсказать первичные и вторичные вакцинальные неудачи при проведении вакцинопрофилактики кори среди медицинских работников.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе клинично-диагностической лаборатории Клиник Самарского государственного медицинского университета Минздрава РФ. Обследование медицинского персонала проводилось в рамках проведения серологического мониторинга¹ за напряженностью иммунитета к кори. В исследование были включены медицинские работники хирургических, терапевтических, диагностических отделений, отделений реанимации и интенсивной терапии, отделений реабилитации. Обследованы 759 человек — медицинские работники (302 человека — врачи, 457 человек — средний медицинский персонал) в возрасте от 18 до 79 лет (средний возраст — $41,6 \pm 0,3$ лет). Все лица в возрасте до 55 лет, принявшие участие в исследовании (77,58%), имели документальные сведения о двукратной вакцинации против кори. У абсолютного большинства лиц старше 55 лет отсутствовали документальные подтверждения имеющийся вакцинации и перенесенной коревой инфекции. Состояние гуморального противокорьевого иммунитета оценивали по результатам количественного определения специфических АТ IgG к вирусу кори.

Для динамического наблюдения за изменениями параметров сыворотки крови в различные периоды иммунизации против вируса кори было сформировано две группы лиц: контрольная группа — пациенты, имеющие положительный результат при определении специфических АТ IgG к вирусу кори (73 человека; средний возраст — $35,99 \pm 1,29$ лет) и группа сравне-

¹ серологический мониторинг - определение специфических антител к вирусу кори

ния — пациенты с отсутствием противокорревого иммунитета (76 человек; средний возраст $31,03 \pm 1,09$ лет), состоящая из клинически здоровых лиц. Критериями исключения были: наличие острых и обострение хронических заболеваний, наличие социально значимых заболеваний, противопоказания к проведению вакцинопрофилактики кори, беременность, онкологические, аутоиммунные, ревматологические заболевания. Лица из группы сравнения после получения добровольного согласия и проведения необходимых медицинских обследований, подтверждающих отсутствие противопоказаний, были иммунизированы живой коревой культуральной вакциной (АО «НПО «Микроген», Россия, регистрационный номер ЛС-002140) согласно графику, утвержденному Приказом Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. N 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям». Определение параметров сыворотки крови проводили до вакцинации, через 1 месяц после введения первой дозы вакцины (V1) и после введения второй дозы вакцины (V2).

Первичная вакцинальная неудача регистрировалась при отсутствии достаточного уровня противокорревых АТ IgG ($<0,18$ МЕ/мл — согласно инструкции производителя) через 1 месяц после введения второй дозы вакцины; вторичная вакцинальная неудача — отсутствие достаточного количества противокорревых АТ через 12 месяцев после курса иммунизации.

Для исследования использовали венозную кровь. Взятие образцов проводилось в утренние часы, натощак с использованием вакуумных систем в пробирки с активатором свертывания «Vacuette» (Greiner Bio-One, Австрия). Для получения сыворотки образцы центрифугировали 10 минут при 1200g.

Для оценки азотистого обмена, играющего ведущую роль в формировании гуморального иммунного ответа, в крови пациентов исследованы концентрация общего белка, общего билирубина, мочевины, креатинина, активность аланинаминотрансферазы (АЛАТ) и аспартатаминотрансферазы (АСАТ) с использованием наборов реактивов фирмы «Roche-Diagnostics» (Швейцария). Всем обследованным определяли показатели гуморального иммунитета (суммарные IgG, IgA, IgM). Определение названных показателей проводили на автоматическом биохимическом анализаторе «Cobas Integra 400 plus» (Roche-Diagnostics, Швейцария). Белковые фракции определяли методом капиллярного электрофореза («Minicar», Sebia, Франция). Оценку состояния гуморального противокорревого иммунитета (концентрация АТ IgG к вирусу кори) и определение концентрации интерферона- γ (IFN γ) проводили мето-

дом иммуноферментного анализа («ВектоКорь-IgG» и «гамма-Интерферон-ИФА-БЕСТ», АО «Вектор-Бест», Россия). При количественном определении специфических АТ IgG к вирусу кори результат исследования интерпретировался следующим образом: IgG к вирусу кори $\geq 0,180$ МЕ/мл — положительный результат; IgG к вирусу кори $\leq 0,120$ МЕ/мл — отрицательный результат; IgG к вирусу кори $0,120-0,180$ МЕ/мл — сомнительный результат.

Статистический анализ полученных данных проводили при помощи программного обеспечения StatTech (version 2.4.3, ООО «Статтех», Россия). Сравнения групп выполняли с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Оценку изменений лабораторных показателей в динамике наблюдения за иммунизацией к кори осуществляли по парному критерию Вилкоксона. Статистически значимыми принимали отличия при $p \leq 0,05$. Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании исхода применялся метод анализа ROC-кривых.

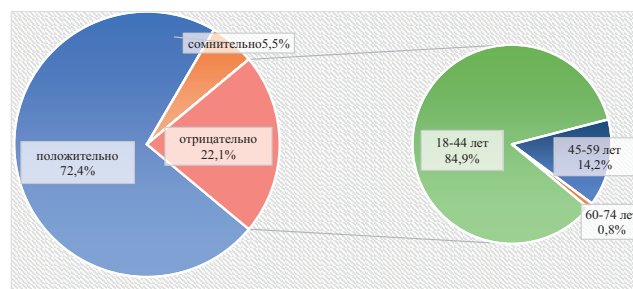
Результаты исследования

Состояние противокорревого гуморального иммунитета у медицинских работников

При исследовании содержания противокорревых АТ IgG у 759 медицинских работников у 27,6% был определен отрицательный или сомнительный результат (рисунок 1).

Рисунок 1.

Результаты исследования содержания противокорревых АТ IgG у сотрудников многопрофильного стационара



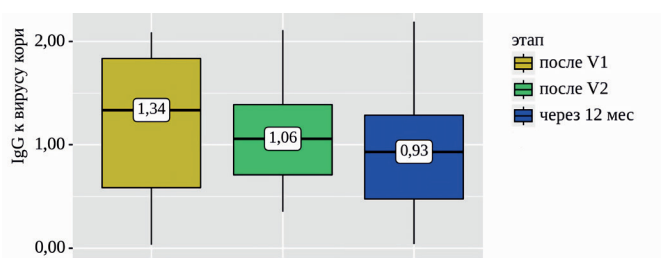
В данной группе обследованных 84,9% составляли лица молодого возраста (18–44 лет). При анализе соотношения возраста пациентов и уровня противокорревого иммунитета обнаружено наличие прямой корреляции с положительным результатом обнаружения IgG к вирусу кори и негативной — с отрицательным (критерий хи-квадрат Пирсона $p=0,039$).

Динамика формирования гуморального противокорревого иммунитета в ответ на иммунизацию

При проведении динамического мониторинга выработки противокорревых АТ IgG после иммунизации были получены следующие результаты. Через 1 месяц после введения первой дозы вакцины при количественном определении IgG к вирусу кори положительный результат был получен у 94,7% лиц. Через 1 месяц после введения второй дозы вакцины — у 98,6%. Через 12 месяцев после курса иммунизации положительный результат при определении противокорревых АТ IgG был отмечен у 94,7% лиц, отрицательный — у 5,3% обследованных. Помимо этого, отмечена тенденция к снижению средних значений концентрации противокорревых АТ в группе наблюдения (рисунок 2).

Рисунок 2.

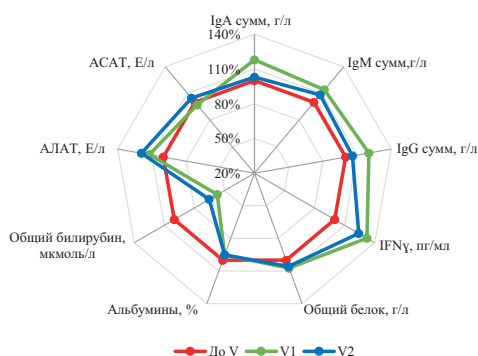
Результаты динамического наблюдения выработки поствакцинальных противокорревых антител



Мониторинг изменения лабораторных параметров сыворотки крови в динамике вакцинации позволил установить следующие изменения относительно довакцинального периода (рисунок 3).

Рисунок 3.

Изменения лабораторных параметров в динамике противокорревой вакцинации



Установлено достоверное увеличение уровня суммарных иммуноглобулинов IgG (+20% относительно довакцинального периода после введения первой дозы вакцины; +6% после введения второй дозы вакцины, $p < 0,001$); суммарных IgM (+14%, +8% соответ-

ственно, $p < 0,05$); суммарных IgA (+18%, +3% соответственно, $p < 0,001$); IFN γ (+32%, +24% соответственно, $p < 0,001$), и изменения базовых показателей обмена веществ: увеличение активности АЛАТ (+12%, +19% соответственно, $p < 0,05$); изменение активности АСАТ (-3%, +5% соответственно, $p < 0,05$); снижение концентрации общего билирубина (-43%, -35% соответственно, $p < 0,001$) и альбумина (-5%, -5% соответственно, $p < 0,001$), увеличение концентрации общего белка (+7,9%; +6% соответственно, $p < 0,001$).

Поиск предикторов эффективности вакцинации

При комплексном сравнительном анализе лабораторных данных лиц со сформированным противокорревым поствакцинальным гуморальным иммунитетом и лиц с вакцинальными неудачами выявлены статистически значимые отличия некоторых. Такие показатели были рассмотрены в качестве потенциальных предикторов недостаточной выработки специфических поствакцинальных антител. Согласно полученным данным, для прогноза первичных вакцинальных неудач могут быть использованы концентрации IFN γ , суммарных IgG, IgM, общего билирубина, активности АЛАТ на различных этапах иммунизации (таблица 1).

Для анализа взаимосвязи отмеченных анализов в прогнозе развития первичной вакцинальной неудачи был применен метод логистической регрессии с логит-преобразованием полученной модели. Составлено уравнение регрессии, включающее комбинацию анализов, характеризующееся наиболее высоким качеством модели прогноза:

$$P = 1 / (1 + 2,7182^z) \times 100\%;$$

$$z = 5,773 - 1,5 \times IFN\gamma \text{ до } V + 3,173 \times IgG \text{ к кори } V1,$$

где P – вероятность первичной вакцинальной неудачи, 2,7182 – экспонента (константа)

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Для оценки зависимости вероятности первичной вакцинальной неудачи от значения логистической функции P был проведен ROC-анализ. Площадь под ROC-кривой составила $0,944 \pm 0,029$ с 95% ДИ: 0,887–1,000, что указывает на отличное качество диагностического теста согласно экспертной шкале Hosmer [19]. Первичная вакцинальная неудача прогнозировалась при значении логистической функции P ниже 0,65. Чувствительность и специфичность модели составили 95,0% и 87,5%, соответственно.

Для прогноза вторичных вакцинальных неудач помимо специфических IgG могут быть использованы значения суммарных IgM в довакцинальном периоде и после введения первой дозы вакцины, а также уровень IFN γ до вакцинации (таблица 2).

Составленное уравнение регрессии также включает

Таблица 1

Первичные вакцинальные неудачи при вакцинации против кори: диагностическое значение анализов

Аналит	AUC (p)	Se, %	Sp, %	Cut-off
IFN γ до V, пг/мл	0,744 (p<0,05)	68,8	81,8	>4,29
IgG сумм до V, г/л	0,703 (p<0,05)	65,1	72,2	<7,5
АЛАТ после V1, Ед/л	0,917 (p<0,05)	83,3	50,0	>14,4
Общий билирубин после V1, мкмоль/л	0,958 (p<0,05)	83,3	75,0	>6,3

Примечание здесь и далее: AUC (area under curve) – площадь под ROC-кривой; площадь, ограниченная ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций, статистический показатель качества построенной прогностической модели; Se – чувствительность; Sp – специфичность; cut-off – пороговое значение (порог отсечения соответствует требованию максимальной чувствительности и специфичности – индекс Юдена).

Таблица 2

Вторичные вакцинальные неудачи при вакцинации против кори: диагностическое значение анализов

Аналит	AUC (p)	Se, %	Sp, %	Cut-off
IgM сумм до V, г/л	0,722 (p<0,05)	63,2	54,5	>1,18
IgM сумм V1, г/л	0,758 (p<0,05)	89,5	50,0	>1,76
IFN γ до V, пг/мл	0,765 (p<0,05)	71,1	74,7	>3,88

значения IFN γ до вакцинации и IgG к вирусу кори после введения первой дозы вакцины:

$$P = 1 / (1 + 2,7182^z) \times 100\%;$$

$z = 1,384 - 0,822 \times \text{IFN}\gamma \text{ до V} + 2,494 \times \text{IgG к кори V1}$, где P – вероятность вторичной вакцинальной неудачи, 2,7182 – экспонента (константа)

Полученная регрессионная модель является статистически значимой (p=0,001). Для оценки зависимости вероятности вторичной вакцинальной неудачи от значения логистической функции P был проведен ROC-анализ. Площадь под ROC-кривой составила 0,885±0,066 с 95% ДИ: 0,755–1,000, что указывает на очень хорошее качество диагностического теста согласно экспертной шкале Hosmer [19]. Вторичная вакцинальная неудача прогнозировалась при значении логистической функции P ниже 0,4. Чувствительность и специфичность модели составили 93,3% и 72,7%, соответственно.

Обсуждение результатов

Полученные результаты оценки состояния противокорревого гуморального иммунитета у медицинских работников в целом совпадают с данными, полученными другими авторами при обследовании персонала медицинских учреждений. В большинстве случаев доля серонегативных² лиц, значительно превышает реко-

мендуемый показатель для достижения эпидемиологического благополучия по кори в 7% [4]. Подтверждена общая тенденция снижения доли серонегативных лиц с увеличением возраста [2, 5]. Результаты проведенного исследования подтверждают необходимость контроля уровня АТ против вируса кори и ревакцинации взрослого населения. Однако стоит отметить, что отсутствие достаточного уровня специфических АТ у ранее привитых лиц не всегда свидетельствует о неэффективности вакцинации. В организме могут сохраняться В-лимфоциты памяти, которые при повторном внедрении возбудителя способны трансформироваться в плазматические клетки и интенсивно продуцировать специфические иммуноглобулины, обеспечивая эффективный иммунный ответ [13].

Результаты динамики изменения концентрации противокорревых АТ IgG в ответ на иммунизацию свидетельствуют о формировании достаточного уровня противокорревого иммунитета. Однако в когорте обследуемых лиц выявлены случаи как первичных, так и вторичных вакцинальных неудач. Отмеченная тенденция снижения средних значений содержания противокорревых АТ в группе наблюдения с одной стороны может свидетельствовать о классическом пути формирования поствакцинального гуморального иммунитета, когда после введения вакцины через 2–3 месяца происходит постепенное снижение концентрации поствакцинальных АТ. С другой стороны, данный

² отсутствие достаточного уровня специфических антител против вируса кори

факт может выступить в пользу необходимости контроля полной утраты специфических АТ в позднем поствакцинальном периоде.

При исследовании изменения параметров сывотки крови в различные периоды вакцинации установлено повышение уровня общего белка по сравнению с довакцинальным периодом, что, вероятно, свидетельствует об активации анаболических процессов белкового обмена. Данная тенденция логично прослеживалась и для всех классов суммарных иммуноглобулинов. Спустя 1 месяц после введения первой дозы вакцины против кори количество IgG обычно достигает максимальных значений. IgM временно появляются в крови, как маркер первичного иммунного ответа совместно с IgA, содержание которых значительно повышается также и в секретах слизистых оболочек [10]. Поскольку в нашем исследовании средний уровень специфических противокоревых АТ IgG после введения первой дозы вакцины оказался достаточно высоким (1,34 МЕ/мл), при введении второй дозы не произошло нарастания концентрации как специфических противокоревых, так и всех классов суммарных иммуноглобулинов. Это можно объяснить тем, что ранее выработанные антитела не позволили вакцинальному вирусу интенсивно реплицироваться и вновь инициировать выраженный гуморальный иммунный ответ [18]. Тем не менее, их содержание оставалось достоверно выше по сравнению с довакцинальным периодом (рисунок 2).

Сходная зависимость между периодом вакцинации и концентрацией в сыворотке крови отмечена и для IFN γ . После введения первой дозы вакцины отмечено его достоверное повышение, что, вероятнее всего, обусловлено активацией клеточного звена иммунитета — увеличением цитокинпродуцирующей способности CD4-клеток для элиминации вируса [17].

Для общего билирубина выявлено достоверное значительное снижение его концентрации в динамике вакцинации. В последнее время появляется всё больше данных о иммуномоделирующей функции данного анализа. Установлено, что билирубин способен блокировать VCAM-1 (Vascular cell adhesion molecule 1)-зависимую миграцию лимфоцитов и уменьшать VCAM-1-опосредованное воспаление дыхательных путей [21]. Также отмечено, что билирубин способен активировать Т-лимфоциты и ингибировать сигнальный путь TLR4 (Toll-like receptor 4), принимающего участие в развитии иммунного ответа к инфекциям [28]. Поскольку полиморфизм генов TLR4 может привести к развитию вакцинальных неудач, в том числе при вакцинопрофилактике кори [20], изучение взаимосвязи концентрации билирубина в крови с эффективностью

вакцинации представляется весьма перспективным.

Повышение активности трансаминаз в поствакцинальном периоде, вероятно, объясняется усиленным синтезом аминокислот аланина и аспарагиновой кислоты, необходимых для синтеза иммуноглобулинов. Аспарагин составляет значительную часть области связывания Fab и Fc фрагментов антител [9]. Аланин в свою очередь также принимает активное участие в стимуляции Т-клеточного звена [25]. Помимо этого, АЛАТ и АСАТ обеспечивают синтез глутамина, участвующего в процессах пролиферации, дифференцировке и регуляции функций Т- и В-лимфоцитов, выработки антител и продукции цитокинов [14, 15, 16].

Анализ полученных регрессионных моделей показал, что параметры IFN γ до вакцинации и противокоревые IgG после введения первой дозы вакцины продемонстрировали высокую диагностическую ценность в раннем прогнозировании как первичных, так и вторичных вакцинальных неудач. На основании значений данных параметров после введения первой дозы вакцины уже возможно спрогнозировать вакцинальные неудачи и при необходимости использовать дополнительные методы и средства иммунокоррекции при введении бустер-дозы. Интересно отметить, что в других исследованиях по прогнозированию эффективности формирования специфического гуморального иммунитета при вакцинации детей, IFN γ также стал одним из предикторов успешного ответа на вакцинацию против вирусов краснухи и эпидемического паротита. Однако для вируса кори этот показатель оказался менее информативным, но при этом также как и в полученных нами моделях установлена обратная связь между содержанием в крови IFN γ до вакцинации и уровнем противокоревых поствакцинальных АТ IgG [11].

Заключение

Вакцинация неразрывно связана с общими изменениями метаболизма изучаемого организма. Такие изменения определяют направления научного поиска в области иммунометаболизма, в задачи которого входит изучение роли метаболических путей в иммунных клетках при формировании иммунного ответа. Биохимические процессы, сопровождающие синтез специфических антител, требуют более детального изучения, поскольку могут позволить обнаружить метаболические корреляты иммунной защиты, которые можно будет использовать при прогнозе эффективности вакцинации.

Список литературы

1. Жужасарова А. А., Баешева Д. А., Турдалина Б. Р. и др. Показатель вакцинального статуса и заболе-

ваемости корью в республике Казахстан // Наука и здравоохранение. – 2021. – № 4. – С. 155–162.

2. Костинов М. П., Филатов Н. Н., Журавлев П. И. и др. Возрастные особенности иммунитета к вирусу кори у работников крупного больничного комплекса мегаполиса // Пульмонология. – 2018. – № 6. – С. 701–707. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-6-701-707>

3. Любимова А. В., Злоказов М. Д., Иванова Л. А. и др. Состояние иммунитета к вирусу кори в различных группах населения // Инфекция и иммунитет. – 2021. – № 3. – С. 577–584. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-ИТМ-1139>

4. Онищенко Г. Г., Ежлова Е. В., Лазикова Г. Ф. и др. Реализация программы ликвидации кори в Российской Федерации // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2011. – № 4. – С. 51–56.

5. Сармометов Е. В., Мокова Н. М., Вольдшмидт Н. В. и др. Оценка напряженности противокорьевого иммунитета у медицинских работников г. Перми // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2011. – № 4. – С. 45–48.

6. Сергеева И. В., Тихонова Е. П., Андропова Н. В. и др. Заболеваемость медицинских работников инфекционными болезнями, связано ли это с профессиональной деятельностью // Современные проблемы науки и образования. – 2015; (6):24.

7. Семенов Т. А., Ноздрачева А. В. Анализ и перспективы развития эпидемической ситуации по кори в условиях пандемии COVID-19 // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2021. – № 5. – С. 21–31. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-5-21-31>

8. Смирнова Г. И., Корсунский А. А. Эпидемиология и профилактика кори: актуальные проблемы // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2019. – № 2. – С. 52–60. <https://doi.org/10.18821/1560-9529-2019-24-2-52-60>

9. Страйер Л. Биохимия. Том 3 / Л. Старайер; под ред. Акад. С. Е. Северина. – М.: Мир, 1985. – 400 с.

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. – № 1. – С. 7–14.

11. Топтыгина А. П., Азиатцева В. В., Савкин И. А. и др. Прогнозирование специфического гуморального иммунного ответа на основании исходных параметров иммунного статуса детей, привитых против кори, краснухи и эпидемического паротита // Иммунология. – 2015. – № 1. – С. 22–30.

12. Фельдблюм И. В., Акимкин В. Г., Алимов А. В.

и др. Новые подходы к оценке и прогнозу заболеваемости энтеровирусной (неполио) инфекцией в Российской Федерации с использованием математических моделей // Анализ риска здоровью. – 2021. – № 3. – С. 107–115. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2021.3.10.eng>

13. Ярилин А. А. Иммунология / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.

14. Ardawi M., Newsholme E. Maximum activities of some enzymes of glycolysis, the tricarboxylic acid cycle and ketone-body and glutamine utilization pathways in lymphocytes of the rat// Biochem J. – 1982. – Vol. 208 P. 743–748. <https://doi.org/10.1042/bj2080743>

15. Crawford J., Cohen H. The essential role of L-glutamine in lymphocyte differentiation in vitro. //Journal of cellular physiology. – 1985. – V.124. – P. 275–282. <https://doi.org/10.1002/jcp.1041240216>

16. Curi R., Lagranha C., Doi S. et al. Molecular mechanisms of glutamine action//Journal of cellular physiology. – 2005. – Vol. 204. – P. 392–401. <https://doi.org/10.1002/jcp.20339>

17. Griffin D. The immune response in measles: virus control, clearance and protective immunity// Viruses. 2016 Oct 12;8(10):282. doi: 10.3390/v8100282.

18. Griffin D. Measles vaccine// Viral Immunology. – 2018. – Vol. 31. – P. 86–95.

19. Hosmer D. Lemeshow S. Applied Logistic Regression/ Second edition. Wiley, NY.;2000. – 376 p. <https://doi.org/10.1002/0471722146>

20. Kennedy R., Ovsyannikova I., Haralambieva I. et al. Multigenic control of measles vaccine immunity mediated by polymorphisms in measles receptor, innate pathway, and cytokine genes// Vaccine. – 2012. – Vol. 30. – P. 2159–2167. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.01.025>

21. Keshavan P., Deem T., Schwemberger S. et al. Unconjugated bilirubin inhibits VCAM-1-mediated transendothelial leukocyte migration// Journal of immunology. – 2005. – Vol. 174. – P. 3709–3718. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.6.3709>

22. Lang P., Zens K., Bally B. et al. Evaluation of a measles vaccination campaign at the universities in the city of Zurich// Public health. – 2019. – Vol.195. – P. 51–53. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2021.03.023>

23. Li S., Roupheal N., Duraisingham S. et al. (2014). Molecular signatures of antibody responses derived from a systems biology study of five human vaccines// Nature immunology. – 2014. – Vol. 15. – P. 195–204. <https://doi.org/10.1038/ni.2789>

24. Querec T., Akondy R., Lee E. et al. *Systems biology approach predicts immunogenicity of the yellow fever vaccine in humans*// *Nature immunology*. – 2009. – Vol. 10. – P. 116–125. <https://doi.org/10.1038/ni.1688>.
25. Ron-Harel N., Ghergurovich J., Notarangelo G. et al. *T Cell Activation Depends on Extracellular Alanine*// *Cell reports*. – 2019. – Vol. 28. – P. 3011–3021.e4. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.08.034>
26. Turner R. *Measles vaccination: A matter of confidence and commitment*// *PLoS Med*. 2019 Mar 26;16(3): e1002770. doi: 10.1371/journal.pmed.1002770.
27. World Health Organization. *Measles vaccines: WHO position paper, April 2017 – Recommendations*// *Vaccine*. – 2019. – Vol. 37. – P. 219–222. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.07.066>
28. Zheng J., He Y., Yu H. et al. *Unconjugated bilirubin alleviates experimental ulcerative colitis by regulating intestinal barrier function and immune inflammation*// *World journal of gastroenterology*. – 2019. – Vol. 25. – P. 1865–1878. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i15.1865>