

# Лабораторная оценка состояния поствакцинального гуморального иммунитета к инфекциям с аэрозольным механизмом передачи

А. А. Ерещенко, О. А. Гусякова

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

## РЕЗЮМЕ

В обзоре рассматриваются вопросы о месте лабораторной диагностики в профилактической медицине, в частности о возможностях применения лабораторных методов в контроле проведения вакцинопрофилактики инфекций с аэрозольным механизмом передачи (корь, краснуха, эпидемический паротит, ветряная оспа, грипп, пневмококковая инфекция, коклюш, дифтерия, COVID-19). В статье освещены основные лабораторные методы серомониторинга (иммуноферментный анализ, реакция радиального гемолиза в геле, dot-иммуноанализ, определение avidности антител, реакция торможения гемагглютинации, реакция микронейтрализации, FAMA, реакция подавления бляшкообразования), их преимущества и недостатки. Также представлен блок данных об альтернативных биомаркерах (ферменты, липиды, микроэлементы, гормоны и др.) – потенциальных предикторах эффективности вакцинации. Поиск новых биомаркеров эффективности формирования поствакцинального иммунитета открывает новые возможности прогнозирования эффективности вакцинопрофилактики, что делает их изучение перспективным направлением в области вакцинологии и лабораторной иммунологии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** вакцинация, гуморальный иммунитет, серологические исследования, антитела, биомаркеры, предикторы.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Laboratory assessment of state of post-vaccination humoral immunity to infections with aerosol transmission mechanism

A. A. Ereshchenko, O. A. Gusyakova

Samara State Medical University, Samara, Russia

## SUMMARY

The review considers questions about the place of laboratory diagnostics in preventive medicine, in particular, about the possibilities of using laboratory methods in controlling the vaccination of infections with an aerosol transmission mechanism (measles, rubella, mumps, chickenpox, influenza, pneumococcal infection, pertussis, diphtheria, COVID-19). The article highlights the main laboratory methods of seromonitoring (enzyme immunoassay, radial hemolysis reaction in gel, dot-immunoassay, antibody avidity determination, hemagglutination inhibition reaction, microneutralization reaction, FAMA, plaque suppression reaction), their advantages and disadvantages. Also presented a block of data on alternative biomarkers (enzymes, lipids, trace elements, hormones, etc.), which serve as potential predictors of vaccination efficacy. The search for new biomarkers of the effectiveness of the formation of post-vaccination immunity opens up new possibilities for predicting the effectiveness of vaccination, which makes their study a promising direction in the field of vaccinology and laboratory immunology.

**KEY WORDS:** vaccination, humoral immunity, serological studies, antibodies, biomarkers, predictors.

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare no conflict of interest.

## Введение

Традиционно одним из главных инструментов диагностического поиска для врачей-клиницистов является проведение лабораторных исследований, результаты которых позволяют установить факт наличия или отсутствия заболевания, провести дифференциальный диагноз между патологическими состояниями, а также мониторинг течения патологического процесса для определения дальнейшей лечебной тактики или контроля эффективности проводимой терапии. Помимо этого, результаты лабораторных исследований могут быть использованы для реализации превентивного направления в медицине в рамках определения необходимости проведения профилактических мероприятий и оценки их эффективности у здоровых лиц [1]. За последнее время усилия, принятые мировым медицинским сообществом, позволили достичь значительных результатов в борьбе с инфекционными заболеваниями. Тем не менее по отдельным нозоло-

гическим формам вероятность активизации инфекционного процесса по-прежнему сохраняется. Повышение качества лабораторной диагностики инфекций позволило вести более полный и правильный статистический учет регистрируемых случаев заболеваний [2], что, в свою очередь, позволяет своевременно предпринимать противоэпидемические меры, наиболее эффективной из которых является вакцинация. Клиническая лабораторная иммунология является одним из основных направлений лабораторной диагностики, обеспечивающих обоснование проведения профилактических мероприятий инфекционных заболеваний и их осложнений. Установлены ряд иммуногематологических показателей крови, применяемых для определения показаний к проведению профилактических мер, что позволяет минимизировать вероятность возникновения заболевания и развития возможных осложнений у конкретного пациента, а так-

же контролировать эпидемический процесс в популяции в целом. Общепринятые эпидемиологические критерии вакцинации, такие как охват прививками, показатель привитости и своевременность вакцинации являются весьма условными и формальными, поскольку не отражают главного результата – фактического уровня иммунитета в популяции. В связи с этим особое значение в условиях гетерогенности прививаемого населения приобретает оценка состояния популяционного и индивидуального специфического иммунитета с помощью серологического мониторинга, являющегося компонентом подсистемы информационно-обеспечения системы эпидемиологического надзора за вакцинопрофилактикой [3]. Мониторинг эффективности вакцинопрофилактики проводится преимущественно путем оценки гуморального иммунитета (уровень специфических иммуноглобулинов), поскольку исследование клеточного звена иммунитета является дорогостоящим, трудоемким и недоступным для широкого применения методом и не используется в рутинной практике здравоохранения [4]. Кроме того, в настоящее время отсутствует единая стандартизированная лабораторная методика оценки специфического клеточного звена иммунного ответа [5].

К вакциноуправляемым инфекциям с аэрозольным механизмом передачи относятся корь, краснуха, эпидемический паротит, ветряная оспа, грипп, пневмококковая инфекция, коклюш, дифтерия. С 2020 года к этой группе также можно отнести коронавирусную инфекцию COVID-19.

### **Традиционные лабораторные методы оценки поствакцинального гуморального иммунитета**

Согласно методическим указаниям МУ 3.1.2943–11 «Организация и проведение серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета к инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики (дифтерия, столбняк, коклюш, корь, краснуха, эпидемический паротит, полиомиелит, гепатит В)» [7] для определения уровня гуморального иммунитета против кори, краснухи и эпидемического паротита применяется иммуноферментный анализ (ИФА). Как правило, определение уровня иммунитета к данным инфекциям основано на качественном и количественном определении специфических IgG к возбудителям данных инфекций. Однако формирование поствакцинальной гуморальной иммунологической реактивности организма имеет ряд вирус-специфических особенностей. Например, особенностью формирования антительного ответа на вакцинацию против краснухи является различная динамика выработки IgG к наиболее иммунологически значимым антигенам – поверхностным гликопротеинам E1 и E2 и капсидному белку С. Иммунный ответ при вакцинации преимущественно обусловлен выработкой IgG к антигенам E1 и С, в то время как антитела к антигену E2 вырабатываются спустя 3 месяца и более, но сохраняются они также длительно как IgG к E1. При отсутствии отягощенного эпидемиологического анамнеза по краснухе положительный результат на анти-E1 IgG в сочетании с отрицательным результатом на анти-E2 IgG указывают на недавнюю вакцинацию. Одновременное выявление анти-E1 и анти-E2 IgG свидетельствует о пере-

несенной вакцинации не менее чем в последние 3 месяца. Таким образом, вероятность обнаружения IgG к белкам E1, E2 и С в значительной степени зависит от аналитических характеристик тест-системы [8].

Помимо ИФА, имеется целый ряд других специфических серологических тестов. Так, в отношении краснухи может использоваться реакция радиального гемолиза в геле [9]. В геле, содержащем комплемент и эритроциты барана, на поверхности которых расположены гемагглютинины вируса краснухи, при взаимодействии антител пациента с гемагглютинином образуется зона гемолиза, радиус которой прямо пропорционален количеству антител в исследуемой сыворотке. Данный метод позволяет выявлять только Ig G.

В последнее время широкое применение получают мультиплексные системы, позволяющие одновременно определить уровень гуморального иммунитета к нескольким инфекциям. Имеются тест-системы, основанные на дот-иммуноанализе на белковых иммуночипах для выявления антител к кори, краснухе, эпидемическому паротиту [10]. Преимуществом данной методики является ее скорость, одномоментное получение количественного результата сразу по нескольким показателям, возможность применения в лабораториях, не имеющих оборудования для проведения ИФА-исследований, возможность использования маленького объема (10 мкл) образца, что однозначно повышает вероятность использования данной методики для оценки популяционного гуморального иммунитета при эпидемических вспышках, в том числе среди детского населения.

Информативным дополнительным способом оценки иммунитета является определение avidности антител Ig G. Данный метод позволяет дифференцировать первичные и вторичные вакцинальные неудачи [11]. При интерпретации результатов необходимо учитывать особенности сроков выработки высоко- и низкоавидных антител в зависимости от инфекции [12]. Ввиду отсутствия стандартизации, трудностей проведения контроля качества, особенностей интерпретации часто наблюдаются расхождения в результатах исследования.

«Золотым стандартом» оценки иммунного ответа против *Varicella-zoster virus (VZV)* – возбудителя ветряной оспы – является иммунофлуоресцентный тест на основе мембранного антигена или латексагглютинации FAMA (Fluorescent-Antibody-to-Membrane-Antigen). Данный метод, в отличие от ИФА, клинически валидирован [13]. Анализ FAMA был разработан в начале 1970-х годов как метод дифференцировки лиц, восприимчивых к ветряной оспе. Тест FAMA – это иммунофлуоресцентный анализ, в котором применяются клетки эмбриональных фибробластов легких человека, инфицированные нефиксированным VZV, с последующей инкубацией с разведениями сыворотки пациента. Затем клетки промывают и проводят флуоресцентную микроскопию [14]. Исследования показали, что при титре антител > 1:4 вероятность развития заболевания при контакте с VZV составляет менее 3%. В то же время титры менее 1:4 сопряжены с 60–75%-ной вероятностью развития ветряной оспы [15]. Также имеются серологические методики (преимущественно ИФА-тест-системы) для обнаружения гликопротеина VZV (gpELISA), которые нашли широкое применение для оценки эффективности

вакцинации против ветряной оспы. Недостатком данного метода является недостаточная специфичность, особенно при определении низких концентраций антител, что снижает его способность демонстрировать надежную корреляцию с уровнем иммунитета [16].

Оценка популяционного иммунитета к вирусу гриппа проводится с использованием реакции торможения гемагглютинации (РТГА) или реакции микронеutralизации (МН). В основе РТГА лежит ингибирование способности гемагглютининов вирусов гриппа связываться с эритроцитами и вызывать гемагглютинацию в присутствии специфических антител [17]. РТГА является более специфичным и отработанным методом. Тем не менее данный метод имеет ряд ограничений, связанных с качеством используемых реагентов, что, в свою очередь, может привести к снижению чувствительности данной методики при обнаружении антител к антигенам вирусов птичьего гриппа [18]. Данные антитела можно обнаружить с помощью реакции микронеutralизации [19]. Принцип метода основан на детекции уровня снижения репликации вируса в инфицированной культуре клеток MDCK (Madin-Darby Canine Kidney) в присутствии противогриппозных антител с помощью моноклональных антител, специфичных к NP-белку вируса гриппа. В отличие от РТГА, МН позволяет выявлять субтипоспецифичные иммуноглобулины и уровень всех нейтрализующих антител. Недостатком данного метода является отсутствие стандартизации.

Для определения уровня поствакцинального гуморального иммунитета к вирусу *SARS-CoV-2* также наиболее широкое применение имеет ИФА. Установлено, что функция связывания *SARS-CoV-2* с вирусным рецептором ACE 2 (angiotensin converting enzyme 2) на поверхности клеток – мишеней закреплена преимущественно за поверхностным гликопротеином S. Вируснейтрализующие антитела в основном направлены к его рецепторсвязывающему домену (receptor-binding domain, RBD). Соответственно в целях оценки гуморального иммунитета рекомендуется определение именно анти-RBD-антител [20]. Учитывая разнообразие тест-систем с различными аналитическими характеристиками и единиц измерения результатов, в целях унификации подходов к интерпретации полученных данных Всемирная организация здравоохранения утвердила международный стандарт измерения с единицей измерения ВАУ – binding antibody units (единицы связывающих антител). На основании данных, полученных от производителей реагентов по количественному определению IgG к *SARS-CoV-2*, сформирована таблица пересчета единиц измерения производителей в международно-признанные единицы – ВАУ/мл. На данный момент защитные уровни антител не установлены, однако имеются данные о том, что концентрация антител более 500 ВАУ/мл соответствует крайне низкому риску инфицирования [21].

«Золотым стандартом» для оценки нейтрализующей активности анти-*SARS-CoV-2* – антител является реакция подавления бляшкообразования [22]. Главным недостатком данного метода является необходимость работы с живым вирусом, что исключает его рутинное применение. Однако разработаны альтернативные методики определения вируснейтрализующих антител, исключающих необходимость работы с вирусом. Они представляют собой модифициро-

ванный твердофазный ИФА с рекомбинантными пептидами RBD и ACE 2-рецептором, получившими в литературе название «суррогатные» тест-системы [23].

Таким образом, ведущим общедоступным методом оценки поствакцинального гуморального иммунитета к вирусным вакциноуправляемым инфекциям с аэрозольным механизмом передачи является ИФА. С его помощью можно не только установить факт наличия или отсутствия вирус-специфических иммуноглобулинов, но и определить их количество и титр. Однако как в нормативных документах, так и в литературных источниках значения протективного уровня антител приведены лишь для единичных инфекций. Как правило, при интерпретации определения противои-нфекционных антител специалисты лабораторной службы, клиницисты и эпидемиологи вынуждены руководствоваться значениями, имеющимися в инструкциях к ИФА-тест-системам. Литературные данные относительно минимальных защитных значений иммуноглобулинов также неоднозначны. Например, для кори этот уровень колеблется от 0,18 до 0,50 МЕ/мл [24, 25], что, вероятно, обусловлено использованием авторами в своих работах различных тест-систем и подходов к оценке гуморального звена иммунитета.

#### **Альтернативные биомаркеры – предикторы эффективности вакцинации**

Одной из основных задач вакцинологии является установление факторов и биомаркеров, коррелирующих со степенью вакцининоиндуцированного иммунного ответа. Биомаркерами принято считать показатели, которые подлежат измерению и могут быть использованы как индикатор течения нормальных и патологических биологических процессов или реакций на медицинское вмешательство [26]. Лабораторные показатели эффективности вакцинации можно определить как совокупность биомаркеров, содержание которых достоверно различается в группах вакцинированных и невакцинированных лиц и отражает биологические реакции, индуцированные вакциной [27]. Сформировано новое направление – иммунный метаболизм, в задачи которого входит изучение механизмов взаимосвязи клеточного метаболизма и иммунного ответа [28]. Например, было установлено, что во время вирусной или бактериальной инвазии метаболизм макроорганизма зачастую изменяется, чтобы обеспечить благоприятные условия для вирусной репликации или размножения бактерий, а метаболические сдвиги обеспечивают оптимальную среду для сохранения жизнеспособности патогенов [29].

Известно, что липиды принимают участие в обеспечении многих физиологических процессов. Помимо реализации структурной и энергетической функции, липиды и ферменты, участвующие в их метаболизме, также выполняют роль сигнальных молекул. Среди них – холестерин-25-гидроксилаза (X25Г), катализирующая реакцию превращения холестерина в 25-гидроксихолестерин (25ГХ). Недавние исследования показали, что ген *X25Г* принадлежит к семейству генов, которые играют ключевую роль в воспалении, врожденном иммунитете и последующих адаптивных иммунных реакциях посредством передачи сигналов интерферона [30]. Дальнейшие исследования показали, что *X25Г* и *25ГХ* подавляют множество высокопатогенных вирусов, таких как вирус иммунодефицита человека, вирус Эбола, вирус Нипах,

вирус лихорадки Рифт – Валли, вирус Зика, коронавирус [31]. Среди возможных противовирусных механизмов – ингибирование адгезии, инвазии и репликации данных вирусов путем изменения метаболизма холестерина, активация синтеза интерферонов [32]. Полученные данные свидетельствуют в пользу того, что *X25Г* и *25ГХ* потенциально могут рассматриваться как предикторы эффективности новых или существующих вакцин к вышеперечисленным инфекциям.

Другим ферментом, продемонстрировавшим корреляцию с титрами антител, обнаруженных спустя месяц после вакцинации трехвалентной инактивированной вакциной против гриппа, стала кальций / кальмодулин – зависимая протеинкиназа IV ( $Ca^{2+}$  / calmodulin-dependent protein kinase IV, CaMK IV) [33]. Экспрессия генов данного фермента уже на 3-й день имела обратную корреляцию со сроками выработки антивакцинальных антител. При вакцинации против гриппа мышей с дефицитом CaMK IV были обнаружены повышенные титры антиген-специфических антител, что продемонстрировало роль данного фермента в регуляции поствакцинального иммунитета. Имеются литературные данные об участии CaMK IV в функционировании иммунной системы, например в работе Т-клеток, воспалительных реакциях, формировании В-клеточного иммунного ответа [34].

Лептин – гормон-адипокин, принимающий участие в регуляции метаболизма, функционировании нейроэндокринной и иммунной системы. Для данного анализа установлена положительная корреляционная связь с уровнем поствакцинальных антител к пневмококку с серотипом 14, при этом связи с антителами к пневмококковым серотипам 1, 5, 23F, также входящим в состав пневмококковых поливалентных вакцин, обнаружено не было [35]. Также установлена положительная связь между уровнями поствакцинальных антител на серотипы 1 и 5 пневмококковой вакцины и концентрацией неоптерина – продукта метаболизма пуриновых оснований. В то же время эта связь отсутствовала для антител на пневмококков 14 и 23F серотипов [36].

В ряде исследований изучалась возможность использования пентраксимов, в частности С-реактивного белка (СРБ), для оценки эффективности вакцинации. Так, для пациентов пожилого возраста более низкие концентрации СРБ были признаком неэффективности вакцины против ветряной оспы [37]. Также для СРБ была установлена отрицательная связь с поствакцинальными титрами опсонофагочитов для ВИЧ-положительных лиц после вакцинации против пневмококковой инфекции [38].

В качестве предикторов эффективности выработки поствакцинальных антител также могут выступать и микроэлементы. Железо занимает центральное место на границе раздела «хозяин – патоген», поскольку является эссенциальным фактором для метаболизма как у человека, так и у некоторых микроорганизмов [39]. Кроме того, известны перекрестные регуляторные взаимодействия между гомеостазом железа и иммунной функцией. Установлено, что железо и железосодержащие белки оказывают опосредованное воздействие на выработку цитокинов и активность факторов транскрипции, управляющих иммунными ответами, в свою очередь, иммунные медиаторы принимают участие в сохранении как системного, так и клеточного гомеостаза железа [40]. Имеются данные, что у пациентов, находящихся на гемо-

диализе, выработка поствакцинальных противогриппозных антител может подавляться высокими концентрациями железа и ферритина в сыворотке крови [41]. В то же время дефицит железа также может привести к вакцинальным неудачам. Исследования показали, что слабый иммунный ответ на вакцинацию живой коревой вакциной наблюдался у 50% детей с железодефицитом, на вакцинацию дифтерийно-столбнячным анатоксином – у 47% [42].

В последнее время все больше литературных данных появляется о иммуномодулирующей функции билирубина. Билирубин принимает участие в моделировании иммунного ответа на нескольких уровнях, включая активацию регуляторных Т-клеток, Т-хелперных клеток 17 (Th17) и ингибирование сигнального пути TLR4 (Toll-like receptor 4) [43]. Поскольку TLR4 принимает участие в развитии иммунного ответа к вирусным и бактериальным инфекциям, а полиморфизм генов данного рецептора может привести к развитию вакцинальных неудач, изучение данного метаболита в качестве предиктора эффективности вакцинации представляется интересным. Кроме того, билирубин способен ингибировать связывание вирус-специфических антител с вирусом *SARS-CoV-2* по принципу аллостерического ингибирования. Молекулы билирубина способны прочно связываться со спайковым белком S1 *SARS-CoV-2*, который является мишенью для нейтрализующих антител [44]. Поскольку изучение иммунных свойств спайкового белка является основой разработки и успешности вакцины против *SARS-CoV-2*, определение концентрации билирубина в крови может иметь прогностическое значение для оценки ее эффективности.

Таким образом, предикторами эффективности вакцинации могут выступать различные метаболиты (ферменты, липиды, микроэлементы, гормоны и др.). Поиск биомаркеров – коррелятов иммунной защиты открывает новые возможности прогнозирования эффективности вакцинопрофилактики, что делает их изучение перспективным направлением в области вакцинологии и лабораторной иммунологии.

#### Список литературы / References

1. Национальный стандарт Российской Федерации. ГОСТ Р 53022.3–2008. Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 3. Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов. National standard of the Russian Federation. GOST R 53022.3–2008. Technology clinical laboratory. Requirements for the quality of the Clinical laboratory research. Part 3. The rules of evaluation of clinical informative laboratory tests.
2. Семенов Т.А., Акимкин В.Г. Сероэпидемиологические исследования в системе надзора за вакциноуправляемыми инфекциями. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2018; (2): 87–94. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2018-2-87-94>
3. Фельдблюм И.В. Эпидемиологический надзор за вакцинопрофилактикой. Журнал МедиАль. 2014; 3 (13): 37–55. Feldblyum I.V. Epidemiologic surveillance over preventive vaccination. Journal of Medial. 2014; 3 (13): 37–55.
4. Семенов Т.А. Иммунный ответ при вакцинации против гепатита В у лиц с иммунодефицитными состояниями. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2011; 1 (56): 51–59. Semenov T.A. Immune response after vaccination against hepatitis B in patients with immunodeficiency. Epidemiology and vaccinal prevention. 2011; 1 (56): 51–59.
5. Топтыгина А.П., Семикина Е.Л., Алешкин В.А. Формирование и поддержание специфического клеточного иммунного ответа на вакцинацию Приорикс. Иммунология. 2013; 34 (5): 257–261. Topotygina A.P., Semikina E.L., Aloshkin V.A. The shaping and the maintenance of T-cell specific immune response to vaccination Priorix. Immunology. 2013; 34 (5): 257–261.
6. Баум Т.Г., Первишко О.Г., Шашель В.А. Вакциноуправляемые инфекции: специфическая профилактика и противоэпидемические мероприятия: учебное пособие для студентов педиатрических факультетов медицинских вузов. Краснодар, 2019. 161 с. Baum T.G., Pervishko O.G., Shashe V.A. Vaccine-controlled infections: specific prevention and anti-epidemic measures: a textbook for students of pediatric faculties of medical universities. Krasnodar, 2019. 161 pp.

7. МУ 3.1.2943-11. Организация и проведение серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета к инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики. МУ 3.1.2943-11. Organization and Serological Monitoring of Herd Immunity to Infections, Controlled Preventable Diseases.
8. Авдонина А.С., Марданлы С.С., Киселева В.А. Иммуный блоттинг в лабораторной диагностике герпесвирусных инфекций. Известия ГТТУ. Медицина, фармация. 2020; (2): 30-36. Avdonina A.S., Mardandy S.S., Kiseleva V.A. Immune blotting in laboratory diagnostics of herpesvirus infections. Izvestiya GTTU. Medicine, pharmacy. 2020; (2): 30-36.
9. Kurtz JB, Mortimer PP, Mortimer PR [et al.]. Rubella antibody measured by radial haemolysis. Characteristics and performance of a simple screening method for use in diagnostic laboratories. J Hyg (Lond). 1980; 84 (2): 213-22. <https://doi.org/10.1017/s0022172400026711>.
10. Ерш А.В., Полтавченко А.Г., Пьянков С.А. [и др.]. Метод комплексной оценки гуморального иммунитета к детским вакциноуправляемым вирусным инфекциям. Вопросы вирусологии. 2015; 60 (1): 41-45. Ersh A.V., Poltavchenko A.G., Pyankov S.A. [et al.]. The multiplex method of estimation of humoral immunity to vaccine regulated childhood infections. Issues of Virology. 2015; 60 (1): 41-45.
11. Park DW, Nam MH, Kim JY [et al.]. Mumps outbreak in a highly vaccinated school population: assessment of secondary vaccine failure using IgG avidity measurements. Vaccine. 2007; 25 (24): 4665-4670. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.04.013>.
12. Хайдарова Б.И., Шадиева С.У., Исабаева Д.Х. Особенности иммунных реакций при краснушной инфекции, их диагностическая и прогностическая информативность. Евразийский союз ученых. 2021; 2 (83): 26-29. Khaldarova B.I., Shadyeva S.U., Isabaeva D.Kh. Features of immune reactions in rubella infection, their diagnostic and prognostic informational value. Eurasian Union of Scientists. 2021; 2 (83): 26-29.
13. Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С. Ветрянка прорыва: изменит ли ситуация новая схема вакцинации? Педиатрическая фармакология. 2011; 8 (6): 18-22. Vishneva E.A., Namazova-Baranova L.S. A breakthrough varicella: will a new vaccination schedule change the situation? Pediatric Pharmacology. 2011; 8 (6): 18-22.
14. Williams V, Gershon A, Brunell PA. Serologic response to varicella-zoster membrane antigens measured by direct immunofluorescence. J Infect Dis. 1974; 130 (6): 669-72. <https://doi.org/10.1093/infdis/130.6.669>.
15. Каира А.Н., Лавров В.Ф. Ветряная оспа и опоясывающий герпес: учебное пособие; Москва: ФГБОУ ДПО «РМАИПО» Минздрава России, 2020. 83 с. Kaïra A.N., Lavrov V.F. Chickenpox and Herpes Zoster: a textbook; Moscow: FGBOU DPO RMANPO Ministry of Health of Russia, 2020. 83 pp.
16. Landy ML, Ferguson D. Comparison of latex agglutination test with enzyme-linked immunosorbent assay for detection of antibody to varicella-zoster virus. J Clin Microbiol. 1993; 31 (11): 3031-3033. <https://doi.org/10.1128/jcm.31.11.3031-3033.1993>.
17. WHO. The immunological basis for immunization series: module 23: influenza vaccines. Geneva, 2017. 63 pp. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259211>
18. Zhu H, Ding X, Chen X [et al.]. Neutralizing antibody but not hemagglutination antibody provides accurate evaluation for protective immune response to H5N1 avian influenza virus in vaccinated rabbits. Vaccine. 2011; 29 (33): 5421-5423. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.05.067>.
19. Rudenko L, Kiseleva I, Naykhin AN [et al.]. Assessment of human immune responses to H7 avian influenza virus of pandemic potential: results from a placebo-controlled, randomized double-blind phase I study of live attenuated H7N3 influenza vaccine. PLoS One. 2014; 9 (2): e87962. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087962>.
20. Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y [et al.]. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. Cochrane Database Syst Rev. 2020; 6 (6): CD013652. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013652>.
21. Kristiansen PA, Page M, Bemasoni V [et al.]. WHO International Standard for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin. Lancet. 2021; 397 (10282): 1347-1348. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00527-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00527-4).
22. Vanderheiden A, Edara VV, Floyd K [et al.]. Development of a rapid focus reduction neutralization test assay for measuring sars-cov-2 neutralizing antibodies. Curr Protoc Immunol. 2020; 131 (1): e116. <https://doi.org/10.1002/cpim.116>.
23. Tan CW, Chia WN, Qin X [et al.]. A SARS-CoV-2 surrogate virus neutralization test based on antibody-mediated blockage of ACE2-spike protein-protein interaction. Nat Biotechnol. 2020; 38 (9): 1073-1078. <https://doi.org/10.1038/s41587-020-0631-z>.
24. F. Bouche, W. Ammerlaan, F. Berthel [et al.]. Immunosorbent assay based on recombinant hemagglutinin protein produced in a high-efficiency mammalian expression system for surveillance of measles immunity. J. Clin. Microbiol. 1998; (36): 721-726. <https://doi.org/10.1128/JCM.36.3.721-726.1998>.
25. Голубкова А.А., Платонова Т.А., Харитонов А.Н. [и др.] Вакцинопрофилактика кори и пути ее оптимизации на завершающем этапе элиминации инфекции. Тихоокеанский медицинский журнал. 2018; 4 (74): 91-94. <https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2018.4.91-94>.
26. Golubkova A. A., Platonova T. A., Kharitonov A. N. [et al.]. Vaccine prophylaxis of measles and ways of its optimization at the final stage of infection elimination. Pacific Medical Journal. 2018; 4 (74): 91-94. <https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2018.4.91-94>.
27. Group B.D.W. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. Clin. Pharm. 2001; (69): 89-95. <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>.
28. Van Tilbeurgh M, Lemdani K, Beignon AS [et al.]. Predictive markers of immunogenicity and efficacy for human vaccines. Vaccines (Basel). 2021; 9 (6): 579. <https://doi.org/10.3390/vaccines9060579>.
29. Hosomi K, Kunisawa J. Diversity of energy metabolism in immune responses regulated by micro-organisms and dietary nutrition. Int Immunol. 2020; 32 (7): 447-454. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxaa020>.
30. Kozlov AV, Lyamin AV, Kondratenko OV [et al.]. Mycobacteriosis in patients with cystic fibrosis: the cause or effect of microecological changes in the bronchopulmonary system. Astrakhan medical journal. 2020; 15 (1): 57-65. <https://doi.org/10.17021/2020.15.1.57.65>.
31. Wlkins C, Gale M Jr. Sterolizing innate immunity. Immunity. 2013; 38 (1): 3-5. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.01.002>.
32. Liu SY, Aliyari R, Chkrek K [et al.]. Interferon-inducible cholesterol-25-hydroxylase broadly inhibits viral entry by production of 25-hydroxycholesterol. Immunity. 2013; 38 (1): 92-105. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.11.005>.
33. Rogers TF, Zhao F, Huang D [et al.]. Isolation of potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies and protection from disease in a small animal model. Science. 2020; 369 (6506): 956-963. <https://doi.org/10.1126/science.abc7520>.
34. Nakaya J, Wrammert E, Lee K [et al.]. Systems biology of vaccination for seasonal influenza in humans. Nat Immunol. 2011; 12 (8): 786-795. <https://doi.org/10.1038/ni.2067>.
35. Illario M, Giardino-Torchia ML, Sankar U [et al.]. Calmodulin-dependent kinase II links Toll-like receptor 4 signaling with survival pathway of activated dendritic cells. Blood. 2008; 111 (2): 723-731. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-05-091173>.
36. Moore SE, Richards AA, Goldblatt D [et al.]. Early-life and contemporaneous nutritional and environmental predictors of antibody response to vaccination in young Gambian adults. Vaccine. 2012; 30 (32): 4842-4848. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.05.009>.
37. Гладких Р.А., Молочный В.П., Полеско И.В. Неоптерин как современный маркер воспаления. Детские инфекции. 2016; 15 (2): 19-23. Gladikh R.A., Molochny V.P., Polesko I.V. Neopterin as a modern marker of inflammation. Children's Infections. 2016; 15 (2): 19-23.
38. Verschuur CP, Lelic A, Parsons R [et al.]. Serum C-reactive protein and congestive heart failure as significant predictors of Herpes Zoster vaccine response in elderly nursing home residents. J Infect Dis. 2017; 216 (2): 191-197. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix257>.
39. Iyer AS, Khaskhely NM, Leggat DJ [et al.]. Early-life and contemporary immune response to pneumococcal vaccination in HIV-positive and -negative adults. PLoS One. 2016; 11 (3): e0150261. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150261>.
40. Козлов А.В. Хроническая инфекция дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом: обмен железа и его значение. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2019; (4): 62-67. <https://doi.org/10.14427/jipai.2019.4.62>
41. Kozlov AV. Chronic respiratory tract infection in patients with cystic fibrosis: metabolism of iron and its significance. Immunopathology, Allergology, Infectology. 2019; (4): 62-67. <https://doi.org/10.14427/jipai.2019.4.62>
42. Naïr M, Schroll A, Sonnweber T [et al.]. The struggle for iron – a metal at the host-pathogen interface. Cell Microbiol. 2010; 12 (12): 1691-702. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2010.01529.x>.
43. Eiseit J, Kielberger L, Sedláčková T [et al.]. High ferritin, but not hepcidin, is associated with a poor immune response to an influenza vaccine in hemodialysis patients. Nephron Clin Pract. 2010; 115 (2): c 147-53. <https://doi.org/10.1159/000312878>.
44. Варсови В.В. Дефицит железа у детей: распространенность, взаимосвязь с системой HLA, влияние на поствакцинальный иммунный ответ. Мать и дитя в Кузбассе. 2003; 1 (12): 32-33. Varsovi V.V. Iron deficiency in children: prevalence, relationship with the HLA system, impact on the post-vaccination immune response. Mother and Baby in Kuzbass. 2003; 1 (12): 32-33.
45. Zheng JD, He Y, Yu HY [et al.]. Unconjugated bilirubin alleviates experimental ulcerative colitis by regulating intestinal barrier function and immune inflammation. World J Gastroenterol. 2019; 25 (15): 1865-1878. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i15.1865>.
46. Rosa A, Pye VE, Graham C [et al.]. SARS-CoV-2 recruits a haem metabolite to evade antibody immunity. medRxiv [Preprint]. 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.01.21.21249203>.

Статья поступила / Received 08.07.2022  
 Получена после рецензирования / Revised 15.07.2022  
 Принята в печать / Accepted 08.08.2022

## Сведения об авторах

**Ерещенко Алена Анатольевна**, ассистент кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой. E-mail: pustylnica131902@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4221-4440  
**Гусьякова Оксана Анатольевна**, д.м.н., доцент, зав. кафедрой фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, зав. клинико-диагностической лабораторией Клиник СамГМУ. E-mail: kaf\_biohim@samsmu.ru. ORCID: 0000-0002-5619-4583

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

Автор для переписки: Ерещенко Алена Анатольевна.  
 E-mail: pustylnica131902@gmail.com

Для цитирования: Ерещенко А.А., Гусьякова О.А. Лабораторная оценка состояния поствакцинального гуморального иммунитета к инфекциям с аэрозольным механизмом передачи. Медицинский алфавит. 2022; (19): 50-54. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-19-50-54>.

## About authors

**Ereshchenko Alyona A.**, assistant at Dept of Fundamental and Clinical Biochemistry with Laboratory Diagnostics. E-mail: pustylnica131902@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4221-4440  
**Gusyakova Oksana A.**, DM Sci (habil), associate professor, head of Dept of Fundamental and Clinical Biochemistry with Laboratory Diagnostics, head of Clinical Diagnostic Laboratory of the Clinics of Samara State Medical University. E-mail: kaf\_biohim@samsmu.ru. ORCID: 0000-0002-5619-4583

Samara State Medical University, Samara, Russia

Corresponding author: Ereshchenko Alyona A. E-mail: pustylnica131902@gmail.com

For citation: Ereshchenko A. A., Gusyakova O. A. Laboratory assessment of state of post-vaccination humoral immunity to infections with aerosol transmission mechanism. Medical alphabet. 2022; (19): 50-54. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-19-50-54>.

