ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ДИНАМИКА СИНТЕЗА И ЦИРКУЛЯЦИИ СУБКЛАССОВ СПЕЦИФИЧЕСКИХ IgG ПРИ ИММУННОМ ОТВЕТЕ НА ВАКЦИНУ ПРОТИВ КОРИ, КРАСНУХИ, ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПАРОТИТА

© 2019 г. А. П. Топтыгина*, Т. А. Мамаева

**E-mail: toptyginaanna@rambler.ru*

ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Поступила: 20.09.2018. **Принята:** 21.01.2019

Целью работы было изучение динамики синтеза и циркуляции субклассов специфических IgG при иммунном ответе на вакцину против кори, краснухи, эпидемического паротита и отработка параметров разделения первичного и вторичного типов иммунного ответа. Материалом исследования были сыворотки крови детей, привитых против кори, краснухи и паротита вакциной Приорикс, полученные через 3 нед. после прививки – 24 ребенка (группа 1), через 4 нед. после прививки – другие 26 детей (группа 2), через 6 нед. – также другие 25 детей (группа 3), через 1 год после вакцинации – 38 детей из состава первых трех групп (группа 4), через 5 лет (перед ревакцинацией) – 24 ребенка из состава четвертой группы (группа 5). В сыворотках крови с помощью иммуноферментного метода были исследованы специфические IgG-антитела и спектр их субклассов к вирусам кори, краснухи и паротита. Показано, что в начале иммунного ответа на все три вируса формировались антитела субкласса IgG3, но скорость прирастания и переключения на преимущественно IgG1-тип иммунного ответа различалась. Рассчитаны cut off для антител субклассов IgG1 и IgG3, которые составили для вирусов кори 46,84% и 42,8%, соответственно; для вирусов краснухи 62,67% и 12,63% соответственно; для вируса эпидемического паротита 54,97% и 37,26% соответственно. Полученные значения cut off позволяют разделить первичный и вторичный иммунный ответ по соотношению субклассов антител. Значимость разработанного подхода к разделению раннего и позднего типа иммунного ответа у привитых была подтверждена на независимой выборке привитых детей: 16 человек через 4 недели после прививки и 15 детей через год после прививки вакциной против кори, краснухи, эпидемического паротита, а также при исследовании антител в сыворотке крови от больных корью взрослых (14 не привитых ранее пациентов и 15 привитых в детстве пациентов).

Ключевые слова: корь, краснуха, эпидемический паротит, иммунный ответ, субклассы IgG, вакцинация

DOI: 10.31857/S102872210005024-1

Адрес: 125212, Россия, Москва, ул. Адмирала Макарова 10, МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского, Топтыгина Анна Павловна. Тел.: +7(495)4521801 (раб.), +7(916)3896604 (моб.).

E-mail: toptyginaanna@rambler.ru

Авторы:

Топтыгина А. П., д.м.н., в.н.с. лаборатории цитокинов ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Россия;

Мамаева Т. А., к.б.н, в.н.с. лаборатории прикладной иммунохимии ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Россия

ВВЕДЕНИЕ

Корь и краснуха являются не просто вакцино-управляемыми (контролируемыми) инфекциями, эти инфекции заявлены ВОЗ как цель для элиминации (корь) и синдрома врожденной краснухи (менее 10 на 100 000 новорожденных) [1]. Несмотря на проведение массовых профилактических вакцинаций от этих инфекций во всех регионах мира, заявленные цели не были достигнуты ни к 2010, ни к 2015 году [2]. В результате активной вакцинации было достигнуто резкое снижение заболеваемости и смертности от этих инфекций, однако даже в высокоразвитых странах с высокими показателями вакцинации, таких как страны ЕС, встречаются довольно крупные вспышки кори [3]. Причиной заболеваемости могли стать как отказ от прививок у маленьких детей, так и потеря на-

пряженности поствакцинального иммунитета у заболевших взрослых [4]. На этапе элиминации кори особенно важно понимать, заболел ли данный человек из-за отсутствия прививки, или из-за утери защитного уровня антител. Обычно для дифференциальной диагностики первичного и вторичного иммунного ответа используют методы выявления специфических IgM, определение качественных и количественных показателей IgG антител. Однако уровень IgG антител в начале заболевания может сильно отличаться у разных пациентов, а IgM антитела могут встречаться как при первичном, так и при вторичном иммунном ответе [5, 6]. Ранее было показано, что для первичного иммунного ответа преобладающим субклассом являются IgG3 антитела, а для вторичного – IgG1 [7, 8]. Способность синтезировать антитела тех или иных субклассов зависит от возраста привитого (или больного) индивидуума [9].

Целью данной работы было изучение динамики синтеза и циркуляции субклассов специфических IgG при иммунном ответе на вакцину против кори, краснухи, эпидемического паротита и отработка параметров разделения первичного и вторичного типов иммунного ответа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом исследования были сыворотки крови детей, привитых согласно национальному календарю прививок против кори, краснухи и паротита вакциной Приорикс (GlaxoSmith Kline, Бельгия), средний возраст на начало обследования составил 1 г. 3 мес. Всего было обследовано 75 детей, которые были разделены на 3 группы в зависимости от срока забора крови:

- (группа 1) – 24 ребенка, срок забора крови через 3 недели после вакцинации;
- (группа 2) – 26 детей, срок забора крови через 4 недели после вакцинации;
- (группа 3) – 25детей, срок забора крови через 6 недель после вакцинации.

Через 1 год после вакцинации были обследованы 38 детей из состава первых трех групп (группа 4), 24 ребенка из которых были обследованы в дальнейшем через 5 лет после вакцинации (группа 5).

Работа была одобрена этической комиссией Московского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского, родители подписывали информированное согласие на участие детей в программе исследований.

Для подтверждения достоверности полученных параметров «cut off» при распределении IgG1 и IgG3 была дополнительно обследована группа (31 ребенок), привитых вакциной Приорикс, средний возраст на начало обследования составил 1 год 5 мес. Эта группа была обследована в разные сроки после вакцинации: 16 детей через 4 недели и 15 – через 1 год.

Также были исследованы сыворотки крови, полученные на 5–7 день со дня появления сыпи от 29 больных корью взрослых (средний возраст 28,3 лет), не привитых (14 пациентов) и имеющих сведения о вакцинации в детстве (15 пациентов). Взятие крови осуществляли из локтевой вены в количестве 4 мл. Сыворотку крови разливали в пробирки типа «Эппендорф» замораживали и хранили до использования при –70ºС.

В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли специфические IgG антитела к вирусам кори, краснухи и эпидемического паротита (Euroimmun, Германия) и субклассы специфических IgG антител в модификации [10]. При этом мы использовали 96-луночные панели, покрытые антигенами соответственно кори, краснухи или паротита от коммерческого набора для определения специфических IgG антител (Euroimmun, Германия). Сыворотки добавляли в разведении 1:50. В качестве конъюгата использовали меченные пероксидазой анти-IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4 моноклональные антитела (Полигност, Ст. Петербург) в концентрации 1 мкг/мл. Для сопоставления результатов различных опытов, мы использовали стандартную сыворотку, содержащую специфические антитела к кори, краснухе и паротиту всех четырех субклассов Ig G. Оценку динамики содержания субклассов IgG в сыворотках привитых детей осуществляли с помощью стандартной сыворотки.

Полученные результаты были подвергнуты обработке методами вариационной статистики (программные пакеты «Statistica 6.0» и Microsoft Excel) с вычислением средней арифметической и ее стандартной ошибки (M±SE). О достоверности различий судили по критерию Стьюдента (t). Различия в частотах распределения специфических субклассов IgG анализировали методом χ^2. Уровень $p < 0,05$ оценивался как значимый. Для выявления корреляций между различными признаками использовали критерий Пирсона. Анализ диагностической значимости исследуемых иммунологических параметров, а также оценку уровня пороговых значений показателей осуществляли методом характеристических кривых (receiver operator characteris-

tic, ROC-анализ) с использованием программы «SPSS16.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные данные показали, что содержание специфических IgG менялось в зависимости от срока прошедшего со дня вакцинации (**таб. 1**). Через 3 недели после вакцинации специфические IgG были выявлены в крови привитых на все 3 вируса (корь, краснуха, паротит). Спустя 6 недель наблюдался прирост количества специфических IgG-антител на вирус кори в 3 раза; в 4,3 раза на краснушный компонент вакцины. Показатель IgG к вирусу эпидемического паротита увеличился в 3,5 раза только через 1 год по сравнению с данными полученными при обследовании через 3 недели ($p<0,05$). Практически не изменились показатели IgG к вирусам кори и краснухи через 5 лет при сравнении с показателями через 6 недель, тогда как значение специфических антител к вирусу паротита снизилось в 1,8 раза.

Интересные результаты были получены при анализе динамики субклассов специфических Ig G. На **рисунке 1** представлены результаты для трех вирусов, входящих в состав вакцины Приорикс. Показано, что через 3 недели после вакцинации преобладающим субклассом является IgG3 в ответе на все три вируса. К 4-й неделе IgG3-антитела продолжают нарастать, значимо для вирусов кори и эпидемического паротита. Появляются также и IgG1-антитела, которые на вирус краснухи догоняют по количеству IgG3-антитела. При ответе на вирус эпидемического паротита через 6 недель после вакцинации показатели IgG1 и IgG3 практически одинаковы. В динамике синтеза антител на вирус кори, даже через 6 недель, превалируют IgG3-антитела. Позднее, когда вирусная нагрузка снижается, IgG1-антитела количественно увеличиваются и становятся превалирующим субклассом для всех трех вирусов.

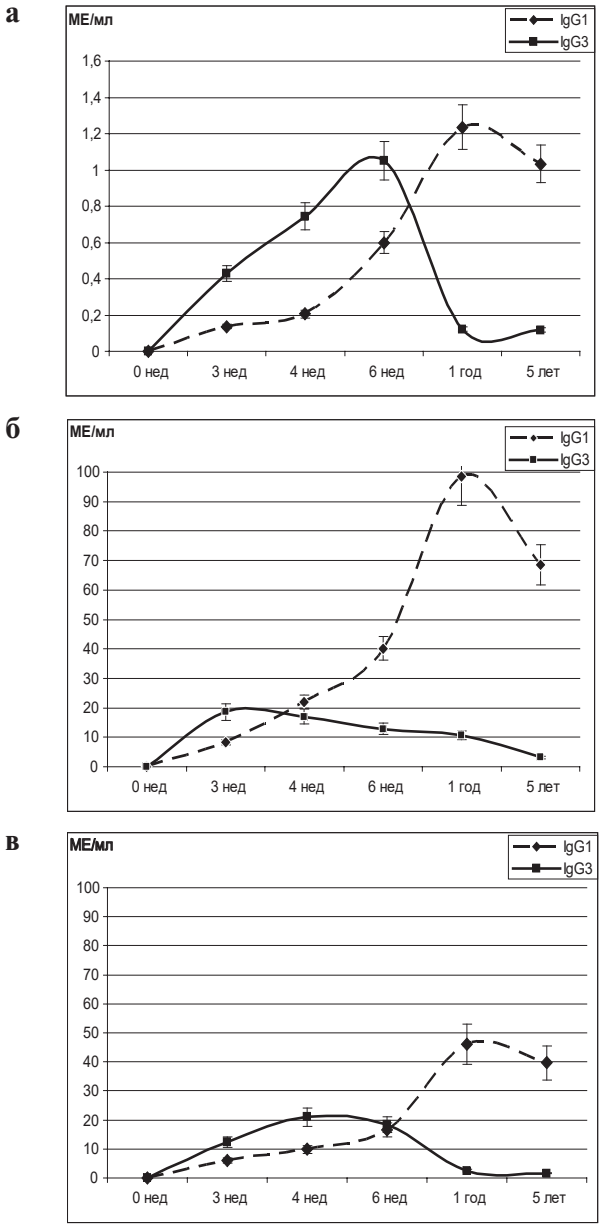


Рис. 1. Распределение количества специфических антител между субклассами IgG1 и IgG3 в зависимости от времени, прошедшего после прививки против кори, краснухи, эпидемического паротита (M ± SE).
Примечание: **а** – корь, **б** – краснуха, **в** – эпидемический паротит

Таблица 1. Содержание специфических IgG в сыворотках детей, привитых против кори, краснухи, эпидемического паротита (МЕ/мл)

	Срок обследования после вакцинации				
	3 недели	4 недели	6 недель	1 год	5 лет
Корь	0,568±0,023*	1,146±0,031	1,719±0,056*	1,638±0,082*	1,437±0,059
Краснуха	26,9±2,1*	69,0±4,9	113,0±5,8*	119,5±5,7*	117,7±6,2
Паротит	18,2±1,7*	31,0±2,8	43,0±3,9*	63,0±4,2*	35,4±4,7

*$p < 0,05$ по сравнению со сроком через 4 недели после прививки

Таблица 2. ROC-анализ количества субклассов специфических антител, выраженных в процентах от уровня специфических IgG на антигены вирусов вакцины против кори, краснухи, эпидемического паротита

Субклассы IgG	Площадь под ROC-кривой AUC(CI), p<0,05	Пороговое значение количества IgG,%	Чувствительность,%	Специфичность,%
IgG1-корь	0,976 (0,938–1,003)	46,84	99	100
IgG3-корь	0,987 (0,939–1,001)	42,8	100	97,5
IgG1-краснуха	0,843 (0,712–0,901)	62,67	98,2	82,8
IgG3-краснуха	0,933 (0,876–0,998)	12,63	96,1	87,7
IgG1-паротит	0,875 (0,786–0,954)	54,97	89,3	90,3
IgG3-паротит	0,865 (0,776–0,943)	37,26	87,1	82,1

Для исключения зависимости показателей специфических антител каждого субкласса от абсолютных значений специфических IgG, результат был представлен в виде процента от общего специфического антительного ответа на тот или иной вирус вакцины. Результаты проведенного ROC-анализа представлены **в таблице 2**. Значения площади под кривой (AUC), получились очень высокими, что свидетельствует о хорошем качестве разделительной модели. На **рисунке 2** представлены ROC-кривые для этих расчетов. Были вычислены значения «cut off» для IgG1 и IgG3 специфических антител для вирусов кори, краснухи и эпидемического паротита. Установлено, что независимо от общего содержания коревых IgG на ранних этапах поствакцинального периода, процент антител субкласса IgG1 составляет менее 46,84%, а IgG3 более 42,8%. С вероятностью более 99% эти показатели характеризуют первичный иммунный ответ. Аналогичные показатели были получены с вероятностью более 95% и для краснухи: IgG1 < 62,67% и IgG3 > 12,63%. Для эпидемического паротита – IgG1 <54,97% и IgG3 > 37,26% с вероятностью определения первичного иммунного ответа более 90%.

Для подтверждения достоверности полученных параметров «cut off» была дополнительно обследована группа (31 ребенок), привитых вакциной против кори, краснухи, эпидемического паротита. Эта группа была обследована в разные сроки после вакцинации: 16 детей через 4 недели и 15 – через 1 год. Количество антител IgG1- и IgG3-субклассов было представлено

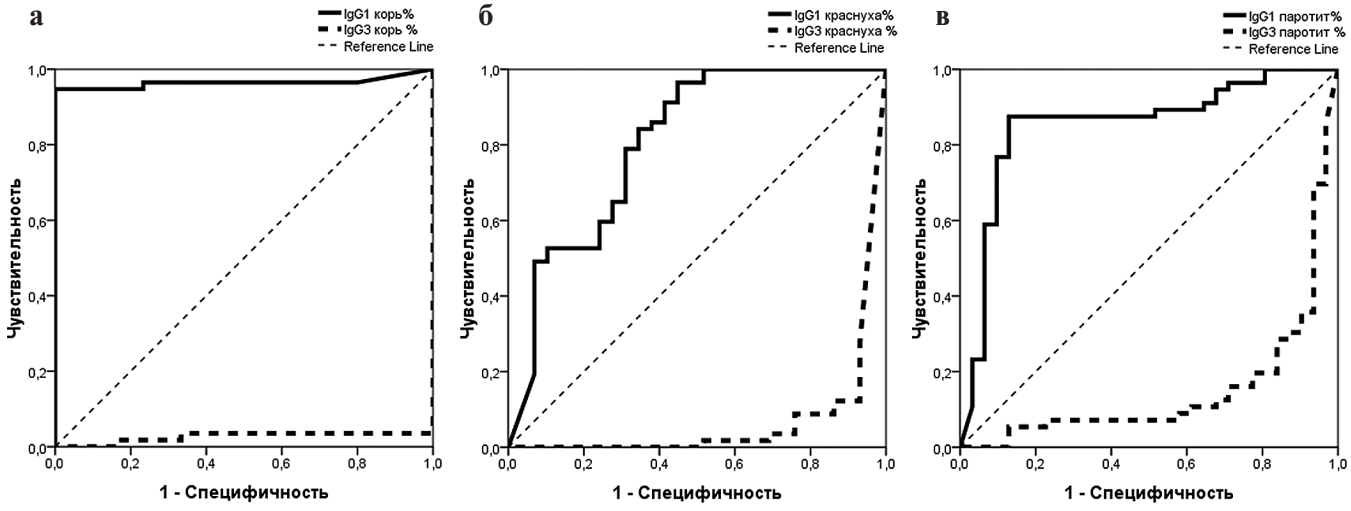


Рис. 2. ROC-анализ процента специфических антител субклассов IgG1 и IgG3 от общего специфического иммунного ответа на антигены вакцины у привитых против кори, краснухи, эпидемического паротита для определения типа иммунного ответа (ранний или поздний гуморальный иммунный ответ). **а** – для вирусов кори; **б** – для вирусов краснухи; **в** – для вирусов эпидемического паротита.

в виде процента от общего (суммарного) IgG-ответа на каждый вирус вакцины (**рис. 3**). Показано, что обследованная группа детей распадается на две подгруппы в зависимости от срока обследования: с высоким IgG3 и низким IgG1-ранний тип иммунного ответа (через 4 недели) и с низким IgG3 и высоким IgG1-поздний тип иммунного ответа (через 1 год). Рассчитанные коэффициенты корреляций между IgG1 и IgG3 выявили очень сильные отрицательные связи (для кори r = –0,94, для краснухи r = –0,93, для эпидемического паротита r = –0,95). Тем не менее, если для кори, разделение на ранний и поздний тип иммунного ответа на основании рассчитанных «cut off», точно совпадает со временем, прошедшем после прививки (все привитые 4 недели назад имеют показатели IgG1 менее 46,84%, а IgG3 более 42,8%, а результаты обследования через год после прививки характеризуют поздний тип иммунного ответа (IgG1 более 46,84%, а IgG3 менее 42,8%), то для антител к вирусам краснухи и эпидемического паротита выявлены перекресты. Так, показатели содержания субклассов IgG к вирусу краснухи у 2-х детей через 4 недели и у 2-х детей через год после вакцинации расположены в промежуточной, так называемой неопределяемой зоне, а у одного ребенка через 4 недели после вакцинации концентрация IgG1 к вирусу паротита составила 56%.

Для проверки гипотезы о неслучайном распределении на ранний и поздний тип иммунного ответа у обследованной когорты детей по критериям IgG1 и IgG3 на основании рассчитанных пороговых значений «cut off» был рассчитан χ^2. Для вирусов кори $\chi^2 = 108{,}2$; $p = 0$. Для вирусов краснухи $\chi^2 = 5{,}14$; $p = 0{,}023$. Для вирусов эпидемического паротита $\chi^2 = 12{,}05$; $p = 5{,}19 \times 10^{-4}$. Для всех трех вирусов были получены статистически значимые результаты.

Значимость разработанного подхода к разделению раннего и позднего типа иммунного ответа у привитых была использована при оценке постинфекционного иммунитета у больных корью непривитых (первичный тип иммунного ответа) и больных, ответивших вторичным типом иммунного ответа. Для сравнительного анализа в первую группу были объединены результаты, полученные у не привитых больных корью взрослых, и первично привитых детей (первичный иммунный ответ). Во вторую группу – результаты, полученные у ранее привитых больных корью взрослых и привитых детей че-

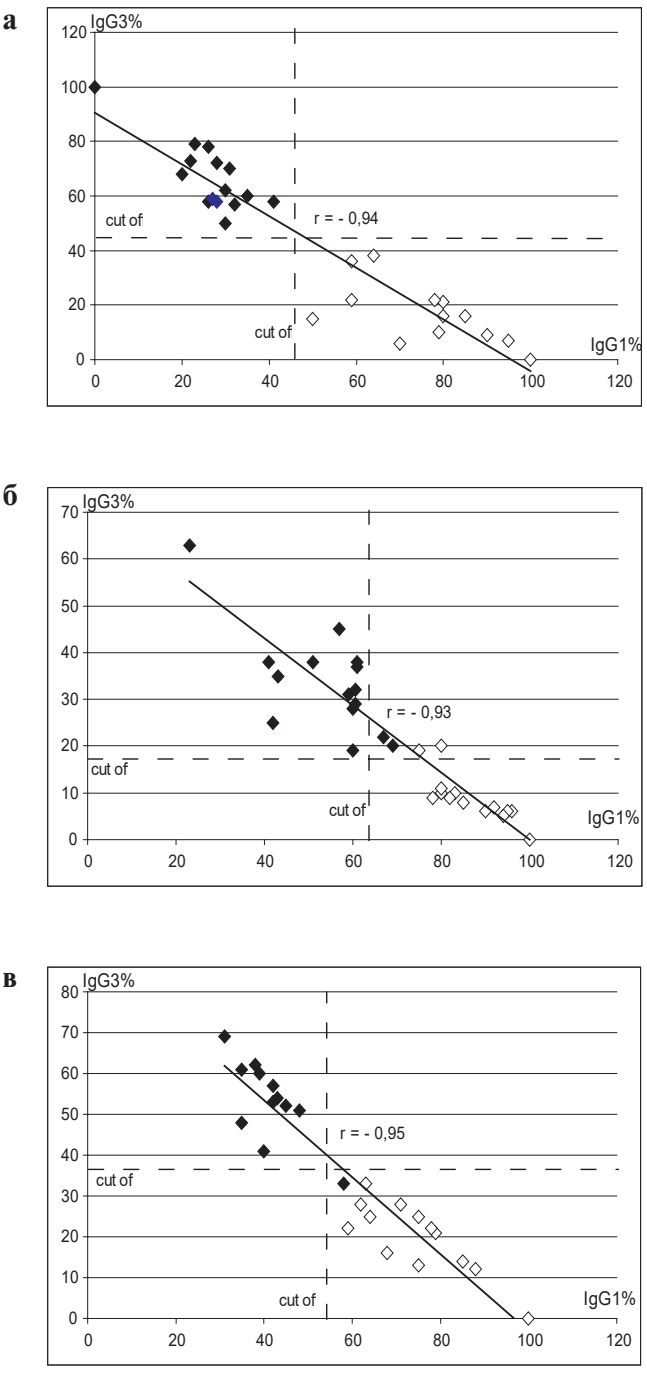


Рис. 3. Сопоставление реальных и рассчитанных на основании cut off результатов разделения на ранний и поздний тип иммунного ответа. **а** – для вирусов кори, **б** – для вирусов краснухи, **в** – для вирусов эпидемического паротита.

Положение каждой точки на графике означает реальные значения специфических IgG1и IgG3 для каждого ребенка, черный цвет маркера – через 4 недели после вакцинации, белый цвет маркера – через 1 год после вакцинации. Пунктирной линией обозначены уровни cut off для IgG1 и IgG3 антител.

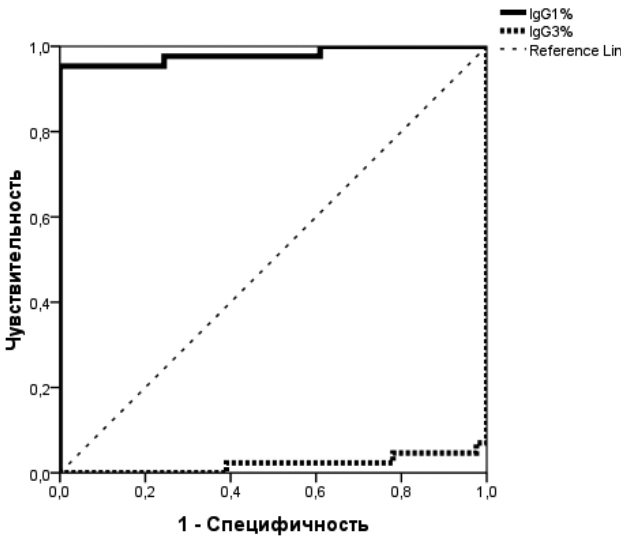


Рис. 4. ROC-анализ количества специфических антител IgG1 и IgG3 субклассов в объединенных группах: 1 ранее непривитых больных корью и первично привитых детей и 2 привитых больных корью и детей через 1 год после вакцинации против кори для определения типа иммунного ответа (первичный или вторичный гуморальный иммунный ответ).

рез год после прививки (вторичный иммунный ответ). Были выбраны показатели, обладающие наибольшей прогностической значимостью – количество специфических антител IgG1 и IgG3 субклассов (**рис. 4, таб. 3**). Следует отметить, что значения «cut-off», рассчитанные для таких смешанных (больные и привитые) групп практически совпадают с «cut-off», рассчитанными только для привитых детей (см. **таб. 2**).

Это означает, что независимо от того, в результате какого события (инфекция или прививка) сформировался специфический иммунный ответ на корь, если у обследуемого индивидуума специфический противокоревой ответ представлен IgG1-антителами менее чем на 48,06%, а IgG3 – более чем на 43,3%, то такой иммунный ответ, с вероятностью 98%, следует расценивать как первичный. Если же напротив, специфический гуморальный иммунный ответ на корь представлен IgG1- антителами более чем на 48,06%, а IgG3 – менее чем на 43,3%, то с вероятностью 98% это вторичный иммунный ответ.

ОБСУЖДЕНИЕ

У человека различают 4 субкласса IgG, однако было выявлено, что на первичный контакт с прививкой против кори, краснухи, эпидемического паротита дети отвечают преимущественно IgG3 субклассом, а иммунологическая память осуществляется преимущественно за счет IgG1 [7]. В данной работе прицельное внимание было направлено на динамику синтеза антител двух субклассов (IgG3, IgG1), обладающих наибольшей прогностической значимостью.

В результате исследования динамики формирования специфического иммунного ответа на тривалентную вакцину против кори, краснухи, эпидемического паротита было выявлено, что, несмотря на одновременное введение вирусов трех вакцинных штаммов в один и тот же организм, скорость формирования специфического гуморального ответа на эти три вируса различалась. В начале иммунного ответа на все три вируса формировались антитела субкласса IgG3, но скорость прирастания и переключения на преимущественно IgG1-тип иммунного ответа различалась. Быстрее всего такое переключение происходило при ответе на вирус краснухи, а медленнее всех переключался ответ на вирус кори. Возможно, это связано с тем, что вирус кори использует в качестве рецептора молекулы SLAM (Signaling lymphocyte activation molecule) для проникновения в клетку [11], а последние, в свою очередь, вовлечены в процесс созревания гуморального иммунного ответа [12]. Обнаруженная тенденция прослеживается и в уровне рассчитанных «cut off» для антител субклассов IgG1 и IgG3 на все три вируса. Так для вирусов краснухи, которые, по-видимому, не влияют на гуморальный иммунный ответ, значения «cut-off» были минимальными для IgG3 и максимальные для IgG1 антител. Для вирусов кори, которые тормозят переключение с IgG1 на IgG3 субкласс за счет блокирования молекулы

Таблица 3. ROC-анализ количества субклассов специфических антител у ранее непривитых и привитых больных корью в сопоставлении с первично привитыми и ревакцинированными против кори детьми

Субклассы IgG	Площадь под ROC-кривой AUC(CI), p<0,05	Пороговое значение количества IgG,%	Чувствительность	Специфичность
IgG1-корь (cut-off)	0,98(0,95–1,01)	48,06	95,3%	100%
IgG3-корь (cut-off)	0,98(0,95–1,01)	43,3	100%	95,3%

SLAM, напротив имели минимальные значения «cut-off» для IgG1 и максимальные для IgG3. Гуморальный иммунный ответ на вирус эпидемического паротита занимает промежуточное положение, его влияние на иммунитет слабее, чем у вируса кори, и соответственно для него значения «cut-off» также были промежуточными. Установлено, что независимо от общего содержания коревых IgG на ранних этапах поствакцинального периода, процент антител субкласса IgG1 составляет менее 46,84%, а IgG3 более 42,8%. С вероятностью более 99% эти показатели характеризуют первичный иммунный ответ. Аналогичные показатели были получены с вероятностью более 95% и для краснухи: IgG1 < 62,67% и IgG3 > 12,63%. Для эпидемического паротита – IgG1 < 54,97% и IgG3 > 37,26% с вероятностью определения первичного иммунного ответа более 90%.

Значимость разработанного подхода к разделению раннего и позднего типа иммунного ответа у привитых была использована при оценке постинфекционного иммунитета у больных корью непривитых (первичный тип иммунного ответа) и больных, ответивших вторичным типом иммунного ответа.

Предложенный нами способ определения типа иммунного ответа по соотношению долей специфических антител, принадлежащих к субклассам IgG1 и IgG3 имеет большое практическое значение. Дело в том, что не всегда можно выяснить прививочный анамнез у данного конкретного человека, тем более, если это взрослый. Детские карты часто теряются, а сам пациент не помнит, что было в раннем детстве. Дополнительные проблемы вносят случаи прививки некачественной вакциной или с нарушениями инструкции применения вакцины. Такие люди числятся привитыми, а на самом деле их организм остался неиммунным. Не следует сбрасывать со счетов первичные и вторичные вакцинальные неудачи. В первом случае, несмотря на правильное проведение вакцинации, организм человека не выработал защитных антител, во втором случае антитела выработались, но быстро исчезли. В крови у людей всех этих групп специфических антител не наблюдается, однако после проведенной вакцинации спектр субклассов будет различный, и, основываясь на предложенном способе разделения на первичный и вторичный тип иммунного ответа, можно будет установить прививочный статус каждого конкретного пациента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Strebel P. M., Cochi S. L., Hoekstra E., Rota P. A., Featherstone D., Bellini W. J., Katz S. L.* A world without measles. J Infect Dis 2011, 204, Suppl 1: S1–3.
2. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Epidemiological update: Measles – monitoring European outbreaks, 7 July 2017. Stockholm: ECDC; [Accessed 31 Aug 2017]. Available from: https://ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-measles-monitoring-european-outbreaks-7-july-2017
3. World Health Organization Regional Office for Europe (WHO/Europe). Fifth Meeting of the European Regional Verification Commission for Measles and Rubella Elimination (RVC) 24–26 October 2016, Copenhagen, Denmark. Copenhagen: WHO/Europe; [Accessed 31 Aug 2017]. Available from: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/330917/5th-RVC-meeting-report.pdf?ua=1
4. *Топтыгина А. П., Мамаева Т. А., Алешкин В. А.* Особенности специфического гуморального иммунного ответа против вируса кори. Инфекция и иммунитет, 2013, 3, № 3, 243–250. [*Toptygina A. P., Mamaeva T. A., Alioshkin V. A.* Peculiarities of specific humoral measles immune response. Russian Journal of Infection and Immunity 2013, 3, 3, 243–250.]
5. *Erdman D., Heath J. L., Watson J. C., Markowitz L. E., Bellini W.* Immunoglobulin M antibody response to measles virus following primary and secondary vaccination and natural virus infection. J. Med. Virol 1993, 41, 44–48.
6. *Мамаева Т. А., Липская Г. Ю., Наумова М. А., Шульга С. В., Mulders M., Featherstone D. A., Завьялова Л. А., Чернышова Е. В., Замятина Е. П., Кузнецова Н. Н.* Особенности лабораторной диагностики кори у больных с разным прививочным анамнезом. Вопр. Вирусол. 2012, 5, 21–26. [*Mamaeva T. A., Lipskaya G. Y., Naumova M. A., Shulga S. V., Mulders M., Featherstone D. A., Zavyalova L. A., Chernyshova E. V., Zamyatina E. P., Kuznetsova N. N.* Peculiarity of the laboratory diagnostic of the measles virus infection in previously vaccinated and unvaccinated patients. Problems of virology 2012, 5, 21–26.]
7. *Топтыгина А. П., Алешкин В. А.* Сопоставление первичного и вторичного гуморального иммунного ответа на вакцинацию «Приорикс». Инфекция и иммунитет 2013, 3, 4, 359–364. [*Toptygina A. P., Alioshkin V. A.* Comparison of the primary and secondary humoral immune response to vaccination Priorix. Russian Journal of Infection and Immunity 2013, 3, 4, 359–364.]
8. *Toptygina A. P., Pukhalsky A. L., Alioshkin V. A.* IgG subclass profile of antimeasles response in vaccinated children and adults with measles history. Clin. Diag. Lab. Immunol. 2005, 12, 7, 845–847.
9. *Топтыгина А. П., Семикина Е. Л., Копыльцова Е. А., Алешкин В. А.* Возрастные особенности формирования гуморального звена иммунного ответа у детей. Медицинская Иммунология 2012, 14, 4–5, 289–294. [*Toptygina A. P., Semikina E. L., Kopyltsova E. A., Alyoshkin V. A.* Age-dependent features of

evolving humoral immunity in children. Med. Immunol. 2012, 14, 4–5, 289–294].

10. *Топтыгина А. П., Пухальский А. Л., Мамаева Т. А., Алешкин В. А.* Спектр субклассов противокоревых иммуноглобулинов G у лиц, перенесших корь. Бюлл. экспер. биол. 2004, 137, 3, 293–295. [*Toptygina A. P., A. L. Pukhalsky, T. A. Mamaeva, and V. A. Alioshkin*. Measles virus-specific IgG subclass in early and late infections. Bull Exp Biol 2004, 137, 293–295].
11. *Erlenhöfer C., Wurzer W. J., Loffler S., Shneider-Schaulies S., ter Meulen V., Schneider-Schaulies J.* CD150 (SLAM) is a receptor for measles virus but is not involved in viral contact-mediated proliferation inhibition. J. Virol. 2001, 75, 4499–4505.
12. *Qi H., Cannons J. L., Klauschen F., Schwartzberg P. L., Germain R. N.* SAP-controlled T-B cell interactions underlie germinal center formation Nature 2008, 455, 764–769.

DYNAMICS OF SYNTHESIS AND CIRCULATION OF SUBCLASSES SPECIFIC IgG IN THE IMMUNE RESPONSE TO THE VACCINE AGAINST MEASLES, RUBELLA, MUMPS

© 2019 A. P. Toptygina*, T. A. Mamaeva

**E-mail: toptyginaanna@rambler.ru*

G. N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

Received: 20.09.2018. **Accepted:** 21.01.2019

The aim of the study was to investigate the dynamics of synthesis and circulation of subclasses of specific IgG in the immune response to the Priorix and development of parameters for the separation of primary and secondary types of immune response. The material of the study was the serum samples of children vaccinated against measles, rubella and mumps with Priorix received in 3 weeks after inoculation – 24 children (group 1), in 4 weeks after inoculation – other 26 children (group 2), in 6 weeks – also other 25 children (group 3), 1 year after vaccination – 38 children from the first three groups (group 4), after 5 years (before revaccination) – 24 children from the fourth group (group 5). In the serum samples, the specific IgG antibodies and the spectrum of their subclasses against measles, rubella and mumps viruses were studied using the enzyme immunoassay. It was shown that at the beginning of the immune response to all three viruses, IgG3 subclass antibodies were formed, but the rate of growth and switching to a predominantly IgG1-type immune response was different. Cut off was calculated for the antibodies of subclasses IgG1 and IgG3, which were 46.84% and 42.8% for measles virus, respectively; for rubella viruses 62.67% and 12.63% respectively; for the mumps virus 54.97% and 37.26% respectively. The cut off values obtained make it possible to separate the primary and secondary immune response by the ratio of the antibody subclasses. The importance of the developed approach to the separation of early and late type immune response in vaccinated was confirmed in an independent group of vaccinated children: 16 people 4 weeks after inoculation and 15 children one year after vaccination Priorix, as well as in the study of antibodies in serum from patients with measles adults (14 not previously vaccinated patients and 15 vaccinated in childhood patients).

Key words: measles, rubella, mumps, immune response, IgG subclasses, vaccination

Authors:

Toptygina A. P., ✉ PhD, MD (Medicine), Leading Research Associate, Laboratory of Cytokines, G. N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia.

125212 Moscow, Admirala Makarova ul., 10, G. N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology. Phone: +7(495)4521801 (off.), +7(916)3896604 (mob.). **E-mail:** toptyginaanna@rambler.ru.

Mamaeva T. A., PhD (Biology), Leading Research Associate, Laboratory of Immunochemistry, G. N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia