

- нантным (Диаскинтест®) для диагностики туберкулезной инфекции у больных с ВИЧ инфекцией. Пульмонология. 2011. №1. С. 60–64. [Slogotskaya L.I., Litvinov V.I., Sel'covskij P.P., Shuster A.M., Mart'yanov V.A., Kudlay D.A., Filippov A.V., Kochetkov Ya.A. *Primenenie kozhnoi proby s allergenom tuberkuleznym rekombinantnym (Diaskintest®) dlya diagnostiki tuberkuleznoi infektsii u bol'nykh s VICH infektsiei. Pul'monologiya. 2011. 1. P. 60–64. (In Russ)*].
15. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E., Ivanova D., Makarova M., Guntupova L., Litvinov V., Seltsovsky P., Kudlay D.A., Nikolenko N. Sensitivity and specificity of new skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients with tuberculosis and individuals with non- tuberculosis diseases // *European Respiratory Journal*. 2013; 42 (57):1995.
16. Овсянкина Е.С., Панова Л.В., Полуэктова Ф.А., Хитева А.Ю., Виечелли Е.А. Актуальные проблемы туберкулеза у подростков из очагов туберкулезной инфекции. Туберкулез и болезни легких. 2018. №96 (6). С. 17–20. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-6-20. [Ovsyankina E.S., Panova L.V., Poluektova F.A., Chitiva A.Yu., Viececell E.A. *Aktual'nye problem tuberkuleza u podrostkov iz ochagov tuberkuleznoi infektsii. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2018. №96 (6). P. 17–20. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-6-20. (In Russ)*].
17. Бородулин Б.Е., Бородулина Е.А. Дифференциальная диагностика поствакцинальной и инфекционной туберкулиновой аллергии у детей с atopическими заболеваниями. Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2006. №1. С. 9. [Borodulin B.E., Borodulina E.A. *Differentsial'naya diagnostika postvaktsinal'noi i infektsionnoi tuberkulinovoi allergii u detei s atopicheskimi zabolevaniyami. Problemy tuberkuleza i boleznei legkikh. 2006. №1. P. 9. (In Russ)*].
18. Ruperez M., Gonzalez R., Maculuve S. et al. HIV-infection is an important the althdeterminantinnon-HIV-infected infants // *AIDS*. 2017. 31 (11). P. 1545–1553.
19. Taylor A.W., Nesheim S.R., Zhang X. et al. Estimated perinatal HIV infection among infants born in the United States, 2002–2013. *JAMA Pediatr*. 2017. 171 (5). P. 435–442.
20. Мамаев А.Н., Кудлай Д.А. Визуализация данных в презентациях, отчетах и исследованиях. М.: Практическая медицина. 2011. 39 с. [Mamaev A.N., Kudlay D.A. *Vizualizaciya dannyh v prezentatsiyah, otchetah i issledovaniyah. M.: Prakticheskaya medicina. 2011. 39p. (In Russ)*].

Состояние противoinфекционного поствакцинального иммунитета к бактериальным токсинам у детей с atopическим дерматитом в г. Волгограде

DOI: 10.24411/2500-1175-2020-10014

Э.Б. Белан¹, Е.М. Никифорова¹, А.А. Панина², Т.Л. Садчикова¹, Т.В. Самофалова²¹ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации кафедра иммунологии и аллергологии, г. Волгоград, Россия;² ГУЗ «Консультативно-диагностическая поликлиника №2», г. Волгоград, Россия

Проведено исследование состояния поствакцинального иммунитета к бактериальным токсинам у детей 6-летнего возраста с atopическим дерматитом (АтД) перед второй вакцинацией против обеих инфекций. Установлено, что протективный поствакцинальный иммунитет к столбнячному анатоксину сохраняется в 100% случаев, к дифтерийному — в 86,7% вне зависимости от наличия АтД. Более чем у половины детей анти-токсические антитела определяются в высоком титре.

Ключевые слова: поствакцинальный иммунитет, столбняк, дифтерия, дети, atopический дерматит.

Для цитирования: Белан ЭБ, Никифорова ЕМ, Панина АА, Садчикова ТЛ, Самофалова ТВ. Состояние противoinфекционного поствакцинального иммунитета к бактериальным токсинам у детей с atopическим дерматитом в г. Волгограде. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2020; 63(4): 17-22, <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-10014>

The state of anti-toxin post-vaccinal immunity in children with allergic diseases (atopic dermatitis) in Volgograd

DOI: 10.24411/2500-1175-2020-10014

E.B. Belan¹, E.M. Nikiforova¹, A.A. Panina², T.L. Sadchikova¹, T.V. Samofalova²¹ FSBEI HE «Volgograd State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation Department of Immunology and Allergology, Volgograd, Russia;² SHI «Consultative and diagnostic clinic №2», Volgograd, Russia

The postvaccination immunity to bacterial toxins in preschool-age children with atopic dermatitis before the second revaccination has been studied. It was determined that protective immunity against *Cl. tetani* toxin is kept in 100% cases and against *C. diphtheriae* in 86,7% ones. High level of antitoxic IgG is detected in more than half of all children.

Key words: postvaccination immunity; tetanus, diphtheria; children; atopic dermatitis.

For citation: Belan EB, Nikiforova EM, Panina AA, Sadchikova TL, Samofalova TV. The state of anti-toxin post-vaccinal immunity in children with allergic diseases (atopic dermatitis) in Volgograd. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2020; 63(4): 17-22, <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-10014>

ВВЕДЕНИЕ

Эпидемиологический надзор за инфекционными болезнями является неотъемлемой частью системы управления эпидемическим процессом и

нуждается в постоянной корректировке с целью повышения его информативности.

К числу основных задач эпидемиологического надзора в области столбняка и дифтерии относит-

Для корреспонденции:

Никифорова Елизавета Михайловна, к.м.н., доцент кафедры иммунологии и аллергологии, Волгоградский государственный медицинский университет

ORCID ID: 0000-0003-1475-9301

Адрес: 400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1

E-mail: maior10@yandex.ru

For correspondence:

Elizaveta M. Nikiforova, candidate of medical sciences, associate Professor of the Department of Immunology and Allergology, Volgograd State Medical University

ORCID ID: 0000-0003-1475-9301

Address: 1 Square Pavshih Bortsov, Volgograd, 400131, Russia

E-mail: maior10@yandex.ru

ся, в частности, оценка иммунологической и эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики, для чего необходим серологический контроль состояния антитоксического иммунитета [1, 2, 3].

По данным ВОЗ, дифтерия, обусловленная экзотоксином *C. diphtheriae*, представляет одно из наиболее опасных инфекционных заболеваний, поражающих преимущественно детей и вызывающих опустошительные эпидемии. Широкое использование антитоксической сыворотки позволило сократить летальность с 50% в 1880 г. до 15% во время Первой мировой войны. В 1970 г. в мире регистрировалось около 1 млн случаев заболевания, в том числе 50–60 тыс. — с летальным исходом. Внедрение программ массовой иммунизации населения (в разных странах мира) в период с 1980 по 2000 гг. привело к снижению заболеваемости менее 10%. Однако сокращение охвата профилактическими прививками на постсоветском пространстве привело к резкому росту заболеваемости, и в 1990–1998 гг. только в РФ было зарегистрировано более 157000 случаев дифтерии, из них более 5000 с летальным исходом [4, 5]. Вместе с тем вакцинация детей, особенно с хронической патологией, ассоциирована с риском развития нежелательных поствакцинальных явлений [1, 6], одним из направлений профилактики которых является индивидуализация графика вакцинации на основе данных о состоянии поствакцинального иммунитета.

Ухудшение течения атопического дерматита в поствакцинальном периоде, обусловленное антигенной интервенцией, изучено достаточно хорошо, и в настоящее время четко определены показания и противопоказания для таких детей, а также разработаны мероприятия по профилактике нежелательных поствакцинальных явлений. Вместе с тем влияние возможно и в другом направлении. Так, на процесс формирования поствакцинального иммунитета может влиять как фенотип иммунологической реактивности ребенка, так и нарушение сроков (ре)вакцинации. Учитывая относительно высокую распространенность атопического дерматита среди дошкольников, который является самой частой формой хронической патологии в данной возрастной группе и одной из самых частых причин нарушения сроков вакцинации, дефекты в формировании поствакцинального иммунитета у

таких детей могут привести к уменьшению иммунной прослойки и создать эпидемическую опасность. С этих позиций мониторинг уровня поствакцинальных антител у детей представляется важной задачей [3, 4, 7].

Столбняк представляет собой заболевание, вызванное продукцией экзотоксина, продуцируемого *Cl. tetani* в анаэробных условиях. Ежегодно в мире регистрируется около 1 млн случаев столбняка, из которых 30–50% заканчиваются смертью [7, 8]. Учитывая невозможность эрадикации возбудителя в глобальном масштабе, вакцинация остается основным методом профилактики заболевания. В Волгоградской области случаи столбняка с 2006 года не регистрировались [9].

В соответствии с утвержденным приказом Министерства здравоохранения РФ № 125н от 21 марта 2014 г. «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» первая вакцинация АКДС проводится в 3 месяца, вторая — 4,5 месяца, третья — 6 месяцев. Ревакцинация начинается с 18 месяцев (первая ревакцинация АКДС), вторая ревакцинация в 6–7 лет проводится уже двухкомпонентной дифтерийно-столбнячной вакциной (АДС-М) и третья ревакцинация — в 14 лет (АДС-М). Во взрослом возрасте ревакцинация проводится каждые 10 лет от момента последней ревакцинации [10].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить состояние поствакцинального иммунитета к бактериальным токсинам (дифтерии и столбняка) у детей с атопическим дерматитом в г. Волгограде.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование выполнено на базе ГУЗ «Консультативно-диагностическая поликлиника № 2» г. Волгограда. В него включены 92 ребенка в возрасте 6 лет, которым предстоит вторая ревакцинация против дифтерии и столбняка в соответствии с Национальным календарем прививок [10]. Дети наблюдались в течение 9–12 месяцев.

Критерием включения являлось наличие у детей подтвержденного диагноза «Атопический дерматит», в связи с чем ранее имело место нарушение графика вакцинации (АтД; n=30) [2]; груп-

пу сравнения составили дети того же возраста, не имеющие хронических заболеваний ($n=62$). В исследование не включались дети, перенесшие острые воспалительные заболевания менее 1 месяца до начала исследования, а также получавшие любые вакцинные препараты или иммуномодуляторы в течение трех месяцев до включения. На все исследования получены информированные согласия родителей (законных представителей) детей.

В ходе исследования для оценки состояния противoinфекционного иммунитета определяли сывороточный уровень IgG к столбнячному и дифтерийному токсинам (Anti-Diphtheriae Toxoid ELISA (Euroimmune, Германия) и Anti-Tetanus Toxoid ELISA (Euroimmune, Германия).

В соответствии с инструкцией к тест-системе уровень IgG к токсину *C. diphtheriae* расценивался как обеспечивающий кратковременную защиту и определяющий потребность в ревакцинации при значениях $<0,05$ МЕ/мл; как определяющий наличие поствакцинальной защиты при более высоких значениях: уровень 0,5–1,0 МЕ/мл — как потребность в ревакцинации или серологическом контроле через 3 года; 1,0–2,0 МЕ/мл — через 5 лет; 2,0–10,0 МЕ/мл — через 8 лет. При этом в инструкции указано, что ревакцинация при уровне антител $>0,5$ МЕ/мл ассоциируется с риском нежелательных поствакцинальных явлений.

Уровень антител к токсину *Cl. tetani* $<0,01$ МЕ/мл квалифицировался как отсутствие поствакцинальной защиты; 0,01–0,1 МЕ/мл — сомнительная защита и потребность в ревакцинации с последующим контролем через 4–8 недель; 0,1–0,5 МЕ/мл поствакцинальная защита и потребность в ревакцинации; 0,5–1,0 МЕ/мл — имеется поствакцинальная защита, ревакцинация или серологический контроль через 3 года; 1,0–5,0 МЕ/мл — долговременная поствакцинальная защита, ревакцинация или серологический контроль через 5 лет; 5,0–10,0 МЕ/мл — долговременная поствакцинальная защита, ревакцинация или серологический контроль через 8 лет; >10 МЕ/мл — долговременная поствакцинальная защита, ревакцинация или серологический контроль минимум через 10 лет. Общий анализ крови выполняли на гематологическом анализаторе «Advia 2120» (SIEMENS, Germany).

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью пакета программ STATISTICA 6.0. Количественная характеристика признака при непараметрическом распределении представлена в виде медианного значения с интерквартильным размахом (Me[Q1; Q3]). Сравнение величин при непараметрическом распределении проводили с помощью критерия Whitney–Mann; достоверность различия частот определяли с помощью точного критерия Фишера или χ^2 в зависимости от численности выборки. Различия во всех случаях считали достоверными при уровне $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе настоящего исследования была проведена оценка состояния поствакцинального иммунитета к бактериальным токсинам у детей с АтД. Все дети ($n=30$) имели симптомы заболевания на этапе 1 ревакцинации, из них 11 — в возрасте начала вакцинации. При включении в исследование все дети имели стойкую ремиссию заболевания (перед 2 ревакцинацией), из них 21/30 на момент включения не имели симптомов вообще (SCORAD 0), у 9/30 сохранялась различной степени выраженности сухость кожи (SCORAD <10); при необходимости всем детям даны соответствующие рекомендации.

Анализ результатов исследования показал, что поствакцинальный противостолбнячный иммунитет сформировался у 100% вакцинированных, при этом низкий уровень антител, ассоциирующийся с сомнительной защитой, имел место только у 1 больного с АтД. Обращает внимание отсутствие различий в сохраняющемся уровне поствакцинальных антител к токсину *Cl. tetani* между детьми, страдающими АтД, и детьми группы сравнения, поэтому в дальнейшем анализировались данные вне зависимости от наличия заболевания у ребенка.

При анализе сывороточного уровня IgG к столбнячному анатоксину, который ассоциируется с противoinфекционной защитой, оказалось, что только трети дошкольников (32,6% (29/92)) требуется ревакцинация в настоящее время (уровень антител 0,1–0,5 МЕ/мл). У 67,4% (62/92) детей существует потребность в серологическом контроле через 3–5 лет с решением вопроса о ревакцинации по результатам дополнительного обследования, при этом более часто (46,7% (43/92) vs 20,7%

Таблица 1. *Состояние поствакцинального иммунитета против анатоксина *Cl. tetani**

	Уровень IgG	Частота развития поствакцинального иммунитета разной силы				
	Me[Q1-Q3], МЕ/мл	<0,01 МЕ/мл	0,01–0,1 МЕ/мл	0,1–0,5 МЕ/мл	0,5–1,0 МЕ/мл	1,0–5,0 МЕ/мл
Группа сравнения (n=62)	0,79 [0,4–2,74]	0	0	30,6% (19/62)	21,0% (13/62)	48,4% (30/62)
АтД (n=30)	0,88 [0,39–1,14]	0	3,3% (1/30)	33,3% (10/30)	20,0% (6/30)	43,3% (13/30)
	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

(19/92), $p=0,0003$) имеет место 5-летняя протекция; уровень IgG, ассоциирующийся с более продолжительной защитой, не был зафиксирован ни у одного больного (табл. 1).

Согласно имеющимся данным, при одновременной иммунизации протективный иммунитет к дифтерийному токсину формируется менее активно, чем к столбнячному [7]. Вероятно, это обусловлено физико-химическими и биологическими свойствами последних. Дифтерийный токсин относится к группе ингибиторов белкового синтеза, мишенью для которого является фактор элонгации 2; субстратами для него являются факторы элонгации и рибосомальная РНК; является более легким по сравнению со столбнячным токсином (lg молекулярной массы <5,0).

Столбнячный токсин относится к группе протеаз, мишенью для него является VAMP/ синаптобrevин; представляет один из самых тяжелых бактериальных токсинов (lg молекулярной массы >5,0) [11, 12].

О различиях в формировании поствакцинального иммунитета к бактериальным токсинам свидетельствует различный характер корреляционных связей уровня поствакцинальных IgG. Если у детей группы сравнения принципиальные различия касались только общего количества лейкоцитов ($r = 0,09$ vs $0,63$ для столбнячного и дифтерийного, соответственно), уровня общего IgE ($r=-0,29$ vs $0,52$) и IgM ($r=-0,54$ vs $0,37$) при сопоставимом характере для субпопуляционного состава лейкоцитов и IgA, то при atopическом дерматите различия оказывались более выраженными. Для общего количества лейкоцитов сохранялся противоположный уровень связи ($r=0,69$ vs $0,27$); различия касались также общего и отно-

сительного количества лимфоцитов ($r=0,82$ vs $-0,31$ и $0,55$ vs $-0,35$, соответственно, при сильной отрицательной связи в группах сравнения), относительного количества моноцитов ($r=0,27$ vs $0,91$), сегментоядерных нейтрофилов ($r=-0,69$ vs $0,46$ при сильной положительной связи в группах сравнения), эозинофилов ($r=0,49$ vs $-0,84$), а также IgA ($r=0,62$ vs $-0,74$), IgG ($r=-0,84$ vs $0,41$).

В настоящем исследовании, в целом, протективный иммунитет к дифтерийному токсину зарегистрирован только в 50/62 (80,6%) случаях у детей группы сравнения и в 26/30 (86,7%) случаях при АтД ($p<0,05$). Полученные данные согласуются с имеющимися в литературе и объясняют факт расхождения данных по Волгоградской области об охвате прививками детей 3–4-летнего возраста, постоянно проживающих в Волгоградской области (96%), и данных, полученных в ходе эпидемиологического исследования (91%) [11]. Учитывая 100%-ное наличие противостолбнячного поствакцинального иммунитета (см. выше) при одновременном отсутствии такового к токсину *C. diphtheriae* у одних и тех же детей в 19,4% случаев, мы предполагаем, что последний по каким-либо причинам может иметь меньшую иммуногенность.

Однако дальнейший анализ показал, что у детей группы без хронической патологии формировался преимущественно иммунитет средней продолжительности (32/62 (64,0%)) и значительно реже (9/62 (18,0%)) ($p<0,0001$) — долговременный. В то же время у детей с АтД иммунитет долговременный и средней продолжительности регистрировался с сопоставимой частотой, соответственно в 12/26 (46,2%) и 10/26 (38,5%) случаях ($p=0,7896$). Полученные результаты заслуживают не меньшего внимания, чем данные об отсутствии

поствакцинального иммунитета. Согласно инструкции, прилагаемой к тест-системе, ревакцинация при уровне антител $>0,5$ МЕ/мл ассоциируется не только с долговременной защитой, но и с риском нежелательных поствакцинальных явлений. Данный факт даёт основания для обсуждения вопроса об обязательном мониторинге уровня антител к дифтерийному токсину не только после очередного этапа иммунизации, но и перед его проведением, с последующей индивидуализацией сроков ревакцинации (табл. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об отсутствии существенного влияния АтД на формирование поствакцинального иммунитета к бактериальным токсинам у детей. При одновременной иммунизации против дифтерии и столбняка представляется целесообразным проводить контроль уровня постиммунизационных IgG с целью решения вопроса о необходимости и сроках повторной иммунизации и минимизации рисков при ревакцинации.

Таблица 2. Состояние поствакцинального иммунитета к токсину *C. diphtheriae*

	Частота развития поствакцинального иммунитета разной силы			
	0–0,1 МЕ/мл	0,1–0,5 МЕ/мл	0,5–1,0 МЕ/мл	1,0–5,0 МЕ/мл
	Отсутствие поствакцинального иммунитета	Кратковременный иммунитет	Иммунитет средней продолжительности	Долговременный иммунитет
Группа сравнения (n=62)	12/62 (19,4%)	9/50 (18,0%)	32/50 (64,0%)**	9/50 (18,0%)**
АтД (n=30)	4/30 (13,3%)	4/26 (15,4%)	10/26 (38,5%)*, **	12/26 (46,2%)*, **

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении между группами;

** $p < 0,05$ при сравнении между подгруппами [0,5–1,0 МЕ/мл] и [1,0–5,0 МЕ/мл] внутри групп.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Белан Э.Б., Гутков М.В., Лабай Л.В. Профилактика нежелательных поствакцинальных явлений у детей с atopическим дерматитом. Российский аллергологический журнал. 2006; 5: 49–53. [Belan EB, Gutov MV, Labay LV. Profilaktika nezhelatel'nykh postvaksinal'nykh yavleniy u detey s atopicheskim dermatitom. Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal. 2006; (5): 49–53. (In Russ)].
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению atopического дерматита М., 2013. URL: http://www.nrcii.ru/docs/4.atopic_dermatitis.pdf (дата обращения: 19.11.2019). [Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu atopicheskogo dermatita M., 2013. URL: http://www.nrcii.ru/docs/4.atopic_dermatitis.pdf (data obrashcheniya: 19.11.2019). (In Russ)].
- Achdout H, Lustig S, Israely T, et al. Induction, treatment and prevention of eczema vaccinatum in atopical dermatitis mouse models. Vaccine. 2017 Jul 24;35(33):4245–4254. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.06.014>. Epub 2017 Jun 20.
- Diphtheria vaccine: WHO position paper - August 2017. Weekly Epidemiological Record. 4 August 2017; 92(31): 417–436. URL: <https://www.who.int/wer/2017/wer9231/en/> (дата обращения 19.11.2019).
- European Centre for Disease Prevention and Control. Tetanus.ECDC: Annual epidemiological report for 2017. Stockholm : ECDC; 2019.
- Хакимова Р.Ф., Васильева А.А., Хакимова М.Р. Приверженность отдельных групп населения к вакцинопрофилактике детей. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2019; 4(59): 21–26. [Khakimova RF, Vasil'yeva AA, Khakimova MR. Priverzhennost' ot del'nykh grupp naseleniya k vaksinoprofilaktike detey. Allergologiya i immunologiya v pediatrii. 2019; 4(59): 21–26. (In Russ)].

7. *Protecting All Against Tetanus: Guide to sustaining maternal and neonatal tetanus elimination (MNTE) and broadening tetanus protection for all populations*. Geneva: World Health Organization; 2019. URL: https://www.who.int/immunization/diseases/tetanus/Protecting_All_Against_Tetanus_final_draftV4_23_Jan_web.pdf (дата обращения 19.11.2019).
8. Afshar M, Raju M, Ansell D, Bleck TP. Narrative review: tetanus-a health threat after natural disasters in developing countries. *Ann Intern Med*. 2011; 154: 329.
9. Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Волгоградской области: официальный сайт. URL: <http://34.rospotrebnadzor.ru> (дата обращения: 19.11.2019). [*Upravleniye Federal'noy sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka po Volgogradskoy oblasti: ofitsial'nyy sayt*. URL: <http://34.rospotrebnadzor.ru> (data obrashcheniya: 19.11.2019). (In Russ)].
10. Приказ Минздрава России от 21.03.2014 № 125н (ред. от 24.04.2019) «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям». СПС «Консультант Плюс». URL: <http://www.consultant.ru/> (дата обращения: 19.11.2019). [*Prikaz Minzdrava Rossii ot 21.03.2014 № 125n (red. ot 24.04.2019) «Ob utverzhdenii natsional'nogo kalendarya profilakticheskikh privivok i kalendarya profilakticheskikh privivok po epidemicheskim pokazaniyam»*. SPS «Konsul'tant Plyus». URL: <http://www.consultant.ru/> (data obrashcheniya: 19.11.2019). (In Russ)].
11. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. О заболеваемости дифтерией и состоянии антитоксического противодифтерийного иммунитета населения России: письмо от 9 декабря 2014 года N 01/14530-14-27. URL: <http://docs.cntd.ru/document/420242720> (дата обращения: 19.11.2019). [*Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka. O zabolevayemosti difteriyey i sostoyanii antitoksicheskogo protivodifteriynogo immuniteta naseleniya Rossii: pis'mo ot 9 dekabrya 2014 goda N 01/14530-14-27*. URL: <http://docs.cntd.ru/document/420242720> (data obrashcheniya: 19.11.2019). (In Russ)].
12. Супотницкий М.Б. Бактериальные токсины. Их природа, механизмы действия, возможности конструирования гибридных и 6 модифицированных токсинов. Биопрепараты. 2011; 1: 6–15. [*Supotnitskiy MB. Bakterial'nyye toksiny. Ikh priroda, mekhanizmy deystviya, vozmozhnosti konstruirovaniya gibridnykh i 6 modifitsirovannykh toksinov*. Biopreparaty. 2011; 1: 6–15. (In Russ)].