

СОСТОЯНИЕ ПРОТИВОДИФТЕРИЙНОГО, ПРОТИВОСТОЛБНЯЧНОГО И ПРОТИВОКОКЛЮШНОГО ИММУНИТЕТА У ВЗРОСЛЫХ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

© 2017 г. И.В. Фельдблюм¹, К.А. Субботина¹, А.М. Николаева²,
О.Ю. Соснина², Т.В. Вязникова², Н.И. Маркович³

¹ГБОУВПО Пермский государственный медицинский университет
им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, 614990 Пермь, Россия;

²Филиал ФГУП НПО «Микроген» Минздрава России Пермское НПО «Биомед», 614089 Пермь;

³ФБУН Федеральный научный центр медико-профилактических технологий
управления рисками здоровью населения, 614045 Пермь, Россия

Поступила: 21.12.2016. Принята: 25.01.2017

Цель. Оценить популяционный противодифтерийный, противостолбнячный и противокклюшный иммунитет у взрослого населения г. Перми. **Материалы и методы.** Обследованы 254 практически здоровых доноров в возрасте от 18 до 60 лет и 140 здоровых беременных женщин в третьем триместре беременности в возрасте от 18 до 35 лет. Уровень антител к столбнячному и дифтерийному анатоксинам в сыворотках крови доноров и беременных женщин определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Антитела к коклюшному микробу выявляли в реакции агглютинации (РА) с использованием диагностикума коклюшного жидкого для реакции агглютинации. **Результаты.** Защитные титры антител к дифтерийному анатоксину в сыворотке крови доноров и беременных были выявлены у 99,6±0,4% и 100,0% обследованных соответственно. Антитела к столбнячному анатоксину в защитных титрах имели 100,0% обследованных. Коклюшные антитела в защитном титре имели лишь 22,0±2,6% доноров и 15,7±3,3% беременных женщин. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о высоком уровне защищенности доноров и беременных против дифтерии и столбняка и низком уровне противокклюшного иммунитета.

Ключевые слова: иммунитет, доноры, беременные, коклюш, дифтерия, столбняк

ВВЕДЕНИЕ

Адрес: 614111 г. Пермь, ул. Моторостроителей, д. 9, кв. 129.
Тел.: 89097272808 (моб.), факс 8(342)257-08-31.

E-mail: ka.subbotina@bk.ru

Авторы:

Фельдблюм И. В., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России, г. Пермь, Россия;

Субботина К. А., к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России, г. Пермь, Россия;

Николаева А. М., д.б.н., главный научный сотрудник научного отдела ФГУП НПО «Микроген» Минздрава России Пермское НПО «Биомед», г. Пермь, Россия;

Соснина О. Ю., к.б.н., ведущий научный сотрудник научного отдела ФГУП НПО «Микроген» Минздрава России Пермское НПО «Биомед», г. Пермь, Россия;

Вязникова Т. В., к.б.н., старший научный сотрудник научного отдела ФГУП НПО «Микроген» Минздрава России Пермское НПО «Биомед», г. Пермь, Россия;

Маркович Н. И., д.м.н., старший научный сотрудник Федерального научного центра медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, г. Пермь, Россия.

Специфическая профилактика дифтерии, столбняка и коклюша, осуществляемая в Российской Федерации с 1958–1959 гг. с помощью комбинированной вакцины «Вакцина коклюшно-дифтерийно-столбнячная адсорбированная» (АКДС) отечественного производства, обусловила значительное снижение заболеваемости данными инфекциями. В настоящее время заболеваемость дифтерией снизилась более чем в 1000 раз в сравнении с довакцинальным периодом, столбняком – более чем в 20,0 раз, коклюшем – в 40 раз [1]. В современных условиях уровень заболеваемости этими инфекциями в РФ расценивается как спорадический. Показатель заболеваемости дифтерией по стране по итогам 2015 г. составил 0,001 на 100 тысяч населения (в 2015 г. было зарегистрировано лишь 2 случая заболевания), столбняком – 0,01 на 100 тыс. населения (ежегодно

регистрируются от 10 до 15 случаев заболевания). Заболеваемость коклюшем в Пермском крае за 2012–2014 гг. стабилизировалась на показателях 0,6–1,6 на 100 тысяч населения. Однако в 2015 г. наблюдалась активизация эпидемического процесса коклюша: заболеваемость увеличилась по сравнению с 2012–2014 гг. на 80,1% и составила 6,04 на 100 тыс. населения. В РФ в 2015 г. зарегистрировано 6447 случаев заболевания коклюшем, в том числе у детей до 17 лет – 6225 случаев [2]. В 2016 г. наблюдается дальнейший рост заболеваемости коклюшем с вовлечением в эпидемический процесс взрослого населения.

Несмотря на низкий уровень заболеваемости дифтерией, столбняком и коклюшем, сформировавшаяся на сегодняшний день вакцинозависимость нашего общества не позволяет отказаться от массовой вакцинации при этих инфекциях, поскольку невыполнение или отказ от программ иммунизации в связи с отсутствием заболеваемости, как правило, приводили к резкому увеличению числа случаев этих заболеваний. Такая ситуация сложилась в 70–80-х гг. с коклюшем сначала в Японии, а впоследствии в Германии, Англии и Шотландии [3, 4]. Во всех этих странах после отмены массовой вакцинопрофилактики в связи со снижением заболеваемости коклюшем до единичных случаев наблюдалось возвращение заболеваемости к уровню довакцинального периода. Так, в Англии после отмены вакцинации против коклюша в 1974–1978 гг. заболеваемость увеличилась более чем в 2 раза и составила 125 случаев на 100 тыс. населения. Последующее увеличение охвата прививками детского населения способствовало снижению заболеваемости до 1,7 на 100 тыс. населения к 2000 г. [4, 5].

Изложенное выше свидетельствует о том, что даже при регистрации единичных случаев заболеваний массовая вакцинопрофилактика остается единственным инструментом, поддерживающим эпидемическое благополучие на территории. Вместе с тем отсутствие заболеваемости или регистрация единичных случаев болезни лишает эпидемиолога такого объективного критерия оценки эффективности проводимой вакцинопрофилактики как заболеваемость. Условность оценки вакцинопрофилактики по показателям документированной привитости как у отдельных индивидуумов, так и в различных группах населения очевидна. Она косвенна, формальна и не отражает главного результата – фактической привитости и защищенности.

В свете вышеизложенного особую значимость в условиях гетерогенности прививаемых популяций и проведения вакцинопрофилактики по единой для всех регионов России схеме приобретает серологический контроль (мониторинговые и скрининговые исследования). Кроме того, проведение серологического мониторинга является основанием не только для оценки качества проводимой иммунизации, но и инструментом слежения за скрытопротекающим эпидемическим процессом, а также позволяет прогнозировать эпидемическую ситуацию при инфекциях.

Целью нашего исследования явилась оценка популяционного противодифтерийного, противостолбнячного и противокклюшного иммунитета у взрослого населения г. Перми.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучение популяционного противодифтерийного, противостолбнячного и противокклюшного иммунитета проведено в специально организованном скрининговом обследовании доноров и беременных. Всего исследовано 394 образца сывороток крови, в том числе 254 образца сывороток крови доноров в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст составил $34,5 \pm 2,5$ лет) и 140 образцов сывороток крови беременных женщин в третьем триместре беременности от 18 до 38 лет (средний возраст $26,8 \pm 3,2$ лет) ($p > 0,05$). Уровень антител к столбнячному и дифтерийному анатоксинам в сыворотках крови доноров и беременных женщин определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора реагентов «ИФА Анти-ДС» (тест-система иммуноферментная для выявления антитоксических дифтерийных и столбнячных антител) производства ФГУП НПО «Микроген». За защитный титр принимали содержание антитоксических противодифтерийных антител $\geq 0,03$ МЕ/мл, противостолбнячных – $\geq 0,01$ МЕ/мл.

Антитела к коклюшному микробу выявляли в реакции агглютинации (РА) с использованием диагностикума коклюшного жидкого для реакции агглютинации (стандартный диагностикум для определения коклюшных антител) производства АО «Биомед» им. И. И. Мечникова. Титр коклюшных антител $\geq 1:160$ принимали за условно защитный.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью электронных таблиц

Таблица 1. Уровень и структура антитоксического противодифтерийного и противостолбнячного иммунитета у доноров

Нозология	Уровень антител к дифтерийному и столбнячному анатоксинам (Абс./%)				
	≤0,03 МЕ/мл	0,04–0,1 МЕ/мл	0,2–0,5 МЕ/мл	0,6–0,9 МЕ/мл	≥1,0 МЕ/мл
Дифтерия	2/0,8	19/7,5	47/18,5	40/15,7	146/57,5
Столбняк	0/0,0	4/1,6	5/2,0	14/5,5	231/90,9

Таблица 2. Уровень и структура противокклюшного иммунитета у доноров

Нозология	Уровень коклюшных антител (Абс./%)					
	<1:10	1:20	1:40	1:80	1:160	≥1:320
Коклюш	109/42,9	9/3,5	42/16,5	40/15,7	31/12,2	23/9,1

Таблица 3. Уровень и структура антитоксического противодифтерийного и противостолбнячного иммунитета у беременных

Нозология	Уровень антител к дифтерийному и столбнячному анатоксинам (Абс./%)				
	≤0,03 МЕ/мл	0,04–0,1 МЕ/мл	0,2–0,5 МЕ/мл	0,6–0,9 МЕ/мл	≥1,0 МЕ/мл
Дифтерия	0/0,0	36/25,7	57/40,7	38/27,1	9/6,4
Столбняк	0/0,0	20/14,3	64/45,7	24/17,1	32/22,9

Microsoft Excel и статистического пакета Statistica 6.0. Сравнительный анализ долей с оценкой достоверности различий выполняли с использованием критерия Пирсона χ^2 (при $n_{\text{абс}} < 10$ – с поправкой Йетса). Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез о существовании различий между исследуемыми группами принят равным 0,05. При анализе полученных результатов определяли средние величины и стандартное отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Протективный уровень содержания антител к дифтерийному анатоксину в сыворотке крови доноров был выявлен у $99,6 \pm 0,4\%$ обследованных (табл. 1). Средняя геометрическая титра составила 0,97 МЕ/мл.

При этом у $91,7 \pm 1,9\%$ доноров содержание антител в сыворотке крови превышало защитный уровень более чем в 6,7 раза. Незащищенными к данной инфекции были лишь 0,8% доноров.

Антитела к столбнячному анатоксину в защитных титрах имели 100,0% обследованных.

Средняя геометрическая титра была равной 3,7 МЕ/л, превысив защитный уровень антител в 370 раз (табл. 1).

Уровень коклюшных антител в сыворотках крови доноров находился в широком диапазоне – от отрицательных результатов до 1 : 1280 (табл. 2).

Условно защитный уровень антител в сыворотке крови был выявлен лишь у $22,0 \pm 2,6\%$ обследуемых ($p < 0,05$). У $78,7 \pm 2,6\%$ обследуемых уровень коклюшных антител был ниже условно защитного уровня ($p < 0,05$) (табл. 2). Из них, у $55,0 \pm 3,5\%$ в сыворотке крови отсутствовали антитела к коклюшному микробу, у $4,4 \pm 1,5\%$ – титр антител был равен 1:20, у $40,6 \pm 3,5\%$ – варьировал от 1:40 до 1:80.

Протективный уровень антител к дифтерийному и столбнячному анатоксинам в образцах сывороток крови беременных был выявлен у 100,0% обследованных. Средняя геометрическая титра антител к дифтерийному анатоксину составила 0,3 МЕ/мл, к столбнячному анатоксину – 0,4 МЕ/мл, превысив защитный уровень в 10 и 40 раз соответственно (табл. 3).

При изучении образцов сывороток крови беременных на наличие коклюшных антител

Таблица 4. Уровень и структура противокклюшного иммунитета у беременных

Нозология	Уровень коклюшных антител (Абс./%)					
	<1:10	1:20	1:40	1:80	1:160	≥1:320
Коклюш	38/27,1	23/16,4	27/19,3	30/24,4	13/9,3	9/6,4

выявлено, что защищенными оказались лишь 15,7±3,3% обследованных, у 84,3±3,1% уровень коклюшных антител, по данным РА, был ниже защитного ($p < 0,05$) (табл. 4).

Из них у 27,1±4,1% коклюшные антитела отсутствовали, у 16,4 ± 3,4% – содержались в титре 1:20, у 40,7 ± 4,5% – колебались от 1:40 до 1:80 ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Уровень антитоксического противодифтерийного и противостолбнячного иммунитета, установленный нами у доноров и беременных, свидетельствует о высоком уровне защищенности населения от дифтерии и столбняка. Данные характеристики популяционного иммунитета против дифтерии и столбняка являются следствием высокого охвата профилактическими прививками взрослого населения – 96,7–97,5%. Высокий уровень серопротекции взрослого населения от дифтерии и столбняка и определяет в современных условиях эпидемическое благополучие по этим инфекциям на территории.

Вместе с тем уровень популяционного противокклюшного иммунитета, как среди доноров, так и среди беременных, был значительно ниже. Процент незащищенных от коклюша лиц составил 78,0±2,6% и 84,3±3,1% соответственно ($\chi^2 = 0,121$, $p = 0,722$). Низкий уровень популяционного иммунитета коррелирует с высоким уровнем заболеваемости коклюшем населения и отражает реализуемую тактику иммунизации против данной инфекции. Существующая в настоящее время система вакцинопрофилактики коклюша в рамках Национального календаря даже при высоком уровне охвата профилактическими прививками обеспечивает достаточный уровень серопротекции лишь у детей до 7 лет. Специально проведенное исследование выявило, что если в группе детей 3–4 лет уровень серопротекции составил 68,0%, то в возрасте 5–6 и 9–10 лет – 52,0 и 55,0% соответственно [6]. Последнее обусловлено тем, что после вакцинации цельноклеточной вакциной

продолжительность иммунитета составляет от 5 до 12 лет, а последнюю вакцинацию против коклюша ребенок, в соответствии с календарем прививок, получает в 18 месяцев [7, 8]. При этом, если ребенок до достижения 3 лет 11 мес. 29 дней не получил ревакцинацию АКДС-вакциной, то ее проводят АДС-анатоксином, а детям 6 лет и старше – АДС-М-анатоксином.

Выше изложенное подтверждается также результатами исследований, проведенных в рамках проекта «Российское исследование коклюша», в ходе которого установлено, что, несмотря на высокий уровень охвата детского населения вакцинацией на первом году жизни и ревакцинацией в 18 месяцев, циркуляция *Bordetella pertussis* в популяции сохраняется [9]. Так, в Пермском крае в 2015 г. в сравнении с 2014 г. заболеваемость коклюшем среди детей 3–6 и 7–14 лет выросла в 18,2 и 5,1 раза соответственно. Очевидно, для снижения заболеваемости коклюшем подростков целесообразно введение в Национальный календарь прививок 2-й ревакцинации против коклюша в возрасте 4 лет и старше, что уже реализуется в ряде зарубежных стран (США, Германия, Япония и т.д.). При этом для бустер-иммунизации используются бесклеточные коклюшные вакцины [10, 11, 12, 13].

Низкий уровень противокклюшного иммунитета у беременных в сложившейся ситуации не позволяет обеспечить защиту от коклюша детей первых месяцев жизни. Известно, что основным механизмом защиты детей данного возраста является трансплацентарный перенос материнских антител класса IgG. Однако трансплацентарный перенос антител может быть эффективным фактором защиты только при достаточном содержании антител против коклюша в сыворотке крови беременных [14]. В связи с этим в США с 2006 г. проводится вакцинация беременных аАКДС-вакциной в конце II – начале III триместра беременности (оптимально – между 27-й и 36-й нед.). Титры антител в пуповинной крови у новорожденных, матери которых получили аАКДС-вакцину, оказались в 2–20 раз выше, чем у не привитых, и сохранялись на высоком уровне до введения

первой дозы аАКДС-вакцины ребенку в возрасте 3-х месяцев [15, 16].

Таким образом, если состояние антитоксического противодифтерийного и противостолбнячного иммунитета у взрослых находится на достаточно высоком уровне и обеспечивает эпидемическое благополучие, то состояние противокклюшного популяционного иммунитета свидетельствует о прогнозируемом эпидемическом неблагополучии и требует изменения стратегии вакцинопрофилактики коклюша в современных условиях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Николаева А. М. Конструирование комбинированных вакцин и иммуноферментных тест-систем для профилактики и диагностики управляемых инфекций (дифтерия, столбняк, коклюш, гепатит В): Автореф. дис. ... д-ра. биол. наук: 14.00.36. Пермь, 2003, 84 с. [Nikolaeva A. M. The design of combined vaccines and ELISA test-systems for diagnostics and prevention of manageable infections (diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B): Authors Abstract of D. Sci. (biol.) Thesis: 14.00.36. Perm 2003, 84 p.]
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2015 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2016, 206 с. [On the status of sanitary and epidemiological wellbeing of the population of the Russian Federation in 2015: State report. M.: Federal service for supervision of consumer rights protection and human welfare, 2016, 206 p.]
3. Webdelboe F.M., Njamkepo E., Bourillon A. Transmission of Bordetella pertussis to young infants. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2007, 26, 293–299.
4. Wirsing von König C. H., Campins-Marti M., Finn A., Guiso N., Mertsola J., Liese J. Pertussis immunization in Global Pertussis Initiative European Region: recommended strategies and implementation considerations. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2005, 24, 87–92.
5. Беспалова Г. И. Дифтерия (современные методы лабораторной диагностики). СПб., 2009, 42 с. [Bespalova G. I. Diphtheria (modern methods of laboratory diagnosis). St. Petersburg 2009, 42 p.]
6. Фельдблюм И. В., Гореликова Е. В., Сармометов Е. В., Щицина И. В. Характеристика эпидемического процесса коклюша и состояние популяционного иммунитета детского населения на территории Пермской области. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2005, 5(24), 30–33. [Feldblyum I. V., Gorelikova E. V., Sarmometov E. V., Shitsina I. V. Characteristics of the epidemic process of pertussis and condition of population immunity in children population of Perm region. *Epidemiology and Vaccinal Prevention* 2005, 5(24), 30–33.]
7. Каплина С. П., Иозефович О. В. Иммунологическая эффективность вакцинации против дифтерии и коклюша. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2011, 5, 8–14. [Kaplina S. P., Iozefovich O. V. Immunological efficacy of vaccination against diphtheria and pertussis. *Epidemiology and Vaccinal Prevention* 2011, 5, 8–14.]
8. Озерецковский М. А., Чупринина Р. Г. Вакцинопрофилактика коклюша – итоги и перспективы. *Вакцинация*, 2004, 5–6. [Ozeretskovsky M. A., Chuprinina R. G. Vaccination of pertussis – results and perspectives. *Vaccination*, 2004, 5–6.]
9. Намазова Л. С., Геворкян А. К., Галеева Е. А. Является ли коклюш проблемой для российской педиатрии, и можем ли мы ее победить? *Педиатрическая фармакология* 2006, 3(4), 6–9. [Namazova L. S., Gevorgyan A. K., Galeeva E. A. Is pertussis a problem for the Russian Pediatrics, and can we fight it? *Pediatric Pharmacology* 2006, 3(4), 6–9.]
10. Таточенко В. К. Коклюш – недоуправляемая инфекция. *Вопросы современной педиатрии* 2014, 13(2), 78–82. [Tatochenko V. K. Pertussis – half-managed infection. *Current Pediatrics* 2014, 13(2), 78–82.]
11. Фельдблюм И. В. Итоги и перспективы развития вакцинопрофилактики. *Вакцинопрофилактика в XXI веке: Материалы научно-практич. конф. Западно-Уральского региона, Пермь 2015.* [Feldblyum I. V. Results and prospects of development of vaccination. *Vaccinal prevention in the XXI century: Materials of scientific-practical. Conf. of Western-Ural region, Perm 2015.*]
12. Фельдблюм И. В. Вакцинопрофилактика как жизнесперегающая технология и инструмент демографической политики. *Актуальные проблемы эпидемиологии на современном этапе: Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 80-летию кафедры эпидемиологии и доказательной медицины 2011, 392–396.* [Feldblyum I. V. Vaccination as a life-saving technology and the method of demographic policy. *Actual problems of epidemiology in recent times: Materials of Russian scientific-practical conference with international participation, which was dedicated to the 80th anniversary of the department of epidemiology and evidence-based medicine 2011, 392–396.*]
13. Северина Е. А., Миндлина А. Я. Современные тенденции заболеваемости коклюшем, лечение и профилактика. *Лечащий врач* 2012, 10, 36. [Severina E. A., Mindlina A. J. Current trends in the incidence of whooping cough, treatment and prevention. *Doctor* 2012, 10, 36.]
14. Van Savage J., Decker M. D., Edwards K. M., Sell S. H., Karzon D. T. Natural history pertussis antibody in the infant and effect on vaccine response. *J. Infect. Dis.* 1990, 161(3), 487–492.

15. Committee opinion no. 566: update on immunization and pregnancy: tetanus, diphtheria, and pertussis vaccination. *Obstet. Gynecol.* 2013, 121(6), 1411–1414.
16. *Hardy-Fairbanks A.J., Pan S.J., Decker M.D., Johnson D.R., Greenberg D.P., Kirkland K.B., Talbot E.A., Bernstein H.H.* Immune responses in infants whose mothers received Tdap vaccine during pregnancy. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2013, 32(11), 1257–1260. DOI: 10.1097/INF.0b013e3182a09b6a.

STATUS OF IMMUNITY AGAINST DIPHTHERIA, TETANUS AND PERTUSSIS IN ADULTS CURRENTLY

I.V. Feldblum¹, K.A. Subbotina¹, A.M. Nikolaeva², O.Yu. Sosnina²,
T.B. Vyaznikova², N.I. Markovich³

¹Perm State Medical University named after Academician EA Wagner Health Ministry of Russia, 614990, Perm, Russia;

²Submittal of Federal State Unitary Enterprise “Scientific and Production Association for Immunological Preparations “Microgen” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Perm;

³Federal Scientific Centre of Medical Preventive Technologies for Controlled Risks of Populations’ Health, Perm, Russian Federation

Received: 21.12.2016. **Accepted:** 25.01.2017

The *purpose* of the research is to evaluate antidiphtheritic, antitetanic and anti-pertussal immunity of adult population of Perm. *Materials and methods.* We examined 254 apparently healthy donors aged 18–60 and 140 healthy pregnant women aged 18–35 in their third trimester of pregnancy. The level of antibodies to tetanic and diphtherial anatoxins in blood sera of donors and pregnant women was detected using ELISA technique. Antibodies to pertussal microbe were revealed in agglutination reaction using pertussal liquid diagnosticum for agglutination reaction. *Results.* Protective titers of antibodies to diphtherial anatoxin were revealed in blood serum of donors and pregnant women in 99,6 ± 0,4% and 100,0% accordingly. Antibodies to tetanic anatoxin in protective titers were detected in 100,0% of the examined cases. Pertussal antibodies in protective titers were revealed in 22,0 ± 2,6% of donors and 15,7 ± 3,3% of pregnant women. *Conclusion.* The received results show a high level of donors and pregnant women’s immunity against diphtheria and tetanus and low immunity against pertussis.

Key words: immunity, donors, pregnant women’s, pertussis, diphtheria, tetanus

Authors:

Feldblum I. V. MD, Professor, Head of the Department of Epidemiology of Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner Health Ministry of Russia, Perm;

Subbotina K. A. Ph.D.,  Assistant Professor of the Department of Epidemiology of Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner Health Ministry of Russia, Perm; 614990 Perm, Petropavlovskaya, 26. Tel. 8 (342) 218-16-68.

E-mail: ka.subbotina@bk.ru

Nikolaeva A. M., MD (biological science), main researcher of Federal State Unitary Enterprise “Scientific and Production Association for Immunological Preparations “Microgen” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Perm;

Sosnina O. Yu., Ph.D. (biological science), leading researcher of Federal State Unitary Enterprise “Scientific and Production Association for Immunological Preparations “Microgen” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Perm;

Vyaznikova T. B., Ph.D. (biological science), senior researcher of Federal State Unitary Enterprise “Scientific and Production Association for Immunological Preparations “Microgen” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Perm;

Markovich N. I. MD, Senior Research Fellow of Federal Scientific Centre of Medical Preventive Technologies for Controlled Risks of Populations’ Health, Perm, Russia.