

С.М. Попкова, Е.А. Шмелева, С.И. Лещук

ИММУНИТЕТ И ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БАКТЕРИОНОСИТЕЛЬСТВА ПРИ ДИФТЕРИИ

*Институт эпидемиологии и микробиологии ГУ НЦМЭ СО РАМН (Иркутск)
Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского ГУ МР РА (Москва)*

Рассматриваются вопросы дифтерийного носительства у населения, проживающего в условиях промышленных городов Восточной Сибири. Пониженная иммунорезистентность населения в условиях экологического прессинга способствует распространению дифтерийного носительства.

Ключевые слова: иммунитет, дифтерийное носительство

IMMUNITY AND ECOLOGICAL ASPECTS OF BACTERIA CARRYING AT THE DIPHTHERIA

S.M. Popkova, E.A. Shmeleva, S.I. Leshuk

*Institute of Epidemiology and Microbiology SC ME ESSC SB RAMS, Irkutsk
Moscow Science Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after
G.N. Gabrichevsky, Moscow*

The questions of the diphtheria carriers in population living in industrial cities of Eastern Siberia are examined. Lowered immune resistance of the population under conditions of ecological pressure promotes distribution of the diphtheria carriers.

Key words: immunity, diphtheria carriers

ВВЕДЕНИЕ

К концу 60-х годов в результате специально проведенных исследований стало ясно, что штаммы токсигенных и нетоксигенных коринебактерий дифтерии (*Cd tox+* и *Cd tox-*), характеризующиеся высокой степенью фенотипического сходства, имеют и генотипическое родство, а кратковременное здоровое носительство как тех, так и других штаммов, обусловлено филогенетически и является закономерным отражением симбиотических взаимоотношений между человеком и популяцией коринебактерий дифтерии [16, 19]. Доказательством этому стало то, что 1) антитоксический иммунитет не препятствует возникновению носительства при встрече с *Cd tox+* [15, 16]; 2) никакой тенденции к снижению токсигенности, тем более к «сапрофитизации», у штаммов, циркулирующих среди иммунного населения, не наблюдалось [4, 13]; 3) носители токсигенных штаммов, благодаря отсутствию у них некротических очагов в носоглотке, содержат во много раз меньше возбудителей, чем больные; 4) наблюдавшееся снижение носительства, как и предполагалось ранее, было опосредовано резким уменьшением и даже исчезновением больных. Однако при циркуляции среди иммунных к токсину лиц, возбудитель дифтерии сократил свою численность, но не снизил вирулентность, определяемую токсином.

Уже с конца 70-х гг. на территории СССР началась некоторый подъем заболеваемости дифтерией в крупных городах, где интенсивность передачи возбудителя наиболее активна [5]. Заболеваемость по стране начала медленно ползти вверх и к 1984 г. достигла 0,59 на 100 тыс. населения. При этом согласно анализу многих исследователей, каждому подъему забо-

леваемости предшествовал подъем носительства [7]. Таким образом, стало ясно, что в природе носительства именно антибактериальный иммунитет играет наиважнейшую роль.

Многочисленные клинико-иммунологические исследования доказывают, что неблагоприятная экологическая обстановка вызывает нарушение иммунного статуса и может формировать особенности заболеваний, развивающихся на фоне измененной иммунной системы. Становление и развитие иммунной системы служит основой возрастной неустойчивости детского организма к заболеваниям и отличается высокой чувствительностью к действию различных неблагоприятных факторов. Под их влиянием, к которым организм эволюционно не подготовлен, снижается уровень защищенности организма, нарушаются механизмы клеточного и гуморального иммунитета, возникают различные иммунодефицитные состояния. Именно экологическая нагрузка является фактором, непосредственно влияющим на общую резистентность организма, в результате чего создаются условия для нарушения эволюционно закрепленных симбиозов [2, 4, 8].

Цель работы — определить роль иммунитета в нарушениях гомеостаза естественных микробиоценозов человека в условиях техногенного загрязнения на примере взаимоотношений макроорганизма с *C. diphtheriae*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследований выбраны: взрослое и детское население промышленных городов Восточной Сибири, характеризующихся разным уровнем техногенной нагрузки: г.г. Иркутск, Ангарск, Усо-

лье-Сибирское (Иркутская область), Краснокаменск, Балей (Читинская область); иммунокомпетентные клетки и сыворотка крови людей. Изучаемое явление — состояние микробиоценоза ротоглотки у жителей Восточной Сибири, популяционные характеристики иммунного реагирования на антигены коринебактерий дифтерии, иммунологические параметры у людей в динамике носительства токсигенных *Cd tox+*.

Основу исследований составили: бактериологическое изучение сопутствующей условно-патогенной микрофлоры у детей 2 — 8 лет (28 человек), являющихся носителями *Cd tox+*; иммунологические исследования по оценке иммунного статуса у детей и взрослых, серологические исследования по определению антител к антигенам микробов-симбионтов — коринебактерий дифтерии (всего 3344 исследования).

Иммунологические исследования проводили с применением метода непрямой иммунофлюоресценции с моноклональными антителами фирмы Сорбент Ltd. Определяли общий пул Т-лимфоцитов (CD3+), субпопуляции иммунорегуляторных клеток Т-хелперов/индукторов (CD4+), Т-супрессоров/киллеров (CD8+), содержание натуральных киллеров (NK-1) и популяцию В-лимфоцитов, экспрессирующих IgG (В-IgG). А также использовали стандартизированные методы розеткообразования (определение количества Тф-чувствительных, Тф-устойчивых Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов), фагоцитоза, определения в сыворотках крови IgM, IgG, IgA, sIgA.

Для проведения комплекса серологических исследований в рамках данной работы использовались коммерческие иммунодиагностикумы по определению антитоксических антител к дифтерийному анатоксину, а также сконструированные нами простые и доступные эритроцитарные иммунодиагностикумы (ЭД), позволяющие оперативно выполнять большое число анализов по определению антибактериальных антител к поверхностным антигенам коринебактерий дифтерии в реакции пассивной гемаг-

глютинации (РПГА). Оценку уровня техногенной нагрузки в городах проводили по индексу загрязнения атмосферного воздуха (ИЗА) [3], а также с использованием данных по радиационной и химической нагрузке в городах Читинской области [10, 12].

Статистическую обработку материала проводили в соответствии с общепринятыми методами медицинской и биологической статистики, (критерии Стьюдента, Фишера) с учетом конкретных целей решавшейся задачи. Полученные результаты обрабатывались с применением прикладных программ «Excel» и «Statgrafics».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве примера, иллюстрирующего снижение иммунорезистентности людей в зависимости от экологической напряженности окружающей среды, представлены собственные материалы обследования населения ряда городов Иркутской и Читинской областей (табл. 1). Видно, что по мере роста экологической напряженности увеличивается количество признаков, имеющих отклонения от показателей здоровья.

Так, заболеваемость вирусным гепатитом В (ВГВ) значительно выше в г. Усолье-Сибирское (21,0 и 23,0 для взрослого населения соответственно в «Ч» и «Г» районах проживания), где гигиенические характеристики атмосферного воздуха имеют большие отклонения от допустимых норм, чем в Иркутске (8,1 — общий показатель для всего населения). Соответственно, показатели иммунного статуса и изменения в формуле крови значительно больше выражены по Усолье-Сибирскому, чем по Иркутску. В городах Краснокаменск и Балей, где экологическая обстановка характеризуется как критическая, отмечены наиболее сильные отклонения в показателях иммунного статуса, а в Балее — практически у всех обследованных зарегистрированы значительные изменения в общей формуле крови.

Нарушение иммунного статуса населения отражается на интенсивности поствакцинального имму-

Таблица 1
Показатели частоты маркеров ВГВ и степени иммунонедостаточности населения городов Восточной Сибири

Место проживания	Частота нос-ва HbsAg (дети/взр.)	Частота выявления HbsAt (дети/взр.)	Заболеваемость ВГВ (дети/взр.)	Нарушения иммунного статуса			Нарушения формулы крови
				Т-сист.	Ig	Фагоцит.	
Ирк. область			21,1 (общ.)				
г. Иркутск	6,1/4,8	14,6/31,6	8,1 (общ.)	—	+	—	—
г. Усолье-Сибирское	—	—		+	+	+	±
«Ч»			21,0/13,2				
«Г»			23,0/14,5				
Чит. область	—	—	9,9 (общ.)				
г. Краснокаменск	10,9/11,1	12,3/44,4	—	+	+	+	±
г. Балей	25,9/18,1	9,8/—	—	+	+	+	+

Примечание: «Ч» — «чистый» район проживания; «Г» — «грязный» район проживания; «±» — незначительные отклонения от нормы; «+» — достоверные отклонения от региональной нормы; «—» — нет данных.

нитета [1, 18]. Имеются данные о различиях в уровнях и напряженности поствакцинального противокорьевого и противодифтерийного иммунитета в одних и тех же возрастных группах, проживающих в различных экологических условиях. Некоторые исследователи, изучающие вопросы популяционной напряженности поствакцинального иммунитета, предлагают оценивать по этим показателям степень «иммунологической компрометации» населения. Так, высокий (30 %) удельный вес лиц с низкими защитными титрами противодифтерийных антитоксических антител ($< 1:20$ в РПГА) связывался с высоким уровнем техногенного загрязнения в г. Ангарске [11]. В то же время имеются материалы [6], убедительно демонстрирующие факты как отрицательного влияния загрязнения среды на эффективность иммунизации дифтерийным анатоксином, так и факты, отмечающие обратную ситуацию: удельный вес незащищенных от дифтерии в «грязной зоне» оказался достоверно ниже, чем в «чистой» зоне проживания. При этом авторы полагают, что, «... несмотря на снижение в среднем иммунологической эффективности вакцинации в грязной зоне, у существенной части иммунизированных способность к специфической антителопродукции в этих условиях даже увеличивается». Далее, по наблюдению авторов, «... впечатление, что, по крайней мере, в некоторых обстоятельствах (подчеркнуто нами), загрязнение среды «расслаивает» популяцию по потенциальным возможностям индивидуума специфически реагировать на анатоксин». Полученные данные представляются нам важными с позиции и экологической, и общеиммунологической.

Таким образом, было бы слишком упрощенным полагать, что существует лишь прямая зависимость между интенсивностью изменения окружающей среды и уровнем заболеваемости или снижением иммунореагирования. Так, исследования в области экспериментальной токсикологии свидетельствуют о том, что эффекты воздействия ксенобиотиков на иммунную систему могут выражаться не только в супрессии, но и в ее активации, и наиболее адекватным методом оценки ксенобиотиков является учет их усиливающего или ингибирующего влияния на развитие специфического иммунного ответа [17].

Чтобы проиллюстрировать противоречивость современных данных о состоянии иммунной системы лиц, подвергающихся воздействию различных факторов техногенного загрязнения, хотелось бы обратить внимание на полученные нами популяционные характеристики напряженности поствакцинального иммунитета к дифтерии у взрослых. Исследования проводились в г. Усолье-Сибирское в 1990—1994 гг. Бессистемное распределение промышленного производства в черте города, а также наличие неблагоприятных метеоусловий привело к интенсивному загрязнению атмосферного воздуха над большей частью города. В целом, по городу с 1986 по 1994 гг. уровень загрязнения атмосферного воздуха (ИЗА) характеризовался как высокий с основными загрязнителями формальдегидом и бенз(а)пиреном [3]. Интенсивность загрязнения уменьшалась с се-

вера на юг. В связи с этим, было проведено эколого-гигиеническое районирование города по принципу превышения предельно допустимых уровней основных загрязнителей с выделением условно «чистого» и условно «грязного» районов с приблизительно одинаковой численностью населения (около 10 тыс.) и близкими показателями коммунального благоустройства. По характеру пребывания людей в разных районах города группы наблюдения распределились следующим образом: 415 человек жили и работали в «грязном» районе (ГТ); 325 человек жили в «грязном» районе, работали в «чистом» (ГЧ); 290 человек жили в «чистом» районе, работали в «грязном» (ЧГ); 261 человек жил и работал в «чистом» районе (ЧЧ). Всего проанализировано около 1300 сывороток лиц, первичных доноров, проживающих в разных по уровню атмосферного загрязнения воздуха районах города.

Анализ материала показал, что у взрослого населения г. Усолье-Сибирское, проживающего в «грязном» районе, отмечалась повышенная антителопродукция к дифтерийному анатоксину по сравнению с населением из «чистого» района» (рис. 1). Изучение характера распределения положительных сывороток крови с защитным титром антител к дифтерийному токсину ($\geq 1:20$ в РПГА) выявил закономерную зависимость не только от места проживания, но и работы. Удельный вес таких сывороток среди лиц, одновременно проживающих и работающих в «грязном» районе (ГТ), составил 60 %. Этот же показатель среди группы лиц, проживающих и работающих в «чистом» районе (ЧЧ), составил 45 % ($P < 0,05$). В остальных случаях (ГЧ и ЧГ) показатели имели промежуточное значение 53—50 %.

Показатели среднего содержания дифтерийного антитоксина в изучаемых группах населения тоже достоверно различались в зависимости от места проживания и работы (рис. 2). Так, среднее значение титра антител среди лиц, одновременно проживающих и работающих в «грязном» районе составило $4,6 \pm 0,28$ лог единицы; для лиц, одновременно проживающих и работающих в «чистом» районе — $3,2 \pm 0,36$ ($P < 0,01$). При этом весьма примечательно, что средний показатель для сывороток группы лиц «ГТ» был близок к защитному титру ($\approx 1:20$), а для сывороток группы «ЧЧ» средний титр антитоксина был незначительно выше 1:8. Различия между этими значениями могут быть связаны и с разной частотой контактов людей с возбудителем дифтерии. Этому явлению могло способствовать следующее обстоятельство — многолетне выраженный в Усолье-Сибирском рост носителей токсигенных коринебактерий дифтерии ($p < 0,05$; по данным Е.Д. Савилова, 1992). Так как состояние бактерионосительства, особенно длительное, связано с пониженной иммунорезистентностью организма и не зависит от уровня антитоксических антител в крови [2], можно предположить (поскольку фактические материалы по бактерионосительству в исследуемых микрорайонах недостаточно), что указанный рост носительства был выше среди лиц, одновременно прожи-

вающих и работающих в «грязном» районе города (ГГ) и, следовательно, имеющих пониженную иммунорезистентность (табл. 1). Длительные контакты с дифтерийным микробом создали ситуацию стимуляции антителогенеза именно против токсина *C. diphtheriae*, а не на введение анатоксина, поскольку вакцинации среди взрослых в эти годы не проводилось.

Это предположение подтверждается мнением экспертов ВОЗ, утверждающих, что «продолжительность активного иммунитета у лиц, не имеющих новых контактов с возбудителем дифтерии, может быть короче, чем в аналогичных группах

лиц, живущих в условиях циркуляции дифтерийных палочек» [21].

Бактерионосительство, в том числе токсигенных коринебактерий дифтерии, — биологический процесс, тесно связанный с иммунной системой человека. Носители токсигенных коринебактерий дифтерии, дети и взрослые, являются одним из важнейших источников, поддерживающих эпидемический процесс дифтерии. Последняя эпидемия дифтерии, начавшаяся в 1990 — 1991 гг. и закончившаяся медленным спадом в 1995 — 1996 гг. выявила большую роль фактора дифтерийного бактерионосительства в создании очагов заболевания. По Рос-

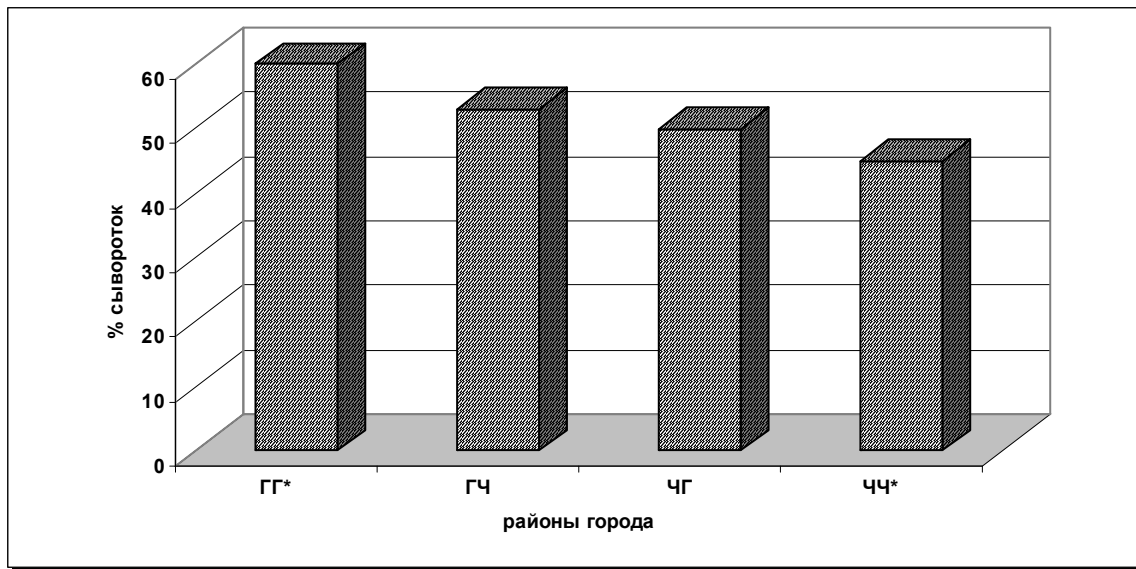


Рис. 1. Удельный вес (%) лиц с защитными титрами антитоксических антител к дифтерии, проживающих и работающих в разных районах г. Усолье-Сибирское. ГГ — «грязный» район проживания и «грязный» район места работы (n = 415); ГЧ — «грязный» район проживания и «чистый» места работы (n = 325); ЧГ — «чистый» район проживания и «грязный» места работы (n = 290); ЧЧ — «чистый» район проживания и «чистый» места работы (n = 261); * — разница достоверна ($p < 0,05$).

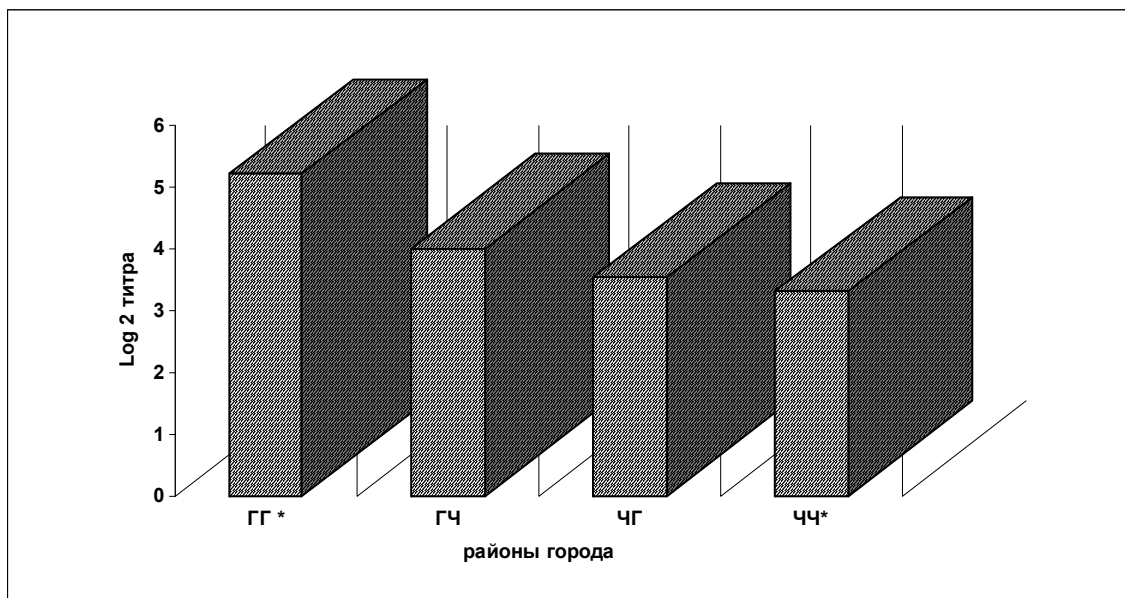


Рис. 2. Средние титры дифтерийных антитоксических антител в крови взрослого населения разных районов г. Усолье-Сибирское (обозначения см. примечание рис. 1; * — разница достоверна, $P < 0,01$).

сийской Федерации источниками очагов в 60 % случаев установлены бактерионосители токсигенных коринебактерий дифтерии. Показатель бактерионосительства по РФ на 45 – 28 % превышал показатель заболеваемости (27 на 100 тыс. населения по РФ; 94 на 100 тыс. населения по Иркутской области) [14]. По данным Центра Госсанэпиднадзора в Иркутской области из выделенных 5336 токсигенных культур *C. diphtheriae* 2625 были выделены от больных, 2753 – от бактерионосителей [15]. Таким образом, роль источников инфекции (больные и носители) в реализации заражений дифтерией необыкновенно возросла, что повлекло за собой и увеличение плотности циркуляции *Cd tox+*. Поэтому заболевание дифтерией является отражением носительства, увеличением плотности как *Cd tox+*, так и *Cd tox-*.

Изучение штаммов коринебактерий дифтерии показало, что заболеваемость и носительство обуславливаются идентичными по своим биологическим свойствам культурами, в том числе по степени токсигенности. При длительном пребывании (до 4 месяцев и более) в организме бактерионосителей вирулентность штаммов не меняется. Высокий уровень антитоксических антител не является препятствием для возникновения носительства. Длительное носительство протекает, как правило, при выраженной патологии ротоглотки и гипервысоких титрах антитоксина в крови (1:512 – 1:1024 и выше в РПГА). Длительные носители страдают хроническими воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей (ангинами, назофарингитами, отитами), что является отражением аномальной реактивности или *иммуносупрессивного* состояния макроорганизма. Срыв иммунитета путем заболевания, искусственных прививок, вторичными иммунодефицитами, интерферирующими инфекциями и т.д. приводит к длительному носительству или заболеванию [18, 19, 20].

Так, по нашим наблюдениям (табл. 2), среди длительных носителей *Cd tox+*, по сравнению с кратковременными, отмечено значительное преобладание лиц с патологией органов ротоглотки (соответственно 60 и 29 %), пиелонефритов (соответственно 60 % и их отсутствие у кратковременных носителей *Cd tox+*), наличие изменений в

формуле крови, а также зарегистрированы энцефалопатия и кишечный дисбактериоз.

Кроме того, длительное носительство *Cd tox+* сопровождалось присутствием других микробных ассоциаций на слизистых оболочках верхних дыхательных путей. По нашим данным, у большинства носителей (82 %) при поступлении в стационар выделялся *S. aureus*, при этом одновременно со слизистой носа и зева – в 17,8 % случаев. У 14,2 % лиц при поступлении в стационар со слизистой носа выделялся эпидермальный стафилококк, а со слизистой зева – стрептококк и эпидермальный стафилококк (28,5 % случаев). В результате пребывания в стационаре у 23 % детей нетипируемые фагами штаммы *S. aureus* сменились на эпидемические штаммы [9].

Наибольший интерес при изучении особенностей иммунореагирования на антигены *Cd tox+* представляли длительные носители, поскольку, по современным представлениям, именно они создавали эпидемиологическое неблагополучие по дифтерии, и именно у них, по данным ряда исследователей, проявлялись наибольшие отклонения в иммуногемостазе, в т.ч. супервысокие титры антитоксических антител [19]. Анализ полученных данных показал, что все длительные носители *Cd tox+* содержали в крови высокие титры антитоксина (1:640 – 1:1280). Антибактериальные антитела определялись в значительно более низких титрах. Средние значения характеристик клеточного и гуморального иммунитета длительных носителей *Cd tox+* достоверно отличались от показателей контрольной группы (рис. 3). Установлено снижение общего количества Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, фагоцитоза и общего уровня IgM ($p \leq 0,05 - 0,01$). Содержание в сыворотке крови IgG имело незначительное понижение от нормы. Обращает на себя внимание повышенное содержание в крови IgA ($p \leq 0,05$), что, по-видимому, обусловлено длительным раздражением иммунокомпетентных клеток слизистых поверхностей входных ворот и сочетается с повышенным содержанием у носителей секреторного IgA (sIgA).

Кроме того, полученные данные свидетельствовали о том, что у всех длительных носителей *Cd tox+* отмечались индивидуальные нарушения в содержании отдельных субпопуляций иммунокомпетентных

Таблица 2

Характеристика сопутствующих заболеваний у носителей *Cd tox+*

Заболевания (анамнез) (N = 268)	Форма носительства	
	Кратковременное (n = 177)	Длительное (n = 91)
Энцефалопатия	–	+
Патология органов ротоглотки	29 %	60 %
Эозинофилия	29 %	45 %
Лимфоцитоз	–	40 %
Пиелонефрит	–	60
Дисбактериозы	–	+

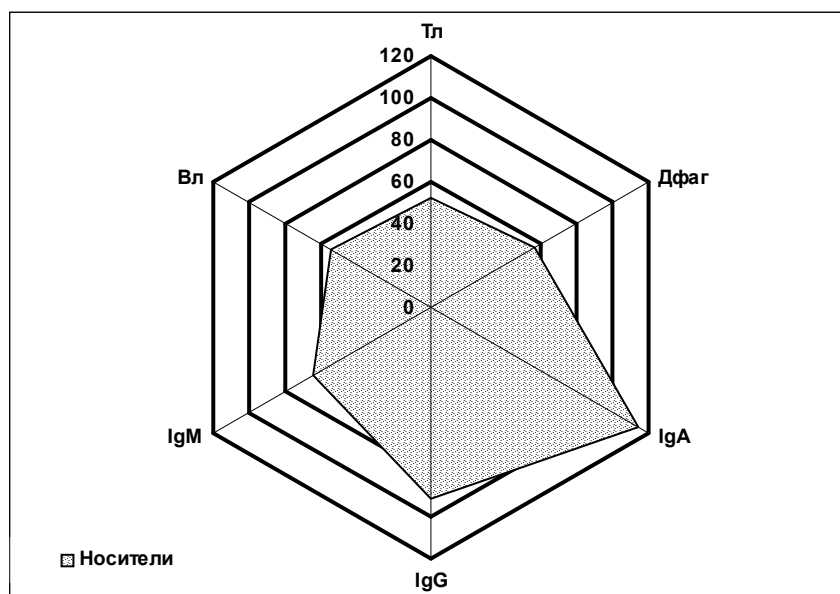


Рис. 3. Сдвиги показателей иммунитета у носителей *Cd tox+* (в % отклонении от региональной нормы; «100» – ось значений региональной нормы; n = 124).

клеток. Установлено, что наиболее «уязвимым» звеном в общей системе иммунитета у носителей *Cd tox+* является иммунорегуляторный индекс – соотношение Тхелп./Тсупр. (CD4+ /CD8+). Кроме того, характерной оказалась локальная иммунонедостаточность, выражающаяся, по-видимому, в недостаточно высоком уровне секреторных иммуноглобулинов в местах локализации *Cd tox+*. Таким образом, характер дисбаланса иммунитета у носителей указывает на то, что их разбалансировка – результат нарушенной симбиотической системы макроорганизм – *Cd tox-*, следствием чего и является длительное носительство *Cd tox+*.

Следовательно, полагаем, что ухудшение экологической ситуации, влекущее за собой снижение иммунорезистентности организма, ведет к увеличению носительства, увеличению плотности циркуляции *C. diphtheriae*, тем самым способствуя нарушениям микробиологического баланса нормального симбиоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н.А. Экология и здоровье детей / Н.А. Агаджанян, Л.Г. Кузьменко. – М., 1998. – С. 68–77.
2. Буштуева К.А. Методы и критерии оценки состояния здоровья населения в связи с загрязнением окружающей среды / К.А. Буштуева, И.С. Случанко. – М., 1979. – 125 с.
3. Государственный доклад о состоянии окружающей природной среды Иркутской области в 1996 году (1997–2000 гг.). – Иркутск, 1998–2000.
4. Гукасян Л.А. Изучение патогенеза дифтерийного бактерионосительства в микробиологическом и иммунологическом аспектах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1975. – 23 с.

5. Итоги проведения эпидемиологического надзора за дифтерией на 21 территории РСФСР / Н.А. Сухорукова, С.Д. Гимпелевич, Л.А. Фаворова и др. // Журн. микробиол. – 1983. – № 11. – С. 95–98.

6. Каральник Б.В. Экологические аспекты АКДС-вакцинации / Б.В. Каральник, С.Г. Маркова // Журн. микробиол. – 1991. – № 11. – С. 34–38.

7. Костюкова Н.Н. Уроки дифтерии / Н.Н. Костюкова // Журн. микробиол. – 1999. – № 2. – С. 92–96.

8. Кутепов Е.Н. Особенности воздействия факторов окружающей среды на состояние здоровья отдельных групп населения / Е.Н. Кутепов, В.В. Вашкова, Ж.Г. Чарыква // Гигиена и санитария. – 1999. – № 6. – С. 13–16.

9. Леонтьева А.Г. Изучение сопутствующей микрофлоры у носителей токсигенных коринебактерий дифтерии / А.Г. Леонтьева, Е.Б. Ракова, З.И. Будникова // Проблемы инфекц. патологии в Сибири, на Дальнем Востоке и Крайнем Севере: Матер. выездн. сессии СО РАМН. – Владивосток, 1996. – С. 15–16.

10. Медико-экологический анализ состояния здоровья населения Читинской области / В.А. Рожников, М.С. Пиндак, Г.В. Рева и др. // Экологическая патология: вопросы биохимии, фармакологии, клиники: Матер. докл. всеросс. науч. конф. – Чита, 1995. – Т. 1. – С. 58–59.

11. Михайленко А.А. Методология массовых иммунологических обследований. Популяционные критерии иммунологической недостаточности / А.А. Михайленко, Ю.Р. Катульский // Журн. микробиол. – 1994. – № 3. – С. 92–95.

12. Муратов В.В. Гигиенический анализ совместного действия химического и радиационного факторов окружающей среды на здоровье населения, проживающего в районах горнорудных

разработок: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 1997. — 23 с.

13. О возрастном распределении носителей дифтерийных палочек: Сообщ. 5 / Л.А. Фаворова, В.И. Трифонов, М.Н. Ткачева и др. // Журн. микробиол. — 1969. — № 3. — С. 15–21.

14. Онищенко Г.Г. Эпидемиологическая обстановка по инфекционным заболеваниям, управляемым средствами специфической профилактики, и основные направления профилактики этой группы заболеваний в РФ / Г.Г. Онищенко // Журн. микробиол. — 1998. — № 1. — С. 35–39.

15. Попова В.Е. О результатах эпиднадзора за дифтерией в Иркутской области / В.Е. Попова, А.Т. Милова, Л.В. Безгодова // Вост.-Сиб. журн. инфекц. патол. — 1995. — Т. 2, № 2–3. — С. 36–37.

16. Ряпис Л.А. Молекулярная эпидемиология дифтерии / Л.А. Ряпис, В.Д. Беляков // Журн. микробиол. — 1998. — № 4. — С. 101–106.

17. Труфакин В.А. Иммунологические механизмы формирования экологически обусловлен-

ной патологии / В.А. Труфакин, Л.А. Трунова // Вестн. РАМН. — 1997. — № 7. — С. 15–18.

18. Фельдблюм И.В. Научные и методические основы управления иммунопрофилактики в системе эпидемиологического надзора за аэрозольными антропонозами, управляемыми средствами специфической профилактики (дифтерия, корь): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1995. — 32 с.

19. Шмелева Е.А. Биологическая функция антигенов клеточной стенки *C. diphtheriae* и научно-производственная разработка иммуномодулирующего препарата Кодивак: Дис. ... докт. биол. наук. — М., 1992. — 340 с.

20. Эпидемиологические и клинические особенности дифтерийной инфекции в 1960–1996 гг. / Ю.С. Цека, И.А. Зайцева, Н.И. Зрячкин и др. // Журн. микробиол. — 1998. — № 3. — С. 73–75.

21. Galazka A.M. Иммунологические основы иммунизации. Дифтерия / А.М. Galazka. — WHO, EPI, GEN, 1993. — 36 с.