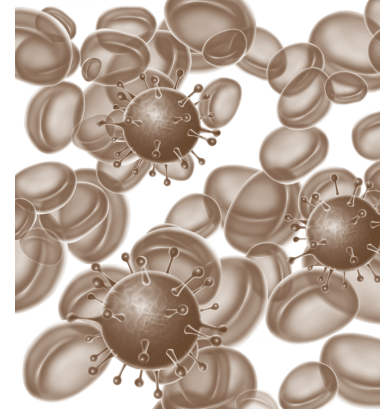


Гипотеза эпидемического «благополучия» по коронавирусу SARS-CoV-2 в России



Костинов М.П.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», 105064, г. Москва, Российская Федерация
Федеральное государственное автономное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Российская Федерация

Коронавирусная инфекция потрясла всю планету высоким уровнем заболеваемости и летальности среди определенных возрастных групп. Доля заболевших в России значительно меньше в сравнении с другими странами. Причина разной восприимчивости к SARS-CoV-2 остается загадкой и будет предметом последующих дискуссий. В представленной статье изложены материалы проведенных исследований в ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, касающиеся изучения свойств адъювантных вакцин против гриппа. На основании полученных результатов по оценке молекулярно-клеточных механизмов при введении различных вакцин против гриппа выдвинута иммунологическая гипотеза влияния неспецифического антивирусного действия при массовой вакцинации с использованием отечественных иммуноадъювантных вакцин на снижение восприимчивости населения России к коронавирусу SARS-CoV-2.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Костинов М.П. Гипотеза эпидемического «благополучия» по коронавирусу SARS-CoV-2 в России // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 2. С. 50–56. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-2-50-56
Статья поступила в редакцию 02.04.2020. **Принята в печать** 17.04.2020.

Ключевые слова:

адъюванты, вакцина против гриппа, врожденный и адаптивный иммунитет, SARS-CoV-2

The hypothesis of epidemic welfare for SARS-CoV-2 in Russia

Kostinov M.P. I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

Coronavirus infection is a thunderbolt for the whole world with a high morbidity and mortality rate among certain age groups. The proportion of cases in Russia is much less in comparison with other countries. The reason for the low susceptibility to SARS-CoV-2 remains a mystery and will be the subject of subsequent discussions. In the article the materials of the studies carried out at the I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, concerning the study of adjuvant influenza vaccines are presented. Based on the results of assessment of the molecular and cellular mechanisms induced by various influenza vaccines, an immunological hypothesis is put forward for the influence of nonspecific antiviral effect of mass vaccination using national immunoadjuvant vaccines on the decrease of susceptibility of the Russian population to coronavirus infection SARS-CoV-2.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

For citation: Kostinov M.P. The hypothesis of epidemic welfare for SARS-CoV-2 in Russia. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2020; 9 (2): 50–6. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-2-50-56 (in Russian)

Received 02.04.2020. **Accepted** 17.04.2020.

Keywords:

adjuvants, influenza vaccine, innate and adaptive immunity, SARS-CoV-2

Вакцинация продолжает играть ведущую роль в профилактике известных смертельных болезней, распространенных по всему миру [1]. Развитие новой пандемии, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, убедительно показывает, что оптимальным решением в борьбе с этой болезнью может быть только вакцинация. Однако вакцина пока еще не разработана для практического применения против конкретного возбудителя. В связи с этим в настоящее время серьезной проблемой остается создание вакцин, особенно при непредвиденных, непрогнозируемых вспышках инфекционных заболеваний, приобретающих в короткие сроки эпидемический или пандемический характер. Пандемия гриппа 2009–2010 гг. продемонстрировала необходимость усовершенствования технологий по разработке вакцин с добавлением адъювантов в состав препаратов, которые после введения способны быстро и эффективно формировать протективный иммунитет с высоким профилем безопасности [2, 3].

Адъюванты, изменившие взгляд на вакцинацию, используют уже более 90 лет, а вопрос их применения в составе вакцин как никогда актуален, поскольку они являются неспецифическими иммуностимуляторами неорганической и органической природы, повышающими специфический иммунный ответ на антигены. Одними из первых (в 1925 г.) адъювантов были вещества (крахмал, тапиока и др.), которые использовал французский ветеринар Гастон Рамон при иммунизации лошадей столбнячным и дифтерийным анатоксинами. Применение адъювантов способствовало повышению защитных свойств антисыворотки. Таким образом, была впервые обнаружена возможность повышения уровня анитоксических антител путем добавления различных веществ, и появилась сама концепция адъювантной поддержки вакцинации [3, 4].

В 1926 г. британский иммунолог Александр Гленни совместно с лондонскими коллегами обнаружил иммуностимулирующее действие солей алюминия, которые с 1932 г. по настоящее время успешно используют в составе вакцин для иммунизации людей. Действие адъювантов на основе солей алюминия эффективно повышает иммуногенность вакцинного препарата. В связи с этим возрастает активность вакцин в отношении внеклеточных патогенов [3, 4]. В последующем в 1950 г. А. Джонсон с коллегами обнаружил, что липополисахариды грамотрицательных бактерий или родственные соединения, такие как липид А, также обладают иммуностимулирующим эффектом [5].

В настоящее время доказано два направления действия адъювантов: изменение свойства антигена и стимуляция функций иммунной системы организма [6]. Адъюванты способны стимулировать гуморальный, или клеточный, либо одновременно оба звена иммунитета с изменением динамики развития иммунного ответа, ускорением синтеза, повышением уровня и длительности сохранения поствакцинальных антител. При разработке современных адъювантов принимают во внимание возможность достижения следующих целей: повышение интенсивности рекрутирования врожденных клеток в месте инъекции; увеличение поглощения антигена антиген-презентирующей клеткой (АРС)

с последующим усилением и модуляцией адаптивного иммунного ответа; увеличение числа активированных АРС, мигрирующих в регионарный лимфатический узел; расширение «репертуара» и повышение количества цитокинов; большее разнообразие и количество CD4⁺, CD8⁺ и В-клеток (продуцентов высокоаффинных антител).

Признание роли врожденного иммунного ответа в регуляции индукции адаптивного ответа привело к переоценке роли адъювантов и позволило использовать их при конструировании вакцин с большим преимуществом.

Цель исследования – анализ возможной взаимосвязи массовой вакцинации современными адъювантными вакцинами против гриппа с низкой заболеваемостью коронавирусной инфекцией в России.

Механизмы действия современных адъювантов

Известно, что применение адъювантных препаратов имеет потенциал по предотвращению распространения инфекционных заболеваний на мировом уровне, когда успешный исход вакцинации на основании традиционных подходов невозможен [3]. Ярким примером эффективности иммунизации с применением адъювантных вакцин является вакцинация против гриппа. На фоне неблагоприятной эпидемической ситуации по гриппу в 2009 г. были созданы и внедрены в практику здравоохранения эффективные адъювантные вакцины на основе пандемического штамма возбудителя, такие как Fluad (адъювант – сквален) и Arepanrix™H1N1 (адъювант AS03 – сквален + α-токоферола ацетат), которые обладают высокой иммуногенностью.

В Российской Федерации были разработаны 2 иммуноадъювантные субъединичные противогриппозные вакцины – моновалентная (пандемическая) и трехвалентная, которые также показали высокую иммунологическую эффективность при отсутствии развития нежелательных явлений в поствакцинальном периоде. Несмотря на то что вакцины соответствовали критериям качества вакцин по иммуногенности и безопасности, их действие на молекулярно-клеточные механизмы эффекторов врожденного и адаптивного иммунитета остается неизученным [7].

Характеристика отечественной полимер-субъединичной (иммуноадъювантной) вакцины против гриппа

Конструирование вакцины основано на особой технологии комплексования высокоочищенных протективных антигенов вируса гриппа с полимерным водорастворимым высокомолекулярным иммуноадъювантом – азоксимера бромидом (АБ). Это позволяет снизить содержание в вакцине гемагглютинина (ГА) каждого штамма в 3 раза (до 5 мкг) по сравнению с субъединичным безадъювантным аналогом. По своим свойствам АБ кардинально отличается от всех адъювантов, разработкам которых в последние десятилетия посвящены работы многих научных коллективов.

АБ – высокомолекулярное производное гетероцепных полиаминов, синтезировано и запатентовано в России, Евросоюзе и США. Структура определена, стабильна

и хорошо воспроизводима при производстве от серии к серии. Согласно химической структуре, АБ представляет собой сополимер N-окси-1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксиметил)-1,4-этиленпиперазина бромидом с молекулярной массой около 80 кДа (МНН). Это высокомолекулярное соединение – аналог широко распространенных в природе физиологически активных N-оксидных соединений, обладающих выраженными физиологическими и фармакологическими свойствами, в том числе иммунотропным потенциалом.

АБ – водорастворимое нетоксичное биогенное соединение, биодegradация и выведение которого происходит в организме естественными метаболическими путями. Благодаря особенностям структурной организации АБ является безопасным веществом в отношении возможности развития немедленных и отсроченных во времени побочных эффектов, что подтверждено многолетним опытом его применения в качестве самостоятельного препарата – иммуномодулятора и детоксиканта.

Клиническое применение АБ началось в 1996 г. В качестве иммуномодулятора и детоксиканта в дозе 6 мг он был одобрен к применению в таких областях клинической практики, как иммунология, аллергология, онкология, хирургия, пульмонология и гинекология. Он разрешен к применению у детей и взрослых в форме инъекций, внутривенных инфузий, суппозиторий и таблеток. Препарат зарегистрирован в России, странах СНГ, Словакии и на Кубе.

АБ обладает выраженной иммуномодулирующей активностью и прежде всего действует на факторы естественной резистентности: клетки моноцитарно-макрофагальной системы, нейтрофилы и NK-клетки, вызывая повышение их функциональной активности при исходно сниженных показателях. По данным проточной цитометрии ПО взаимодействует с тремя подклассами лимфоцитов: преимущественно с моноцитами и нейтрофилами и в меньшей степени с лимфоцитами, увеличивая содержание внутриклеточной перекиси. Внутриклеточная перекись, будучи вторичным мессенджером, активирует транскрипционный фактор NF-κB, который участвует в регуляции синтеза клетками цитокинов. Происходит усиление продукции интерлейкина 1b (ИЛ-1b), ИЛ-6, фактора некроза опухоли α (ФНОα). Следствием активации клеток моноцитарно-макрофагального ряда и естественных киллеров является усиление функциональной активности как клеточного, так и гуморального иммунитета. В конечном итоге под действием АБ в движение приходит вся иммунная система организма, что соответствует естественному ходу активации иммунитета, наблюдаемому при развитии любого иммунного ответа.

В настоящее время семейство вакцин Гриппол® одобрены и особенно рекомендованы для вакцинации контингентов, которые ранее считались подлежащими отводу от вакцинации: людям с аллергопатологией, больным, страдающим хроническими соматическими заболеваниями, больным с вторичными иммунодефицитами различной этиологии, а также детям с 6 мес и беременным. Эти рекомендации основаны на результатах клинических исследований и многолетнем опыте применения.

Как происходит активация молекулярно-клеточных механизмов врожденного и адаптивного иммунитета при применении адъювантной вакцины против гриппа

Результаты исследований, проведенных в ФГНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, показали, что все вакцины, как субъединичные, так и сплит-, и адъювантные, способны активировать дендритные клетки, которые играют ведущую роль в формировании гуморального и клеточного иммунитета. Единственное различие состоит в том, что субъединичные и сплит-вакцины активируют эти клетки в течение 7 сут после вакцинации, а адъювантные увеличивают численность дендритных клеток (ДК) даже спустя 1 мес. При этом кратность нарастания количества ДК при введении адъювантной вакцины почти вдвое выше, чем в случае применения неадъювантной вакцины [8]. При этом выявлено, что при сочетании антигена и адъюванта в полимер-субъединичной вакцине против гриппа кратность нарастания количества ДК почти вдвое выше, чем в случае применения неадъювантной вакцины, и сохраняется даже спустя 1 мес [8, 9].

Адъювант увеличивает скорость, с которой ДК мигрируют в лимфатические узлы. Он также ускоряет созревание ДК. Известно, что только при наличии и активации ДК можно получить эффект от вакцинации – сформировать гуморальный и клеточный иммунный ответ. При этом ДК необходимы не только для формирования эффективного иммунного ответа на антигены, включенные в вакцины, но и на антигены любых возбудителей, так как высокий уровень ДК – один из факторов снижения инфекционной заболеваемости в целом [10–14].

В экспериментах на животных и в ходе клинических исследований было доказано, что введение препарата, содержащего 5 мкг протективного антигена вируса гриппа в присутствии адъюванта, вызывает такую же активацию клеточного и гуморального иммунитета, как и введение 15 мкг антигена без адъюванта [8]. Установлено, что независимо от того, какие вакцины против гриппа применяют: субъединичные, сплит- или адъювантные, – все они активируют как врожденный, так и адаптивный иммунитет [11–13]. Адъювантная вакцина с АБ создает лучший профиль цитокинового окружения по сравнению с субъединичными и сплит-вакцинами. В поствакцинальном периоде она приводит к значительному повышению концентраций ИЛ-12 [необходим при формировании клеточного иммунитета, эффекторами которого являются CD4⁺ (Th1), несущие рецептор к вирусному антигену], интерферона-γ (ИФН-γ; он необходим для активации NK, гранулоцитов) и ИЛ-1β [противовоспалительный цитокин – один из мощных активаторов дендритных клеток, участвует в повышении CD40L – опосредованной активации ДК с увеличением их способности управлять секрецией ИФН-γ Т-клетками и продуцировать ИЛ-12]. Следовательно, в поствакцинальном периоде у привитых увеличивается содержание ИЛ-12 и ИФН-γ, которые повышают активность NK, нейтрофилов, макрофагов, усиливая при этом неспецифические факторы защиты. Это приводит к снижению уровня заболеваемости гриппом, а у заболевших – к уменьшению тяжести течения болезни и риска развития осложнений острых респираторных инфекций (ОРИ).

Адьювантная вакцина имеет очевидные преимущества, причем в отношении не только профилактики гриппа, но и других гриппоподобных заболеваний. Показано, что все вакцины повышают экспрессию рецепторов врожденного иммунитета TLR2⁺ и TLR4⁺. Высокая экспрессия рецепторов врожденного иммунитета TLR2⁺ и TLR4⁺ позволяет распознавать бактериальную инфекцию на более ранних стадиях, в связи с чем инициация иммунного ответа возможна в более ранние сроки. Это означает, что у вакцинированных адьювантными вакцинами против гриппа наблюдают снижение риска развития бактериальных инфекций и их осложнений [10, 14].

Исследования показали, что у людей, привитых адьювантной вакциной против гриппа, частота респираторных инфекций (без проведения этиологической расшифровки) составляет примерно 9%, у привитых субъединичной вакциной – 14%, сплит-вакциной – 11% [15].

Специфический иммунитет к штаммам вируса гриппа после введения адьювантной вакцины формируется быстро, в короткие сроки, поскольку она превосходит сплит- и субъединичные вакцины по уровню усиления пролиферативного ответа В-клеток. Высокий уровень пролиферации В-клеток влечет за собой появление большего количества плазматических клеток, способных к продукции антител.

Возможно, именно это позволяет получить необходимый иммунный ответ на вакцинацию против гриппа в группах риска, в том числе у пожилых и иммунокомпрометированных людей. При сравнении уровня антител после введения 3 видов противогриппозных вакцин (субъединичной, сплит- и адьювантной) было показано, что даже через 12 мес после прививки адьювантной вакциной уровень антител к антигенам 2 штаммов гриппа был выше [16, 17]. Более того, при введении адьювантной вакцины против гриппа индуцируется более выраженное формирование иммунологической памяти [18–20]. Для оценки эффективности формирования иммунологической памяти к антигенам вируса гриппа, входящим в состав разных вакцин, у вакцинированных использовали CD45RO-тест. Было показано, что повторная вакцинация адьювантной вакциной обладает значимо более высоким потенциалом к формированию клеток памяти по сравнению с субъединичной и сплит-вакцинами. Известно, что Т- и В-клетки памяти обеспечивают длительный иммунитет. Благодаря формированию клеток памяти возможно длительное сохранение гуморального иммунного ответа на антигены штаммов вируса гриппа, входившие в вакцины предыдущих сезонов.

Взаимосвязь вакцинации против гриппа и неспецифического противовирусного иммунитета

У людей, вакцинированных против гриппа с использованием адьювантной вакцины, активируется противовирусный иммунитет [21]. Введение вакцины является причиной значимого повышения уровня экспрессии рецепторов врожденного иммунитета TLR8 и TLR9. Установлено, что TLR8 распознает одноцепочечные РНК вирусов и является специфическим рецептором для распознавания вируса гриппа, а TLR9 ответствен за распознавание ДНК-содержащих вирусов [22, 23]. Адьювантная вакцина по стимуляции экспрессии

эндосомальных рецепторов врожденного иммунитета TLR8 превосходит субъединичные и сплит-вакцины, а по TLR9 – субъединичную и показывает равную эффективность со сплит-вакциной. Следовательно, высокая экспрессия рецепторов врожденного иммунитета TLR8 и TLR9 позволяет распознавать не только возбудитель гриппа, но и возбудителей других вирусных инфекций на более ранних стадиях инфекционного процесса с последующей активацией клеточных механизмов иммунного ответа. Следует отметить, что коронавирус относится к одноцепочечным РНК-содержащим вирусам.

Кроме того, адьювантная вакцина превосходит другие вакцины по увеличению числа активных NK, TNK-клеток, CD8⁺CTL. Активность NK-клеток неспецифична, что объясняет снижение заболеваемости ОРВИ и гриппом в целом у привитых адьювантной вакциной против гриппа [20]. Цитотоксические Т-лимфоциты (CTL), как и NK, TNK – основные составляющие клеточного противовирусного иммунного ответа. CTL связываются не только с переменными поверхностными эпитопами антигенов гемагглютинаина (HA) и нейраминидазы (NA), но и с консервативными, что позволяет им сохранять активность в отношении клеток, зараженных штаммом вируса, не идентичного, но близкородственного вакцинному (перекрестный иммунитет), и отражается на снижении риска развития заболевания тяжелого течения у инфицированных пациентов.

Опыт применения отечественной адьювантной вакцины свидетельствует о ее безопасности и иммунологической эффективности у различных групп иммунокомпрометированных пациентов, в том числе и беременных, у которых было подтверждено физиологическое течение беременности, нормальное развитие плода, отсутствие последующего влияния на состояние здоровья новорожденных и их нервно-психическое развитие [24–41].

К профилю безопасности адьювантов сегодня предъявляются особенно высокие требования, поскольку неспецифическое повышение уровня гуморального и клеточного иммунного ответа несет риск развития аутоиммунных заболеваний и аллергии. Большое количество исследований доказывает отсутствие такого рода влияния и провокации аутоиммунных заболеваний при применении адьювантных вакцин [42, 43]. Проведенные исследования показывают, что только вакцина с адьювантом значимо повышает активность регуляторных Т-клеток, обозначаемых как Т-рег (CD4/CD25/Foxp3⁺), которые тормозят развитие антител и клеточно-зависимой аллергической реакции (т.е. препятствуют активации эозинофилов и тормозят активацию плазматических клеток, синтезирующих IgE), в результате этого частота возникновения аллергических реакций при применении адьювантной вакцины против гриппа меньше, чем у других противогриппозных вакцин.

Способность адьювантной вакцины против гриппа снижать восприимчивость к коронавирусной инфекции у привитых людей

Как было показано выше, вакцины на основе АБ демонстрируют свою эффективность и безопасность, начиная с 1996 г. Их применение в рамках Национального календаря профилактических прививок позволяет проводить эффек-

тивную профилактику гриппа среди населения России и целого ряда других стран. Адьювант, входящий в состав вакцины, способен активировать неспецифический иммунный ответ у пациентов с различными соматическими заболеваниями, у которых имеются транзиторные дефекты в различных звеньях иммунной системы. Известно, что назначение АБ в лечебных дозах в комплексе с антибактериальными, противовирусными, противогрибковыми и иными препаратами, входящими в базисную терапию пациента, может непосредственно влиять на течение болезней, вызванных широким спектром иных патогенов человека и животных.

С момента включения вакцинации против гриппа в Национальный календарь профилактических прививок (2006) по настоящее время охват вакцинацией населения ежегодно увеличивается (2014 г. – 29,60%; 2015 г. – 31,30%; 2016 г. – 38,20%; 2017 г. – 46,60%; 2018 г. – 49%; 2019 г. – 50,5%). Для вакцинации в основном используют отечественные адьювантные вакцины – Гриппол®, Совигрипп® и Гриппол® плюс. Следует подчеркнуть, что за рубежом адьювантные вакцины не нашли широкого применения или вообще не используются. Поскольку адьювантная вакцина способна стимулировать экспрессию эндосомальных рецепторов врожденного

иммунитета TLR8, которые распознают одноцепочечные РНК вирусов и являются специфическими рецепторами для распознавания вируса как гриппа, так и коронавируса, не исключена роль неспецифической антивирусной защиты противогриппозной вакцины в борьбе с коронавирусной инфекцией. Активизация NK, TNK-клеток, CD8⁺ CTL в поствакцинальном периоде способствовала у привитых ускорению созревания, повышению скорости миграции дендритных клеток, которые обеспечивают более быструю скорость формирования как гуморального, так и клеточного иммунного ответа.

Следовательно, отвечая на главный вопрос, смогла ли массовая вакцинация против гриппа с использованием иммуоадьювантных субъединичных противогриппозных вакцин повлиять на восприимчивость населения к коронавирусу, можно утверждать, что вакцинация современными адьювантными вакцинами сопровождается не только формированием специфических антител к штаммам вируса гриппа, но и ранней активацией клеточных механизмов противовирусного иммунного ответа, приводящего к снижению заболеваемости гриппом и ОРВИ, и, по всей видимости, коронавирусной инфекцией.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Костинов Михаил Петрович (Mikhail P. Kostinov) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, профессор кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

E-mail: monolit.96@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-1382-9403>

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO. Ten threats to global health in 2019. URL: <https://www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019>
2. Heegaard P.M.H., Fang Y., Jungersen G. Novel adjuvants and immunomodulators for veterinary vaccines // *Methods Mol. Biol.* 2016. Vol. 1349. P. 63–82. DOI: 10.1007/978-1-4939-3008-1_5.
3. Pasquale A.D., Preiss S., Silva F.T.D., Garçon N. Vaccine adjuvants: from 1920 to 2015 and beyond // *Vaccines*. 2015. Vol. 3, N 2. P. 320–343. DOI: 10.3390/vaccines3020320.
4. Чеботарева Т.А., Мазанкова Л.Н., Выжлова Е.Н., Каряева С.К. Форсифицированная вакцинация: исторический опыт и перспективы // *Детские инфекции*. 2011. Т. 10, № 2. С. 4–7.
5. Семакова А.П., Микшис Н.И. Адьювантные технологии в создании современных вакцин. // *Проблемы особо опасных инфекций*. 2016. № 2. С. 28–35.
6. Медуницын Н.В. Вакцинология. 3-е изд. перераб и доп. Москва : Триада-Х, 2010. 507 с.
7. Indicator (8 ноября 2019). Ученые объяснили, как дополнительный компонент может увеличивать эффект вакцины втрое. URL: <https://indicator.ru/medicine/dopkomponent-uvlechivat-effekt-vakciny-08-11-2019.htm>
8. Хромова Е.А., Ахматова Э.А., Сходова С.А. и др. Влияние противогриппозных вакцин на субпопуляции дендритных клеток крови // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2016. № 5. С. 23–28.
9. Талаев В.Ю., Матвейчев А.В., Заиченко И.Е. и др. Вакцинный адьювант «Полиоксидоний®» усиливает иммунный ответ на низкую дозу антигена гриппа // *Научное обеспечение противозидемической защиты населения: актуальные проблемы и решения : сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора*. Нижний Новгород, 2019. С. 363–365.
10. Хромова Е.А., Семочкин И.А., Ахматова Э.А. и др. Вакцины против гриппа: влияние на TLRs // *Российский иммунологический журнал*. 2016. Т. 10, № 2 (1). Тематический выпуск «Калининградский научный форум». С. 505–507.
11. Хромова Е.Е., Семочкин И.А., Ахматова Э.А. и др. Сравнительная активность вакцин против гриппа: влияние на субпопуляционную структуру лимфоцитов // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2016. № 6. С. 61–65.
12. Соколова Т.М., Шувалов А.Н., Полосков В.В. и др. Вакцины «Гриппол» и «Инфлювак» – индукторы генов факторов врожденного и адаптивного иммунитета в клетках крови человека // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*, 2014. № 5. С. 37–43.
13. Соколова Т.М., Шувалов А.Н., Полосков В.В. и др. Стимуляция экспрессии генов сигнальных рецепторов и индукция синтеза цитокинов в клетках крови человека при действии препарата «Рибонуклеат натрия» и его комбинаций с гриппозными вакцинами *in vitro* // *Молекулярная медицина*. 2015. № 1. С. 12–17.
14. Хромова Е.А., Сходова С.А., Столпникова В.Н. и др. Активация Толл-подобных рецепторов вакцинами против гриппа (*in vitro*) // *Медицинская иммунология*. 2017. Т. 19. Специальный выпуск. Материалы XVI Всероссийского научного форума с международным участием имени академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» 5–8 июня 2017 г. С. 71–72.
15. Харит С.М., Лиознов Д.А., Рулева А.А. и др. Сравнительная оценка реактогенности и иммуногенности коммерческих гриппозных

инактивированных вакцин: полимер-субъединичной Гриппол плюс, субъединичной Инфлювак, сплит-акцины Ваксигрип // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017. Т. 16, № 2 (93). С. 24–30.

16. Костинов М. П., Черданцев А. П., Шмитко А. Д. и др. Уровень антител к вирусу гриппа у беременных, вакцинированных субъединичной вакциной. // Журнал инфектологии. 2017. Т. 4, № 9. С. 69–75. DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-4-69-75.

17. Kostinov M.P., Cherdantsev A.P., Shmitko A.D. et al. Duration of preservation of antibodies to the flu virus in the mother-child pairs during the vaccination of women depending on the trimester of pregnancy // Int. J. Biomed. 2015. Vol. 5, N 4. P. 179–183.

18. Хромова Е.А., Семочкин И.А., Ахматова Э.А. и др. Изменение иммунофенотипа лимфоцитов под влиянием иммуноадьювантных и безадьювантных вакцин против гриппа // Российский иммунологический журнал. 2016. Т. 10, № 2 (1). Тематический выпуск «Калининградский научный форум». С. 503–504.

19. Kostinov M.P., Cherdantsev A.P., Pakhomov D.V. Anti-influenza antibody level in mother-infant pairs depending on trimester of vaccination of pregnant women using immunoadjuvant vaccine // J. Vaccines Vaccin. 2015. Vol. 6. N 5. URL: <http://dx.doi.org/2157-7560.1000297>

20. Kostinov M.P., Akhmatova N.K., Khromova E.A. et al. The impact of adjuvanted and non-adjuvanted influenza vaccines on the innate and adaptive immunity effectors // InTech Open Book Series. Infectious Diseases. Vol. 1. Influenza. Therapeutics and Challenges / ed. S.K. Saxena. 2018. Ch. 5. P. 83–109. URL: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.71939>

21. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья : практическое руководство для врачей. 4-е изд. / под ред. М.П. Костинова. Москва : Медицина для всех, 2013. 432 с.

22. Hu T., Suter S.R., Mumbleau M.M., Beal P.A. TLR8 activation and inhibition by guanosine analogs in RNA: Importance of functional groups and chain length // Bioorg. Med. Chem. 2018. Vol. 26, N 1. P. 77–83.

23. Tanti H., Ohto U., Shibata T. et al. Structural reorganization of the toll-like receptor 8 dimer induced by agonistic ligands // Science. 2013. Vol. 339, N 6126. P. 1426–1429.

24. Черданцев А.П., Кусельман А.И., Синицина М.Н. и др. Изучение клинической безопасности вакцинации против гриппа у беременных // Медицинский альманах, 2011. № 4. С. 120–122.

25. Костинов М.П., Черданцев А.П., Сависько А.А. и др. Истинные и ложные реакции на введение вакцины против гриппа у беременных // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2011. Т. 6, № 10. С. 44–48.

26. Черданцев А.П., Костинов М.П., Кусельман А.И. Вакцинопрофилактика гриппа у беременных : руководство для врачей. Москва : МДВ, 2014. 112 с.

27. Черданцев А.П., Костинов М.П., Кусельман А.И. Вакцинация беременных против гриппа и других инфекционных заболеваний : руководство для врачей. 3-е изд., доп. Москва : МДВ, 2018. 143 с.

28. Зверев В.В., Костинов М.П., Черданцев А.П. и др. Вакцинация беременных против гриппа : Федеральные клинические рекомендации. Нижний Новгород, 2015. 42 с.

29. Костинов М.П., Черданцев А.П. Состояние здоровья грудных детей, рожденных от вакцинированных против гриппа беременных // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского, 2016. Т. 95, № 1. С. 67–71.

30. Костинов М.П., Черданцев А.П. Клиническая и иммунологическая безопасность инактивированной иммуноадьювантной субъединичной вакцины против гриппа для беременных // Акушерство и гинекология. 2016. № 2. С. 64–69.

31. Костинов М.П., Черданцев А.П., Шмитко А.Д. и др. Иммуногенность иммуноадьювантной вакцины против гриппа у беременных // Инфекция и иммунитет. 2017. Т. 7, № 2. С. 193–202.

32. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. 1-е изд. / под ред. М.П. Костинова, А.Г. Чучалина. Москва : АТМО, 2016. 128 с.

33. Костинов М.П., Черданцев А.П., Праулова Д.А. и др. Анализ безопасности применения для плода иммуноадьювантных вакцин против гриппа у беременных // Педиатрия. Журнал имени Н.Г. Сперанского. 2017. Т. 96, № 1. С. 91–96.

34. Хромова Е.А., Ахматова Э.А., Костинова А.М. и др. Влияние вакцинации против гриппа на течение беременности, развитие плода и новорожденных // Акушерство и гинекология. 2017. № 7. С. 12–17.

35. Костинов М.П., Черданцев А.П., Шмитко А.Д. и др. Иммунологический эффект иммуноадьювантной вакцины против гриппа у женщин детородного возраста, беременных и новорожденных // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2017. № 3. С. 84–91.

36. Kostinov M.P., Cherdantsev A.P., Shmitko A. D. et al. The efficacy of immunoadjuvant-containing influenza vaccines in pregnancy // Vaccines. Section 3. Chapter 4 / eds Farhat Afrin, Hassan Hemeg, Hani Ozbak. 2017. P. 67–93. URL: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.68890>

37. Черданцев А.П., Костинов М.П., Кусельман А.И. и др. Иммунитет к вирусу гриппа у новорожденных после вакцинации женщин во время беременности субъединичными иммуноадьювантными и безадьювантными препаратами // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2018. Т. 97, № 1. С. 100–105.

38. Kostinov M.P., Cherdantsev A.P., Akhmatova N.K. et al. Immunogenicity and safety of subunit influenza vaccines in pregnant women // ERJ Open Res. 2018. Vol. 4, N 2. Article ID 00060-2017. URL: <http://doi.org/10.1183/231220541.00060-2017>

39. Kostinov M.P., Cherdantsev A.P., Kuselman A.I. et al. Prospective randomized open-label comparative study of immunogenicity after subunit and polymer subunit influenza vaccines administration among mothers and infants // Hum. Vaccines Immunother. 2018. Vol. 14, N 5. URL: <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1507585>

40. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. 2-е изд. доп. / под ред. М.П. Костинова, А.Г. Чучалина. Москва : МДВ, 2018. 304 с.

41. Костинов М.П., Тарасова А.А. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и гриппа при аутоиммунных заболеваниях : руководство для врачей. Москва : МДВ, 2009. 252 с.

42. Тарасова А.А., Колбасина Е.В., Лукушкина Е.Ф. и др. Иммуногенность и безопасность трехвалентной иммуноадьювантной субъединичной противогриппозной вакцины у детей с сахарным диабетом 2-го типа: результаты проспективного сравнительного исследования // Вопросы современной педиатрии. 2016. Т. 15, № 5. С. 489–497.

43. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014–2018 гг. : Государственные доклады. Москва : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2014–2018. URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/predpr/news_predpr.php?ELEMENT_ID=14028&spphrase_id=2070112

44. Костинов М.П., Черданцев А.П., Кусельман А.И. Вакцинопрофилактика гриппа у беременных : руководство для врачей. Москва : МДВ, 2014. 112 с.

45. Костинов М.П., Черданцев А.П., Кусельман А.И. Вакцинация беременных против гриппа и других инфекционных заболеваний : руководство для врачей. 3-е изд., доп. Москва : МДВ, 2018. 143 с.

46. Зверев В.В., Костинов М.П., Черданцев А.П. и др. Вакцинация беременных против гриппа : Федеральные клинические рекомендации. Нижний Новгород, 2015. 42 с.

47. Костинов М.П., Черданцев А.П. Состояние здоровья грудных детей, рожденных от вакцинированных против гриппа беременных // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского, 2016. Т. 95, № 1. С. 67–71.

48. Костинов М.П., Черданцев А.П. Клиническая и иммунологическая безопасность инактивированной иммуноадьювантной субъединичной вакцины против гриппа для беременных // Акушерство и гинекология. 2016. № 2. С. 64–69.

49. Костинов М.П., Черданцев А.П., Шмитко А.Д. и др. Иммуногенность иммуноадьювантной вакцины против гриппа у беременных // Инфекция и иммунитет. 2017. Т. 7, № 2. С. 193–202.

50. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. 1-е изд. / под ред. М.П. Костинова, А.Г. Чучалина. Москва : АТМО, 2016. 128 с.

51. Костинов М.П., Черданцев А.П., Праулова Д.А. и др. Анализ безопасности применения для плода иммуноадьювантных вакцин против гриппа у беременных // Педиатрия. Журнал имени Н.Г. Сперанского. 2017. Т. 96, № 1. С. 91–96.

52. Хромова Е.А., Ахматова Э.А., Костинова А.М. и др. Влияние вакцинации против гриппа на течение беременности, развитие плода и новорожденных // Акушерство и гинекология. 2017. № 7. С. 12–17.

53. Костинов М.П., Черданцев А.П., Шмитко А.Д. и др. Иммунологический эффект иммуноадьювантной вакцины против гриппа у женщин детородного возраста, беременных и новорожденных // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2017. № 3. С. 84–91.

REFERENCES

1. WHO. Ten threats to global health in 2019. URL: <https://www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019>

2. Heegaard P.M.H., Fang Y., Jungersen G. Novel adjuvants and immunomodulators for veterinary vaccines. Methods Mol. Biol. 2016; 1349: 63–82. DOI: 10.1007/978-1-4939-3008-1_5.

3. Pasquale A.D., Preiss S., Silva F.T.D., Garçon N. Vaccine adjuvants: from 1920 to 2015 and beyond. Vaccines. 2015; 3 (2): 320–43. DOI: 10.3390/vaccines3020320.

4. Chebotareva T.A., Mazankova L.N., Vyzhlova E.N., Karyeva S.K. Forcified vaccination: historical experience and perspectives. Detskie infektsii [Children's Infections]. 2011; 10 (2): 4–7. (in Russian) URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16382021> (in Russian)

5. Semakova A.P., Mikshis N.I. Adjuvant technologies in the construction of advanced vaccines. Problemy osobo opasnykh infektsiy [Problems

of Particularly Dangerous Infections]. 2016; (2): 28–35. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26236690> (in Russian)

6. Medunitsyn N.V. Vaccinology. 3rd ed., revised and suppl. Moscow: Triada-X, 2010. 507 p. (in Russian)

7. Indicator. Scientists have explained how an additional component can triple the effect of a vaccine. URL: <https://indicator.ru/medicine/dopkomponent-uvlichivat-effekt-vakciny-08-11-2019.htm> (date of access April 1, 2020) (in Russian)

8. Chromova E.A., Akhmatova E.A., Skhodova S.A., et al. Effect of influenza vaccines on subpopulations of blood dendritic cells. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology]. 2016; (5): 23–8. DOI: 10.36233/0372-9311-2016-5-23-28. (in Russian)

9. Talayev V.Yu., Matveichev A.V., Zaichenko I.E., et al Polyoxidonium® vaccine adjuvant enhances the immune response to low dose of influenza antigens. In: Scientific support of anti-epidemic protection of the population: current problems and solutions. Collection of Scientific Works of the All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation Dedicated to the 100th Anniversary of Blokhin Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Nizhny Novgorod, Rospotrebnadzor. Nizhny Novgorod, 2019: 363–5. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39471103> (in Russian)
10. Khromova E.A., Semochkin A.A., Akhmatova E.A., et al. Influenza vaccines: influence on TLRs expression. *Rossiyskiy immunitologicheskiy zhurnal* [Russian Journal of Immunology]. 2016; 10 (2). Thematic issue «Kaliningrad Scientific Forum»: 505–7. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29132637> (in Russian)
11. Khromova E.A., Semochkin L.A., Akhmatova E.A., et al. Comparative activity of influenza vaccines: effect on lymphocyte subpopulation structure. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology]. 2016; (6): 61–5. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30538506> (in Russian)
12. Sokolova T.M., Shuvalov A.N., Poloskov V.V., et al. Grippol, Vaxigrip and Influvac vaccines - inductors of innate and adaptive immunity factor genes in human blood cells. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology]. 2014; (5): 37–43. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23947249> (in Russian)
13. Sokolova T.M., Shuvalov A.N., Poloskov V.V., et al. Simulation of signaling receptors gene expression and induction of synthesis of cytokines in human blood cells by drug Ribonucleat sodium and its combination with inactivated influenza vaccines. *Molekulyarnaya meditsina* [Molecular Medicine]. 2015; (1): 12–7. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23005990> (in Russian)
14. Khromova E.A., Skhodova S.A., Stolpnikova V.N., et al. Activation of Toll-like receptors with influenza vaccines (in vitro). *Meditsinskaya immunologiya* [Medical Immunology]. 2017; 19. Special issue. Materials of the XVI All-Russian Scientific Forum with international participation named after academician V.I. Ioffe «Days of Immunology in St. Petersburg». St. Petersburg; June 5–8 2017: 71–2. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29758140> (in Russian)
15. Kharit S.M., Lioznov D.A., Ruleva A.A., et al. Comparative assessment of reactogenicity and immunogenicity of commercial influenza inactivated vaccines: polymer-subunit Grippol plus, subunit Influvac, split vaccine Vaxigrip. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika* [Epidemiology and Vaccine Prophylaxis]. 2017; 16 (2): 24–30. DOI: 10.31631/2073-3046-2017-16-2-24-30. (in Russian)
16. Kostinov M.P., Cherdantsev A.P., Shmitko A.D., et al. Level of antibodies to influenza virus in pregnant women vaccinated with subunit vaccine. *Zhurnal infektologii* [Journal of Infectology]. 2017; 4 (9): 69–75. DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-4-69-75. (in Russian)
17. Kostinov M.P., Cherdantsev A.P., Shmitko A.D., et al. Duration of preservation of antibodies to the flu virus in the mother-child pairs during the vaccination of women depending on the trimester of pregnancy. *Int J Biomed.* 2015; 5 (4): 179–83.
18. Khromova E.A., Semochkin L.A., Akhmatova E.A., et al. Change of lymphocyte immunophenotype under the influence of immunoadjuvant and nonadjuvant influenza vaccines. *Rossiyskiy immunitologicheskiy zhurnal* [Russian Journal of Immunology]. 2016; 10 (2). Thematic issue «Kaliningrad Scientific Forum»: 503–4. (in Russian)
19. Kostinov M.P., Cherdantsev A.P., Pakhomov D.V. Anti-influenza antibody level in mother-infant pairs depending on trimester of vaccination of pregnant women using immunoadjuvant vaccine. *J Vaccines Vaccin.* 2015; 6 (5). URL: <http://dx.doi.org/2157-7560.1000297>
20. Kostinov M.P., Akhmatova N.K., Khromova E.A., et al. The impact of adjuvanted and non-adjuvanted influenza vaccines on the innate and adaptive immunity effectors. In: S.K. Saxena (ed.). *InTech Open Book Series. Infectious Diseases. Vol. 1. Influenza. Therapeutics and Challenges.* 2018; (5): 83–109. URL: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.71939>
21. Vaccination of children with impaired health: Practical guide for doctors. 4th ed. Edited by M.P. Kostinov. Moscow: Meditsina dlya vseh, 2013: 432 p. (in Russian)
22. Hu T., Suter S.R., Mumbleau M.M., Beal P.A. TLR8 activation and inhibition by guanosine analogs in RNA: Importance of functional groups and chain length. *Bioorg Med Chem.* 2018; 26 (1): 77–83.
23. Tanti H., Ohto U., Shibata T., et al. Structural reorganization of the toll-like receptor 8 dimer induced by agonistic ligands. *Science.* 2013; 339 (6126): 1426–29.
24. Cherdantsev A.P., Kusel'man A.I., Sinitsina M.N., et al. A study of the clinical safety of pregnant influenza vaccination. *Meditsinskiy al'manakh* [Medical Almanac], 2011; (4): 120–2. (in Russian)
25. Kostinov M.P., Cherdantsev A.P., Savis'ko A.A., et al. True and false reactions in pregnant women to introduction of influenza vaccine. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* [Problems of Gynecology, Obstetrics and Perinatology]. 2011; 6 (10): 44–8. (in Russian)
26. Cherdantsev A.P., Kostinov M.P., Kusel'man A.I. (eds). *Vaccine prevention of influenza in pregnant woman. Guidelines for doctors.* 2nd ed., enlarged. Moscow: MDV, 2014: 112 p.
27. Cherdantsev A.P., Kostinov M.P., Kusel'man A.I. (eds). *Vaccine prevention of influenza and other infectious diseases in pregnant woman. Guidelines for doctors.* 3rd ed., enlarged. Moscow: MDV, 2018: 143 p.
28. Zverev V.V., Kostinov M.P., Cherdantsev A.P., et al. (eds). *Vaccination against influenza in pregnancy. Federal clinical guidelines.* Nizhny Novgorod, 2015: 42 p.
29. Cherdantsev A.P., Kostinov M.P. Health status of infants born from influenza vaccinated pregnant women. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* [Pediatrics. Journal named after G.N. Speranskiy]. 2016; 95 (1): 67–71. (in Russian)
30. Cherdantsev A.P., Kostinov M.P. Clinical and immunological safety of inactivated immunoadjuvant subunit influenza vaccine for pregnant women. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and Gynecology]. 2016; (2): 64–9. (in Russian)
31. Kostinov M.P., Cherdantsev A.P., Shmit'ko A.D., et al. Immunogenicity of immunoadjuvant influenza vaccine in pregnant women. *Infektsiya i immunitet* [Infection and Immunity]. 2017; 7 (2): 193–202. (in Russian)
32. *Guidance for clinical immunology in respiratory medicine.* 1st ed. Edited by M.P. Kostinov, A.G. Chuchalin. Moscow: ATMO; 2016: 128 p.
33. Kostinov M.P., Cherdantsev A.P., Praulova D.A., et al. Analysis of safety for fetus of immunoadjuvant influenza vaccines in pregnant women. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* [Pediatrics. Journal named after G.N. Speranskiy]. 2017; 96 (1): 91–6. (in Russian)
34. Khromova E.A., Akhmatova E.A., Kostinova A.M., et al. Impact of influenza vaccination on pregnancy, fetal and newborn development. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and Gynecology]. 2017; (7): 12–7. (in Russian)
35. Kostinov M.P., Cherdantsev A.P., Shmitko A.D., et al. Immunological effect of immunoadjuvant vaccine against influenza in women of child-bearing age, pregnant women and newborns. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2017; (3): 84–91. (in Russian)
36. Kostinov M.P., Cherdantsev A.P., Shmitko A. D., et al. The efficacy of immunoadjuvant-containing influenza vaccines in pregnancy. In: Farhat Afrin, Hassam Hemeg, Hani Ozbak (eds). *Vaccines.* Section 3. Chapter 4. 2017: 67–93. URL: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.68890>.
37. Cherdantsev A.P., Kostinov M.P., Kusel'man A.I., et al. Immunity to influenza virus in newborns after vaccination of women during pregnancy with subunit immunoadjuvant and non-adjuvant drugs. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* [Pediatrics. Journal named after G.N. Speranskiy]. 2018; 97 (1): 100–5. (in Russian)
38. Kostinov M.P., Cherdantsev A.P., Akhmatova N.K., et al. Immunogenicity and safety of subunit influenza vaccines in pregnant women. *ERJ Open Res.* 2018; 4 (2): 00060-2017. URL: <http://doi.org/10.1183/23120541.00060-2017>
39. Kostinov M.P., Cherdantsev A.P., Kuselman A.I., et al. Prospective randomized open-label comparative study of immunogenicity after subunit and polymeric subunit influenza vaccines administration among mothers and infants. *Hum Vaccines Immunother.* 2018; 14 (5). URL: <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1507585>
40. *Guidance for clinical immunology in respiratory medicine.* 2nd ed., suppl. In: M.P. Kostinov, A.G. Chuchalin. Moscow: MDV, 2018: 304 p. (in Russian)
41. Kostinov M.P., Tarasova A.A. Vaccination of pneumococcal infection and influenza in autoimmune diseases. *Guide for physicians.* Moscow: MDV, 2009: 252 p. (in Russian)
42. Tarasova A.A., Kolbasina E.V., Lukushkina E.F., et al. Immunogenicity and safety of the trivalent immuno-adjuvant subunit influenza vaccine in children with type 2 diabetes mellitus: results of a prospective comparative study. *Voprosy sovremennoy pediatrii* [Problems of Modern Pediatrics]. 2016; 15 (5): 489–97. (in Russian)
43. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population of the Russian Federation in 2014–2018. State reports. Moscow: Federal Service for Supervisionhuman health and well-being, 2014–2018. URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/predpr/news_predpr.php?ELEMENT_ID=14028&sphrase_id=2070112