

Результаты изучения безопасности и иммуногенности отечественной субъединичной адъювантной вакцины Совигрипп у добровольцев 18 – 60 лет

А.Н. Никифорова¹ (a.n.nikiforova@microgen.ru), И.Н. Исакова-Сивак²,
М.К. Ерофеева³, И.В. Фельдблюм⁴, Л.Г. Руденко²

¹ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России, Москва

²ФГБУ «НИИ экспериментальной медицины» Северо-Западного отделения РАМН, Санкт-Петербург

³ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, Санкт-Петербург

⁴ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России

Резюме

Целью данного клинического исследования стала оценка переносимости, реактогенности, безопасности и иммуногенности вакцины Совигрипп у добровольцев 18 – 60 лет. Данные, полученные в ходе исследования, свидетельствуют о хорошей переносимости и высоком профиле безопасности вакцины Совигрипп (как с консервантом, так и без консерванта). Кроме того, она полностью удовлетворяет всем современным критериям по иммуногенности для инактивированных сезонных гриппозных вакцин. Таким образом, результаты клинических исследований позволяют утверждать, что инактивированная гриппозная вакцина Совигрипп по профилю безопасности и иммуногенности не уступает уже существующей на рынке вакцине того же типа (Гриппол).

Ключевые слова: грипп, вакцина Совигрипп, Совидон, переносимость, реактогенность, безопасность, иммуногенность

The Results of Studying the Safety and Immunogenicity of Domestic Subunit Adjuvanted Vaccine Sovigripp in Volunteers from 18 to 60 Years Old

A.N. Nikiforova¹ (a.n.nikiforova@microgen.ru), I.N. Isakova-Sivak², M.K. Erofeeva³, I.V. Fel'dblum⁴, L.G. Rudenko²

¹Federal State Unitary Enterprise Scientific-Production Association «Microgen» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²Federal State Budgetary Institution «Institute of Experimental Medicine» of the North-West Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Saint-Petersburg

³Federal State Budgetary Institution «Research Institute of Influenza» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint-Petersburg

⁴E.A. Wagner Perm State Medical Academy, State Educational Institution of Higher Professional Training of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Abstract

In this clinical trial vaccine Sovigripp tolerability, reactogenicity, safety and immunogenicity in volunteers from 18 to 60 years old were assessed. Data resulting from the study reveal vaccine Sovigripp (with and without preservative) is well-tolerated and safe. Additionally, it is address to all current criteria of immunogenicity for seasonal inactivated influenza vaccine. In summary, the results of clinical trial offer the possibility to take up the position that inactivated influenza vaccine Sovigripp safety and immunogenicity doesn't be inferior to already-existing on the market vaccine the same kind (Grippol).

Key words: influenza, vaccine Sovigripp, Sovidon, tolerability, reactogenicity, safety, immunogenicity

Введение

В структуре инфекционных заболеваний грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции занимают до 90% [1]. Так, в России каждый год регистрируется 27,3 – 47 млн случаев респираторных инфекций. Эти данные, безусловно, неполные, так как содержат только зарегистрированные случаи обращения за медицинской помощью [2].

Актуальность борьбы с гриппом обусловлена его социальной значимостью и комплексом медицинских проблем – высокой частотой осложнений и инвалидизации. Подсчитаны колоссальные экономические потери вследствие затрат на лечение и реабилитацию, а также в связи с нетрудоспособностью и снижением производительности труда, ведущие к потерям прибыли как отдельных организаций, так и государства в целом. В России еже-

годный суммарный экономический ущерб от гриппа оценивается экспертами в сумму, достигающую 40 млрд рублей [3].

Вакцинопрофилактика – наиболее эффективное и экономичное мероприятие, направленное на борьбу с инфекциями, в том числе с гриппом [4].

Для профилактики гриппа применяют живые и инаktivированные вакцины. Основное преимущество живых вакцин – простота технологии производства, неинвазивное введение, индуцирование всех звеньев иммунного ответа (местного, клеточного и гуморального), а также обеспечение его высокой прочности и длительности [5, 6]. К сожалению, живые вакцины имеют ряд ограничений – их применяют начиная с трехлетнего возраста, они не рекомендуются беременным и лицам с иммунодефицитными состояниями. Не имеют таких ограничений субъединичные и сплит-вакцины [4].

В настоящее время основной проблемой при использовании субъединичных вакцин является их недостаточная иммуногенность (например, для лиц старше 65 лет, а также у пандемических вакцин) [7]. В повышении иммуногенности вакцин большую роль играют адъюванты. Следовательно, поиск новых более безопасных и эффективных адъювантов является важнейшим элементом вакцинологии.

Первоначально иммуномодулятор Совидон разрабатывали в качестве лечебного противовирусного средства [8 – 10], позднее – как препарат, обладающий иммуномодулирующими свойствами.

Перспективным казалось введение данного препарата в вакцины в качестве адъюванта – для повышения эффективности, снижения дозы антигена и кратности введения. Адъювантные свойства Совидона в составе сибиреязвенной и чумной вакцин были изучены на животных. Результаты изучения были обнадеживающими: повысилась эффективность вакцин, отмечено его стимулирующее действие на антителогенез и завершенность фагоцитоза [11, 12].

Ранее проведенные доклинические исследования гриппозной вакцины Совигрипп с адъювантом Совидоном показали высокую безопасность разработанной вакцины и ее потенциальную иммуногенность, что позволило рекомендовать препарат к клиническим исследованиям.

Цель данной работы – на основе клинических исследований с участием добровольцев 18 – 60 лет оценить переносимость, реактогенность, безопасность и иммуногенность вакцины Совигрипп.

Материалы и методы

В исследовании использовались вакцины: Совигрипп в двух формах – с консервантом и без него (б/к) – и Гриппол, одинаковые по антигенному составу, но различающиеся адъювантами (соответственно Совидон и Полиоксидоний).

Простое слепое рандомизированное многоцентровое исследование переносимости, реакто-

генности, безопасности и иммуногенности вакцины Совигрипп было проведено в два этапа на базе НИИ гриппа и Пермской государственной медицинской академии им. акад. Е.А. Вагнера. На первом этапе изучали переносимость, реактогенность и безопасность вакцины Совигрипп на ограниченном контингенте добровольцев в возрасте от 18 до 60 лет (90 человек), которые были рандомизированы на три группы: одна – контрольная (плацебо), две другие получали Совигрипп с консервантом (мертиолят) или без него.

На втором этапе исследовали переносимость, реактогенность, безопасность и иммуногенность на расширенном контингенте добровольцев в возрасте 18 – 60 лет (240 человек), которые были рандомизированы на три группы: две получали исследуемые вакцины Совигрипп (с консервантом и б/к), группа сравнения – коммерческую вакцину Гриппол. В исследование включали добровольцев, у которых величина титра специфических антител ко всем трем вакцинным штаммам был не выше 1:20. Два добровольца (один – иммунизированный вакциной Совигрипп б/к и один – вакциной Гриппол) были исключены из исследования вследствие появления интеркуррентной инфекции.

Реактогенность и безопасность гриппозных вакцин оценивали по витальным показателям (артериальное давление, частота сердечных сокращений, температура тела), результатам неврологического осмотра, данным лабораторных анализов (общий анализ мочи, общий анализ крови, биохимический анализ крови, IgE) и нежелательным явлениям (местные и общие реакции). Оценку местных и общих реакций проводили согласно МУ 3.3.2.1758-03 «Методы определения показателей качества иммунобиологических препаратов для профилактики и диагностики гриппа».

Иммуногенность инаktivированных вакцин оценивали методом реакции торможения гемагглютинации (РТГА) по фактору сероконверсии, величине среднего геометрического титров (СГТ), уровням сероконверсии и серопротекции в сыворотках крови привитых в соответствии с критериями CPMP EMEA (2001 г.) и МУ 3.3.2.1758-03 (табл. 1, 2).

Для создания базы данных была использована программа MS Excel. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием параметрических и непараметрических критериев на персональном компьютере с помощью компьютерной программы Statistica 6.0 компании StatSoft. Во всех процедурах статистического анализа нулевые гипотезы (H_0) не отвергались на уровне значимости более 0,05 и отвергались при уровне значимости менее 0,05.

Результаты и обсуждение

При введении добровольцам однократно внутримышечно дозы (0,5 мл) вакцины Совигрипп (с консервантом и без консерванта), или вакци-

Таблица 1.

Критерии иммуногенности гриппозных вакцин (возрастная группа 18 – 60 лет) (СРМР ЕМЕА, СРМР/ EWP/1045/01)

Критерии иммуногенности	Значения
Фактор сероконверсии (повышение среднего геометрического титров антител на 21-й день по сравнению с исходным уровнем), выражен в кратности увеличения	Более 2,5
Уровень сероконверсии (количества добровольцев, у которых титр антител повысился более чем в 4 раза по сравнению с исходным уровнем, и тех, у кого на 21-й день титр не менее 1:40)	Более 40%
Уровень серопротекции (процент лиц, у которых титр антител более 1:40 на 21-й день после вакцинации)	Более 70%

Таблица 2.

Критерии иммуногенности гриппозных вакцин для взрослых, утвержденные Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (МУ 3.3.2.1758-03)

Критерии иммуногенности (взрослые от 18 до 55 лет)	Вакцинный штамм вируса гриппа	
	тип А	тип В
Величина титра антител до вакцинации	≤ 1:20	≤ 1:20
Вакцина должна вызывать прирост гомологичных антител в крови в 4 и более раз после однократного введения вакцины	70% и более	60% и более

ны Гриппол, или эквивалентного объема плацебо (физиологического раствора) через 20 минут отмечались кратковременные реакции (местные и общие) слабой степени выраженности у 14 добровольцев (4,3%): из них 8 человек (7,3%) были привиты вакциной Совигрипп [2:7]; 5 (6,3 %) [1:5] – вакциной Гриппол и один (0,9%) [0:1] – вакциной Совигрипп б/к. В течение двух часов после вакцинации были отмечены кратковременное повышение температуры до субфебрильной у одного добровольца (0,9%), привитого вакциной Совигрипп с консервантом, и у одного добровольца (0,9%), привитого вакциной Совигрипп без консерванта, а также одна местная реакция (боль в месте введения) у одного добровольца (0,9%), привитого бесконсервантной вакциной Совигрипп.

Любая вакцина, вводимая человеку, обладает определенной степенью реактогенности, выражающейся иногда в виде поствакцинальных реакций. Как правило, такие состояния отражают развитие специфического иммунитета. Они кратковременны, проходят самостоятельно и не требуют врачебного вмешательства [13].

Сводные данные по процентному соотношению добровольцев, у которых были отмечены местные и общие реакции в течение семи дней после введения одной из двух форм вакцины Совигрипп и вакцины Гриппол, представлены на рисунках 1 и 2.

При использовании критерия Краскела–Уоллиса гипотеза H_0 об отсутствии различий в частоте местных и общих реакций между группами добровольцев, получавших вакцины Совигрипп, Совигрипп (б/к), Гриппол или плацебо, не была отвергнута ($P > 0,01$), из чего следует, что показатели частоты местных и общих реакций у добровольцев, получавших плацебо и гриппозные вакцины,

не имели статистически значимых различий, что говорит о хорошей переносимости и низкой реактогенности исследуемых вакцин.

Нужно также отметить преобладание местных реакций в структуре всех выявленных нежелательных явлений после введения вакцины Совигрипп, которые в 100% случаев были представлены появлением кратковременного дискомфорта (болезненности) в месте введения. Аналогичная картина наблюдалась и при введении вакцины Гриппол: в 92,3% случаев местные реакции проявились кратковременным дискомфортом (болезненность в месте введения и в 7,7% гиперемия).

При использовании дисперсионного анализа для повторных наблюдений гипотеза H_0 о сходстве средних биохимических и гематологических показателей крови добровольцев всех групп до введения препаратов и спустя 7 и 21 день после введения подтвердилась ($P > 0,05$).

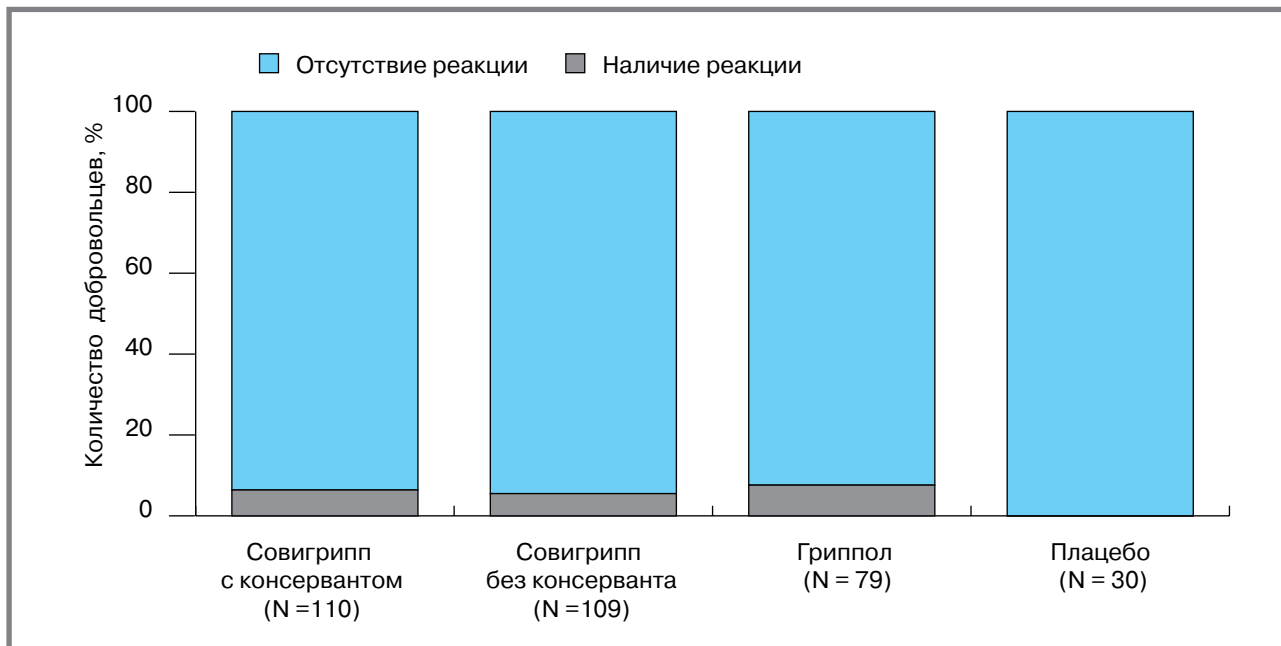
Таким образом, на протяжении всего исследования у добровольцев во всех группах биохимические и гематологические показатели крови претерпевали незначительные изменения, оставаясь в пределах нормальных значений.

Результаты общего анализа мочи у добровольцев, так же как и данные неврологического осмотра, не показали патологических изменений (данные не представлены).

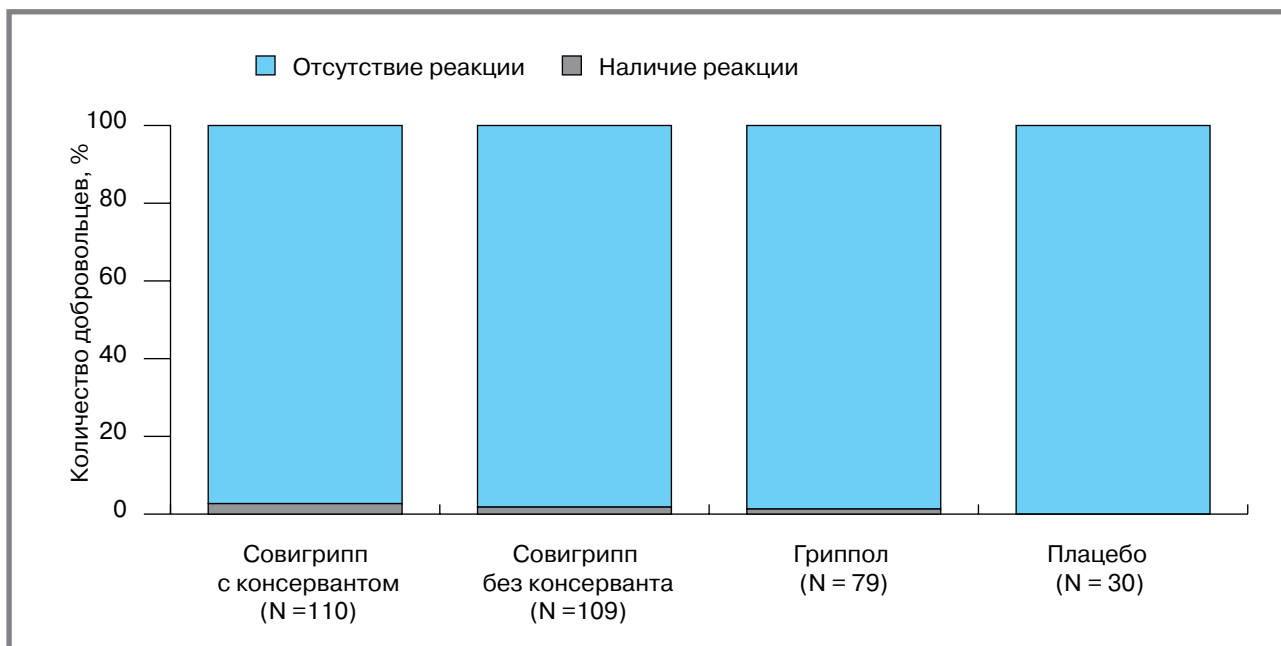
В настоящее время доказана роль IgE в патогенезе тяжелых аллергических реакций, развивающихся по первому типу гиперчувствительности. В основе этого процесса лежит активация T_H2 и продукция цитокинов ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 с последующим синтезом IgE-антигена, имеющих высокое сродство к тучным клеткам и базофилам. Антиген вступает во взаимодействие с фиксированными

Рисунок 1.

Оценка местных нежелательных реакций у добровольцев, получивших исследуемые вакцины или плацебо, которые появились в течение 7 дней после вакцинации

**Рисунок 2.**

Оценка общих нежелательных реакций у добровольцев, получивших исследуемые вакцины или плацебо, которые появились в течение 7 дней после вакцинации



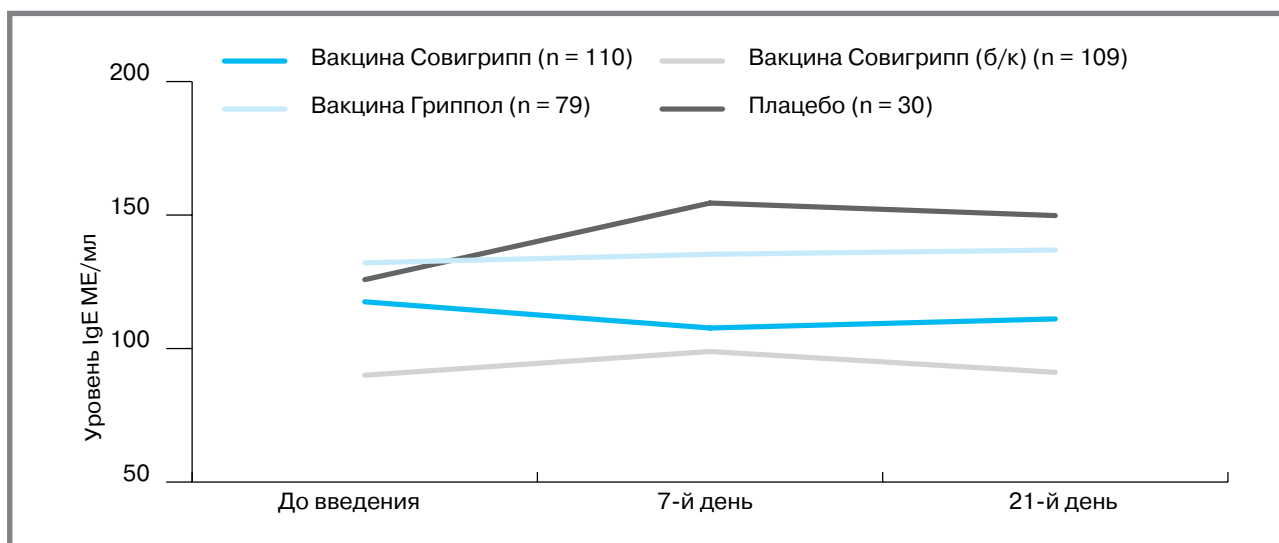
на тучных клетках комплексами IgE-антигена, что приводит к активации клеток и секреции медиаторов аллергических реакций (гистамина, серотонина и др.) [14, 15]. Поэтому определение уровня IgE после введения того или иного вещества важно для прогнозирования и предотвращения тяжелых аллергических реакций.

Ни в одной из групп добровольцев при анализе уровня общего IgE в сыворотке крови не было обнаружено существенных изменений в динамике (до вакцинации и спустя 7 и 21 день) (рис. 3). Лица

с изначально высоким уровнем IgE были зарегистрированы во всех группах добровольцев. В большинстве случаев высокий уровень IgE объяснялся наличием в анамнезе аллергической предрасположенности пищевого генеза (на цитрусовые) или поллиноза.

При использовании дисперсионного анализа для повторных наблюдений гипотеза H_0 об отсутствии различий в уровне IgE у добровольцев до введения препарата и спустя 7 и 21 сутки подтвердилась ($P > 0,05$), из чего следует, что введение

Рисунок 3.
Динамика уровня общего IgE в сыворотке крови добровольцев



препаратов не приводило к повышению уровня IgE и, следовательно, не увеличивало риск развития аллергических реакций у людей в возрасте 18 – 60 лет при отсутствии у них специфической непереносимости отдельных компонентов вакцины (например, куриного белка).

В целом полученные данные свидетельствуют о хорошей переносимости и высоком профиле безопасности вакцины Совигрипп (как с консервантом, так и без него).

Иммуногенную активность вакцин оценивали методом РТГА, исследуя парные сыворотки крови 267 добровольцев, взятые до вакцинации и через 21 день (из них 30 добровольцев получали плацебо и 237 – гриппозные вакцины). Данные по трем добровольцам (один – иммунизированный вакциной Совигрипп б/к, один вакциной Совигрипп с консервантом и один – вакциной Гриппол) не были приняты к статистической обработке вследствие присоединения интеркуррентной инфекции. Также не учитывались результаты добровольцев, принявших участие в I этапе исследования, в котором изучали только переносимость, реактогенность и безопасность вакцины Совигрипп, за исключением добровольцев, получавших плацебо. Результаты по иммуногенности вакцин Совигрипп и Гриппол представлены в таблице 3.

На основе критерия Краскела–Уоллиса гипотеза H_0 о том, что уровни сероконверсии и серопротекции, а также фактор сероконверсии на 21-е сутки после введения вакцины Совигрипп или Гриппол не отличались от контроля, была отвергнута ($P < 0,05$) в отношении всех штаммов. Было показано нарастание титра специфических антител на 21-е сутки после вакцинации. Как видно из таблицы 3, исследуемые формы вакцины Совигрипп способны обеспечить высокие уровни сероконверсии (82,3, 78,5, 74,7 и 82,3, 78,5, 77,2% соответственно) и серопротекции (77,2, 70,9, 77,2 и 70,9, 70,9, 74,7% соответ-

ственно) по всем трем штаммам. При этом вакцина Совигрипп не уступала, а по сероконверсии даже немного превышала данные, полученные по препарату сравнения вакцине Гриппол (79,7, 75,9, 74,7 и 74,7, 65,8, 74,7% соответственно).

Повышение среднего геометрического титров антител на 21-й день по сравнению с исходным уровнем (фактор сероконверсии) в основном было несколько выше у вакцины Совигрипп (9,9, 7,3, 6,7 и 7,8, 7,3, 7,6 соответственно), чем у вакцины Гриппол (9,1, 5,9, 5,9 соответственно).

При использовании критерия Краскела–Уоллиса для показателей уровня сероконверсии, фактора сероконверсии и уровня серопротекции гипотеза H_0 об отсутствии статистически значимых различий этих показателей между группами, получавшими гриппозные вакцины, не была отвергнута ($P > 0,05$). Это говорит о том, что вакцина Совигрипп (как с консервантом, так и без него) не уступает по иммуногенности вакцине Гриппол и может использоваться для эффективной профилактики гриппа у лиц от 18 до 60 лет.

Следует отметить, что, несмотря на статистически незначимые различия, вакцина Совигрипп удовлетворяла всем критериям МУ 3.3.2.1758-03 и СРМР ЕМЕА, в то время как показатели серопротекции препарата сравнения (вакцина Гриппол) в отношении штамма вируса гриппа А(Н3N2) были несколько ниже соответствующего критерия СРМР ЕМЕА, однако полностью удовлетворяли остальным критериям МУ 3.3.2.1758-03 и СРМР ЕМЕА.

Выводы

1. В клинических исследованиях было показано, что при однократном в/м введении одной прививочной дозы (0,5 мл) вакцина Совигрипп хорошо переносится взрослыми в возрасте 18 – 60 лет.
2. Низкая частота местных и общих реакций свидетельствует о хорошей переносимости и слабой

Таблица 3.
Результаты исследования иммуногенности вакцин

Препарат	Штамм вируса гриппа	Уровень серо-конверсии		СГТ		Фактор серо-конверсии	Уровень серопротекции		МУ 3.3.2.1758-03	CPMP EMEA		
		абс.	%	день 0	день 21		абс.	%		1*	2**	3***
Совигрипп с консервантом (n = 79)	А/Калифорния/07/09 (H1N1)v	65	82,3	7,1	70,1	9,9	61	77,2	+	+	+	+
	А/Висконсин/15/09 (H3N2)	62	78,5	7,2	52,5	7,3	56	70,9	+	+	+	+
	В/Брисбен/33/08	59	74,7	9,6	64,2	6,7	61	77,2	+	+	+	+
Совигрипп без консерванта (n = 79)	А/Калифорния/07/09 (H1N1)v	65	82,3	8,0	62,0	7,8	56	70,9	+	+	+	+
	А/Висконсин/15/09 (H3N2)	62	78,5	7,0	51,1	7,3	56	70,9	+	+	+	+
	В/Брисбен/33/08	61	77,2	9,2	69,5	7,6	59	74,7	+	+	+	+
Гриппол (n = 79)	А/Калифорния/07/09 (H1N1)v	63	79,7	7,2	65,4	9,1	59	74,7	+	+	+	+
	А/Висконсин/15/09 (H3N2)	60	75,9	7,2	42,2	5,9	52	65,8	+	+	+	-
	В/Брисбен/33/08	59	74,7	9,5	55,8	5,9	59	74,7	+	+	+	+
Плацебо (n = 30)	А/Калифорния/07/09 (H1N1)v	3	10,0	6,0	8,1	1,4	3	10,0	-	-	-	-
	А/Висконсин/15/09 (H3N2)	5	16,7	6,0	8,3	1,4	1	3,3	-	-	-	-
	В/Брисбен/33/08	3	10,0	8,9	10,9	1,2	1	3,3	-	-	-	-

Примечание: *Уровень сероконверсии > 40%; **фактор сероконверсии > 2,5; ***уровень серопротекции > 70%.

реактогенности вакцины Совигрипп. Данные физикального и неврологического осмотров, а также клинического и биохимического анализов крови и анализа мочи не выявили патологических изменений, что указывает на высокий профиль безопасности препарата.

3. Анализ динамики уровня IgE показал отсутствие алергизирующего действия вакцин с адьювантом Совидон.

Вакцина Совигрипп, вне зависимости от наличия консерванта, показала высокую иммуногенность и соответствовала всем российским и европейским требованиям, предъявляемым к инактивированным гриппозным сезонным вакцинам. При этом она по профилю безопасности и иммуногенности не уступает уже существующей на рынке вакцине того же типа (Гриппол).

Литература

1. Зайцев А.А. Лечение острых респираторных вирусных инфекций. Лечащий врач. 2008; 8: 42 – 45.
2. Петров Р.В. Вакцинация против гриппа: проблемы и успехи. Лечащий врач. 2007; 9: 93 – 96.
3. Кузин В.Б., Ловцова Л.В., Барсук А.Л. Исследование клинической эффективности и переносимости препарата Антигриппин-Максимум при лечении ОРВИ (гриппа). Справочник поликлинического врача. 2010; 1: 3 – 7.
4. Медуницын Н.В. Вакцинология. 2-е изд, перераб. и доп. Москва. Триада-Х; 2004.
5. Доница С.А., Найхин А.Н., Григорьева Е.П., Дешева Ю.А., Баренцева И.Б., Рекстин А.Р. и др. Местный иммунный ответ на живую холодадаптированную реассортантную гриппозную вакцину у детей, взрослых и престарелых лиц. Вопросы вирусологии. 2003; 2: 29 – 31.
6. Petukhova G., Korenkov D., Chirkova T., Donina S., Rudenko L., Naykhin A. B- and T-cell memory elicited by a seasonal live attenuated reassortant influenza vaccine: assessment of local antibody avidity and virus-specific memory T-cells using trogocytosis-based method. Influenza Other Respi. Viruses. 2012; 6 (2): 119 – 126.
7. Киселев О.И., Цибалова Л.М., Покровский В.И. Состояние разработки вакцин против вируса гриппа H5N1 в мире и в России. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2006; 5: 28 – 38.
8. Калистратов В.Г., Кедик С.А., Свергун В.И. Противовирусные и другие биологические свойства сополимера 2-метил-5-винилпиридина и N-винилпирролидона. Медицинская радиология. 1993; 38 (10): 21 – 25.
9. Калистратова В.С., Иванов А.А., Нисимов П.Г. К проблеме профилактики при помощи иммуномодуляторов отдаленных последствий, вызванных внутренним облучением. Радиационная биология. Радиоэкология. 2001; 41 (1): 104 – 112.
10. Клемпарская Н.Н., Шальнова Г.А., Мальцев В.Н. Радиоактивные изотопы и иммунитет. Москва; Атомиздат; 1968.
11. Кедик С.А., Федоров Е.К., Свергун В.И., Гаврилов В.А., Зубаиров М.М. Соплимеры 2-метил-5-винилпиридина и N-винилпирролидона, обладающие иммуностимулирующим действием. Заявитель и патентообладатель фармацевтическая фирма «Ковидон». Патент 2000004 С, Российская Федерация, МПК⁸. C08F226/10, A61K31/79 C08F226/10, C08F226:06.

12. Кедик С.А., Панов А.В., Зайцев М.А., Черта Ю.В. Соплимеры 2-метил-5-винилпиридина и N-винилпирролидона, обладающие свойствами активаторов фагоцитоза. Заявитель и патентообладатель – С.А. Кедик. Патент 2430933 C1, Российская Федерация, МПК C08F226/10 (2006.01), A61K31/79 (2006.01).
13. Медуницын Н.В., Покровский В.И. Основы иммунопрофилактики и иммунотерапии инфекционных болезней: Учебное пособие. Москва. ГЭОТАР-Медиа. 2005.
14. Гущин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. Москва. Фармарус Принт. 1998.
15. Cell P.G.H., Coombs P.R.A. Clinical aspects of immunology. Edinburg: Oxford; 1975.

References

1. Zaitsev A.A. Treatment of acute respiratory viral infections. The attending physician. 2008; 8: 42 – 45 (in Russian).
2. Petrov R.V. Influenza vaccination: challenges and successes. The attending physician. 2007; 9: 93 – 96 (in Russian).
3. Kuzin V.B., Lovtsova L.V., Barsuk A.L. Clinical efficacy and tolerability Antigrippin Maximum for the treatment of SARS (flu). Directory of Outpatient Physician. 2010; 1: 3 – 7 (in Russian).
4. Medunitsyn N.V. Vaccinology. 2nd ed, revised and added. Moscow: Triada-X. 2004 (in Russian).
5. Donina S.A., Naykhin A.N., Grigoriev E.P., Desheva Iu.A., Barantseva I.B., Rekstin A.R., Rudenko L.G. The local immune response to live holodoadaptipovannuyu peassoptantnuyu influenza vaccine in children, adults and the elderly. Problems of Virology. 2003; 2: 29 – 31 (in Russian).
6. Petukhova G., Korenkov D., Chirkova T., Donina S., Rudenko L., Naykhin A. B- and T-cell memory elicited by a seasonal live attenuated reassortant influenza vaccine: assessment of local antibody avidity and virus-specific memory T-cells using trogocytosis-based method. Influenza Other Respi. Viruses. 2012; 6 (2): 119 – 126 (in Russian).
7. Kiselyov O.I., Tsibalova L.M., Pokrovsky V.I. Condition of vaccine of development against a flu H5N1 virus in the world and in Russia. Magazine of microbiology, epidemiology and immunobiology. 2006; 5: 28 – 38 (in Russian).
8. Kalistratov V.G., Kedic S.A., Svergun V.I. Antibeam and other biological properties of copolymer 2-methyl-5-vinilpiridina and N-vinilpirrolidona. Medical radiology. 1993; 38 (10): 21 – 25 (in Russian).
9. Kalistratova V.S., Ivanov A.A., Nisimov P.G. To a prevention problem by means of immunomodulators of the remote consequences caused by internal radiation. Radiation biology. Radio ecology. 2001; 41(1): 104 – 112 (in Russian).
10. Klemparskaya N.N., Shalnova G.A., Maltsev V.N. Radioactive isotopes and immunity. Moscow; Atomizdat; 1968: 207 (in Russian).
11. Kedic S.A., Fedorov E.K., Svergun V.I., Gavrilov V.A., Zubairov M.M. Copolymers 2-methyl-5-vinilpiridina and N-vinilpirrolidona possessing immunostimulating action. Applicant and patent holder pharmaceutical firm «Kovidon». Patent 2000004 C Russian Federation, MPK⁸. C08F226/10, A61K31/79 C08F226/10, C08F226/06 (in Russian).
12. Kedic S.A., Panov A.V., Zaytsev M.A., Cherta Yu.V. Copolymers 2-methyl-5-vinilpiridina and N-vinilpirrolidona possessing properties as phagocytosis activators. Applicant and patent holder S.A. Kedic. The patent 2430933 C1 the Russian Federation, MPK C08F226/10 (2006.01), A61K31/79 (2006.01) (in Russian).
13. Medunitsyn N.V., Pokrovsky V.I. Fundamentals of immunization and immunotherapy in infectious diseases: Study guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2005 (in Russian).
14. Gushchin I.S. Allergic inflammation and its pharmacological control. Moscow: Farmarus Print; 1998 (in Russian).
15. Cell P.G.H., Coombs P.R.A. Clinical aspects of immunology. Edinburg: Oxford. 1975.