

Медуницын Н.В., Миронов А.Н.

**Вакцины. Новые способы  
повышения эффективности и безопасности вакцинации.**

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России

---

Календарь прививок с усреднёнными дозами вакцин и жёсткими схемами вакцинации уравнивает условия иммунизации большинства граждан и рассчитаны на среднего по иммунологической активности человека. Вместе с тем, люди не одинаково реагируют на одну и ту же вакцину. Лица, слабо отвечающие на вакцину, могут хорошо реагировать на другую вакцину. Это свидетельствует о необходимости принятия мер по использованию средств и методов регуляции иммунологической активности человека при вакцинации, что позволит защитить слабо реагирующих лиц от инфекции и избавить высоко активных лиц от нежелательной гипериммунизации. Принципы иммунологической коррекции вакцинации следует распространить в первую очередь на группы риска. Все изменения доз, схем введения вакцин, использование других средств и методов коррекции иммунного ответа должны быть обоснованы фактическими данными, рассмотрены и одобрены в установленном порядке.

---

Ключевые слова: *вакцины, вакцинация, коррекция иммунитета, защитные титры антител, индивидуализация (персонализация) вакцинации.*

Medunitsyn N.V., Mironov A.N.

**Vaccines. New approaches for  
the enhancement of vaccination efficiency and safety**

Scientific Center on Expertise of Medical Application Products, Russian Ministry of public health

---

The timetable of vaccinations with the use of standard vaccine doses and rigid schedule of inoculations standardizes the vaccination conditions for the majority of human population, and it is designed for a person having an average level of immune reactivity. However, people react differently to the same vaccine. Persons having a weak reaction to a vaccine may react strongly to another vaccine. For this reason the development of means and techniques for the regulation of immune reactivity to vaccination is highly desirable. This will ensure the protection of weakly reacting persons against infection and prevent hyperimmunization of strongly reacting persons. The principles of the immune correction of the vaccinated persons have to be applied, first of all, to high risk groups. All the variations of vaccine doses and inoculation schedules, as well as the use of other means and techniques of immune response correction, have to be supported by reliable data, considered and accepted in accordance with the acting rules.

---

Key words: *Vaccines, vaccination, immune correction, defence antibody titers, individualization (personification) of vaccination.*

В России зарегистрированы вакцины 105 наименований, из них 55 наименований вакцин отечественного производства. Десять видов вакцин вошли в национальный календарь прививок. Кандидатами на введение в календарь прививок являются пневмококковая вакцина, вакцина против вируса папилломы человека, вакцины против гемофильной инфекции типа b, ветряной оспы и другие вновь создаваемые вакцины.

Во многих странах, в том числе и в России, вакцинацию детей начинают с первых дней их жизни. Это мера вынужденная, ранний период жизни ребёнка не является оптимальным для вакцинации. После рождения концентрация материнских антител резко падает, иммуноглобулины матери исчезают через 3–6 мес.. Даже в 3-хлетнем возрасте уровень собственных иммуноглобулинов, играющих первостепенную роль в антиинфекционном иммунитете, составляет: IgG – лишь 80 % от уровня взрослых, IgA - 50 %.

Во всех странах и крупных регионах используется дифференцированный подход к вакцинации определенных групп лиц и отдельных контингентов с учётом демографических, природных, климатических, эпидемиологических, социальных и других факторов.

Существуют группы лиц повышенного риска, вакцинация которых имеет свои особенности:

- группы риска, связанные с профессиональными особенностями (медицинские работники, персонал общепита и проч.);
- пожилые и престарелые лица;
- беременные;
- новорожденные;
- выезжающие за рубеж в эндемичные регионы;
- беженцы.

К группам детей особого повышенного риска относятся:

- недоношенные и ослабленные дети;
- дети с иммунодефицитами (врожденные иммунодефициты, ВИЧ-инфекция, лучевая, лекарственная иммуносупрессия и проч.);
- больные острыми и хроническими заболеваниями (частые ОРВИ, болезни сердечнососудистой системы, заболевания крови, эндокринной и нервной систем и проч.).

Для дифференцированной вакцинации применяются:

- одноименные вакцины с разной степенью реактогенности и иммуногенности (живые, инактивированные, расщепленные, субъединичные вакцины);
- вакцины с уменьшенным содержанием анатоксина (АДС-М, АД-М вакцины для плановой возрастной иммунизации) или с уменьшенным количеством бактериальных клеток (БЦЖ-М вакцина для вакцинации недоношенных и ослабленных детей);
- обычные и ускоренные схемы иммунизации против некоторых инфекций, например против гепатита В;
- разные дозы вакцин для взрослых и детей при иммунизации одной и той же вакциной (вакцины против гепатитов А и В, гриппа, клещевого энцефалита и др.).

К сожалению, на этом селективные способы вакцинации заканчиваются. Правила вакцинации людей ограничены рамками требований календаря прививок, различных положений и инструкций, отступление от которых влечет за собой юридическую ответственность в случае возникновения поствакцинальных осложнений. Календарь прививок с усредненными дозами вакцин и жесткими схемами вакцинации уравнивают условия иммунизации большинства граждан и рассчитаны на среднего по иммунологической активности человека [5].

Иммунный ответ у каждого человека индивидуален. Лица, плохо реагирующие на одну вакцину, могут хорошо отвечать на другую вакцину. Это связано с генетическими особенностями прививаемых. Существует тесная связь между чувствительностью человека к

отдельным видам инфекций, интенсивностью возникающего иммунитета и наличием или отсутствием у него определенных антигенов гистосовместимости, которые контролируются генами, расположенными в локусах А, В и С класса I и локусах DR, DQ и DP класса II системы HLA.

Механизмы действия продуктов генов главного комплекса гистосовместимости (ГКГ), присутствие которых увеличивает риск возникновения заболевания, остаются неизвестными. По наиболее распространенной гипотезе мимикрии структура некоторых микробных антигенов имеет сходство со структурой таких продуктов, что позволяет вирусам и бактериям избегать действия защитной реакции со стороны иммунной системы.

Существование другой ассоциации, когда высокий уровень отдельных антигенов ГКГ сочетается с высокой степенью устойчивости к инфекционному агенту, объясняется тем, что эти антигены ГКГ являются продуктами Ig-генов (генов иммунного ответа), от которых зависит сила иммунного ответа на конкретные антигены. Кроме того, ситуация осложняется тем, что специфическая устойчивость человека к разным инфекциям связана с развитием двух видов иммунитета: гуморального и клеточного.

В современной вакцинологии все чаще используются термины «Т- и В- вакцины». В-вакцины обеспечивают формирование гуморального иммунитета, Т-вакцины – клеточного иммунитета. Вакцины значительно отличаются по механизмам своего действия, у них разные антигены, разные цитокины, участвующие в развитии иммунитета, разные клетки-эффекторы и даже клетки-памяти (табл. 1). Наиболее прочная иммунологическая память развивается при клеточном иммунитете. При введении одной и той же вакцины может происходить формирование гуморального и клеточного иммунитета одновременно. Расчленить этот процесс на отдельные реакции, вызванные десятками и даже сотнями антигенных детерминант, очень трудно.

Таблица 1. Т- и В-вакцины.

<b>Характеристика</b>	<b>Т-вакцины</b>	<b>В-вакцины</b>
предназначение	для профилактики инфекций с внутриклеточным паразитированием микроорганизмов	для профилактики инфекций с внеклеточным паразитированием микроорганизмов
антигены	белки	белки, полисахариды
Т-хелперы	Т-хелперы 1 (Th1)	Т-хелперы 2 (Th2)
цитокины	ИФ- $\gamma$ , ИЛ-2, 3, ФНО- $\alpha$	ИЛ-3, 4, 5, 6, 9, 10, 13
эффекторы	Т-клетки-киллеры, Т-эффекторы ГЗТ, макрофаги	В-клетки, плазматические клетки, антитела
клетки памяти	Т-клетки памяти	В-клетки памяти

Механизмы развития гуморального иммунитета более изучены. Для многих инфекций, при которых формируется гуморальный иммунитет, определен защитный титр антител, обеспечивающий устойчивость к заражению у привитых (табл. 2). Термин «защитный титр», естественно, является относительным понятием. Титры ниже защитного могут играть существенную роль в противоинфекционной резистентности, а защитные титры антител не являются абсолютной гарантией защиты.

Таблица 2. Защитные и максимальные титры антител у привитых.

Инфекции	Титры антител после вакцинации		Метод индикации антител
	защитный титр	максимальные титры	
Дифтерия	1 : 40	$\geq 1 : 640$	РПГА
Столбняк	1 : 20	$\geq 1 : 320$	РПГА
Коклюш	1 : 160	$\geq 1 : 2560$	РА
Корь	1 : 10	$\geq 1 : 80$	РНГА
	1 : 4	$\geq 1 : 64$	РТГА
Паротит	1 : 10	$\geq 1 : 80$	РТГА
Гепатит В	0.01 МЕ/мл	$\geq 10$ МЕ/мл	ИФА
Клещевой энцефалит	1 : 20	$\geq 1 : 60$	РТГА
Грипп	1 : 40	$\geq 1 : 1260$	РТГА

Таблица 3. Оценка коллективного иммунитета к управляемым инфекциям.

Инфекции	Методы определения антител	Контингент	Наличие антител	Допустимый % вакцинированных с уровнем антител ниже защитного
Дифтерия, столбняк	РПГА	дети	$< 1 : 20$	$\leq 10 \%$
		взрослые	серонегативные	$\leq 20 \%$
Корь	ИФА	дети	серонегативные	$\leq 7 \%$
Краснуха	ИФА	дети	серонегативные	$\leq 4 \%$
Паротит эпидемический	ИФА	дети, вакцинированные однократно	серонегативные	$\leq 15 \%$
		дети, вакцинированные двукратно	серонегативные	$\leq 10 \%$
Полиомиелит	РН	дети	серонегативные	$\leq 20 \%$ к каждому штамму

Для большинства инфекций, защита против которых обусловлена клеточными факторами (туберкулез, туляремия, бруцеллез и др.), «защитные титры» клеточных реакций после вакцинации не установлены.

Все мероприятия по специфической профилактике управляемых инфекций направлены на создание коллективного иммунитета. Для оценки эффективности таких мероприятий и состояния коллективного иммунитета проводится серологический мониторинг (табл. 3). Результаты такого мониторинга свидетельствуют, что создание так называемого коллективного иммунитета не обеспечивает защиту всем привитым, всегда имеются группа серонегативных лиц [9].

Отсутствие иммунного ответа и слабый иммунный ответ при вакцинации наблюдается у 5–15 % практически здоровых лиц. Слабый иммунный ответ:

- сопровождается низкой концентрацией антител;
- не обеспечивает специфическую защиту от инфекций;
- является благоприятным условием для развития бактерионосительства и вирусоносительства;
- при низком уровне антител имеется теоретическая возможность развития феномена антителозависимого усиления инфекционного процесса.

Слабо реагируют на вакцины дети с признаками иммунологических расстройств. Большой процент лиц, не отвечающих на вакцины, наблюдается среди людей с соматической патологией, например среди больных, находящихся на гемодиализе.

Вторая сторона проблемы – излишняя иммунизация. В связи с постоянной циркуляцией возбудителей некоторых инфекций происходит естественная иммунизация людей без вакцинации. Некоторые из них имеют высокий исходный титр антител и не нуждаются даже в первичной вакцинации. Другие лица дают очень высокие титры антител после первого введения вакцины. В некоторых случаях после повторной инъекции вакцины уровень антител не повышается, а падает вплоть до нулевых значений [8]. Исчезновение антител после повторного введения вакцины наблюдается преимущественно при высоких исходных титрах антител.

После вакцинации количество людей с высоким и очень высоким уровнем антител может достигать 10–15 % от числа привитых. Например, при вакцинации против гепатита В титры антител выше 10 МЕ/мл наблюдаются у 18.9 % людей при защитном титре 0.01 МЕ/мл [14].

Гипериммунизация возникает чаще после повторной вакцинации, которая требуется в соответствии с инструкцией по применению для большинства вакцин календаря прививок. Лица с высоким уровнем предшествующих антител плохо реагируют на ревакцинацию [1, 4]. Например, среди лиц, имеющих перед вакцинацией высокие титры противодифтерийных антител, у 12.9 % людей титры антител не изменяются после введения АДС-М анатоксина, а у 5.6 % лиц титры антител падают ниже исходного уровня [3]. Таким образом, 18.5 % людей не нуждаются в ревакцинации против дифтерии.

Избыточная иммунизация является также неоправданной и нецелесообразной с точки зрения медицинской этики и риска развития нежелательных реакций и осложнений.

Повторное введение вакцины на фоне высоких титров антител:

- подавляет образование новых антител;
- препятствует приживлению живых микроорганизмов, входящих в состав живых вакцин,
- способствует образованию иммунных комплексов;
- усиливает побочное действие вакцин;
- не соответствует требованиям медицинской этики;
- увеличивает экономические затраты.

Проблемы, связанные с различиями в активности людей при вакцинации, могут быть решены с помощью иммунологической индивидуализация [6, 7, 13], коррекции иммунного ответа на вакцины с помощью разных средств и методов с целью:

- защитить слабо реагирующих на вакцину лиц;
- оградить сильно реагирующих лиц от излишней иммунизации;
- создать достаточный иммунитет у всех привитых людей.

В идеале желательно знать потенциальную способность каждого человека развивать иммунитет против возбудителей конкретных инфекций ещё до проведения вакцинации. Существуют методы математического прогнозирования иммунологической эффективности вакцинации (ревакцинации), основанные на иммунологическом мониторинге больших коллективов людей [2]. Однако проблема прогнозирования развития иммунитета на вакцину у отдельных людей практически не разрабатывается.

Существует несколько способов определения показателей, по которым можно было бы косвенно судить об иммунологических потенциях организма [10, 11]. Эти показатели могут быть специфическими, связанными с конкретным антигеном (вакциной), или неспецифическими, характеризующими состояние неспецифических факторов иммунитета.

В составлении прогноза развития иммунитета могут помочь следующие исследования:

- оценка иммунного статуса по содержанию в крови иммуноглобулинов, по количеству иммунокомпетентных клеток и их функциональной активности;
- определение цитокинового статуса;
- типирование клеток по антигенам гистосовместимости классов I и II, определение степени их экспрессии на клетках;
- оценка гуморального иммунитета по уровню антител;
- оценка клеточного иммунитета по реакциям *in vivo* и *in vitro*.
- определение факторов врожденного (неспецифического) иммунитета (фагоцитоз, система комплемента, Toll-подобные рецепторы и проч.).

Следует также учитывать прививочный анамнез, пол, возраст, профессию, наличие патологии и другие неспецифические факторы, которые, естественно, не являются абсолютными критериями для оценки специфической защищенности людей от конкретных инфекций. Данные иммунологических исследований должны быть внесены в медицинские карты всех вакцинируемых. Эти данные могут быть основой для принятия решения о необходимости применения средств коррекции иммунитета.

В настоящее время разработаны методы определения антител ко всем видам инфекций. Коррекция уровня иммунитета по титрам антител у лиц повышенного риска доступна и реальна. Следует использовать стандартные высокочувствительные диагностические тест-системы, прошедшие все стадии регистрации.

Для оценки достаточности напряженности иммунитета могут быть приняты два параметра: нижний уровень антител, который должен быть несколько выше защитного титра, и верхний уровень антител, превышать который с помощью вакцинации нецелесообразно. Например, при гриппе защитный титр антител по реакции торможения гемагглютинации 1:40. Для надежной защиты титр 1:100 достаточен, последующее повышение титров антител не приводит к существенному снижению вероятности развития инфекции в группе вакцинированных людей [28]. В то же время максимальные уровни антител при гриппе могут достигать титров 1:1280 – 1:2560.

Врач, выполняющий вакцинацию, не имеет права менять схемы вакцинации. В соответствие с календарем прививок и инструкций по применению, все группы лиц, за малым исключением, получают одни и те же дозы вакцин по одной и той схеме вакцинации. Такой шаблонный метод не позволяет учитывать иммунологические особенности отдельных лиц.

В табл. 4 представлены существующая схема вакцинации и одна из возможных схем вакцинации с учетом исходного уровня иммунитета у вакцинируемых лиц.

Уже сейчас инструкции по применению некоторых вакцин (вакцины против туляремии, Ку-лихорадки и др.) предписывают вводить реципиентам дополнительные дозы

препаратов при условии, если у них отсутствуют циркулирующие антитела. То же самое рекомендуется делать при существовании риска развития бешенства.

Преимущества индивидуализации вакцинации:

- в более короткий срок формируется коллективный иммунитет;
- сокращается циркуляция возбудителей инфекций;
- уменьшается число случаев бактерионосительства и вирусоносительства;
- уменьшается частота побочных реакций при вакцинации;
- большой контингент населения будет защищен от опасности заражения, а другой контингент будет избавлен от гипериммунизации;
- будут решены многие этические проблемы вакцинопрофилактики.

Таблица 4. Схемы вакцинации \*

Существующая схема 3-кратного введения вакцины	Одна из возможных схем введения вакцины с учётом исходного уровня иммунитета у пациентов
Группа лиц: ○○○○○○○○○○	Группа лиц: ○○○○○○○○○○
Первое введение вакцины без контроля исходного уровня иммунитета у пациентов. Результат: ○○○○●●●●■	Первое введение вакцины только тем, кто не имеет защитных титров антител. Результат: ○○○○●●●●■
Второе введение вакцины тем же лицам (100 % вакцинируемых) Результат: ○○○●●●●■	Второе введение вакцины лицам, не имеющим защитных титров антител (≈ 40 % вакцинируемых) Результат: ○○○●●●●■
Третье введение вакцины тем же лицам (100 % вакцинируемых) Результаты: ○●●●●■ 10–20 % лиц остаются не защищенными от инфекции, а часть лиц с очень высоким уровнем антител подверглась нежелательной гипериммунизации.	Третье введение вакцины лицам, не имеющим защитных титров антител (≈ 30 % вакцинируемых) Результат: ○●●●●■  Дополнительное введение вакцины лицам, не имеющим защитных титров антител (≈ 10–20 % вакцинируемых) Результат: ●●●●●■  Все вакцинированные лица имеют титры антител не ниже защитного уровня. Общее количество инъекций вакцины сократилось на 1/3.

\* Обозначения: ○ – лица с уровнем антител ниже защитного титра; ■ – лица с высокими и очень высокими титрами антител; ● – остальные лица с защитными титрами антител.

Иммунологическую персонализацию вакцинации можно проводить за счет подбора вакцин (среди однонаправленных препаратов), выбора доз, схем введения вакцин, использования адъювантов и других средств иммуномодуляции. Естественно, каждая вакцина имеет свои особенности и для каждой вакцины необходима своя тактика иммунологической коррекции. Вместе с тем можно рекомендовать общие методы и средства коррекции иммунного ответа на различные виды вакцин.

У здоровых лиц с уровнем иммунитета ниже защитного:

- увеличение дозы вакцины;
- использование более иммуногенных однонаправленных вакцин;
- применение дополнительных средств повышения иммунологической эффективности вакцин (адъюванты, цитокины и проч.);
- изменение схемы вакцинации (дополнительная вакцинация и др.).

У здоровых лиц с гиперпродукцией антител:

- уменьшение дозы вакцин,
- сокращение схемы первичной вакцинации,
- отказ от ревакцинации.

У лиц с патологией:

- использование вакцин с уменьшенной антигенной нагрузкой;
- применение вакцин, вводимых щадящими методами;
- изменение схемы вакцинации.

Исследования свидетельствуют, что у большинства лиц со слабым иммунным ответом с помощью дополнительных средств стимуляции можно получить защитные титры антител. Количество рефрактерных людей, вообще не отвечающих на конкретную вакцину, не превышает десятых долей процента, что связано с генетическими особенностями этих лиц.

В медицинской практике пока нет условий для определения уровня антител у всех вакцинируемых, хотя серологический мониторинг широко применяется для оценки коллективного иммунитета, а серологический скрининг – для подбора контингентов людей при испытании новых вакцин.

Затраты на внедрение методов иммунологической коррекции во многом будут компенсированы отменой вакцинации 10–15 % гиперреактивных людей и большой экономией вакцин. Произойдет частичное перераспределение объема вакцин от тех, кому они излишни, тем, кому они необходимы для дополнительной стимуляции иммунитета.

Общие положения по разработке принципов индивидуализации вакцинации:

1. общее количество людей, нуждающихся в коррекции развития иммунитета, составляют около 25 % от числа всех вакцинируемых людей.
2. все изменения доз, схем введения вакцин, использование других средств и методов индивидуализации вакцинации должны быть обоснованы фактическими данными, рассмотрены и одобрены в установленном порядке.
3. распространить принципы индивидуализации прежде всего на группы лиц особого повышенного риска.
4. определить перечень инфекций и групп риска людей, которые нуждается в индивидуализации в первую очередь.
5. составить и издать методические рекомендации для врачей по индивидуализации вакцинации.

Целесообразно также провести дополнительные научные исследования по следующим направлениям обсуждаемой проблемы:

- разработка методов прогнозирования силы иммунного ответа на вакцины;
- установление пределов колебаний титров антител, достаточных для защиты против отдельных инфекций;
- изучение генетических особенностей групп лиц, контрастных по способности отвечать на конкретные виды вакцин;



- определение и оценка клеточных показателей защиты для вакцин, вызывающих клеточный иммунитет;
- разработка способов преодоления иммунологической рефрактерности;
- создание вариантов вакцин для селективной иммунизации низко- и высокореагирующих лиц;
- разработка новых щадящих методов вакцинации;
- разработка специальных диагностических тест-систем для одновременного определения титров антител к антигенам нескольких видов вакцин, например, вакцин календаря прививок.

Индивидуализация вакцинации ни в коей мере не уменьшает важность и необходимость проведения традиционных мероприятий по вакцинопрофилактике населения. Наоборот, она будет способствовать скорейшему достижению конечной цели – надежной защите населения от инфекционных заболеваний.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Ельшина Г.А., Лонская Н.И., Мефед К.М.* и др. Результаты клинических исследований пандемических субъединичных гриппозных вакцин // Биопрепараты. – 2010. – № 4. – С. 31–36.
2. *Иванченко О.И., Лисицина Т.С., Никулина Н.В.* Математическое прогнозирование иммунологической эффективности ревакцинации взрослых анатоксином // В сб.: Иммунологические реакции в диагностике, профилактике и эпидемиологическом надзоре за инфекционными болезнями. – Пермь, 1991. – С. 71–74.
3. *Коза Н.М., Фельдблюм И.В., Маркович Н.И., Паршин А.А.* Иммунологический надзор за дифтерией и корью как основа коррекции иммунитета в группах риска // В сб.: Иммунологические реакции в диагностике, профилактике и эпидемиологическом надзоре за инфекционными болезнями. – Пермь, 1991. – С. 66–71.
4. *Костинов М.П.* Вакцинация детей с аллергическими заболеваниями. Методические рекомендации. – М., 1991..
5. *Медуницын Н.В.* Вакцинология. – М., 2010.
6. *Медуницын Н.В.* Индивидуальная вакцинация // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2000. – № 3. – С. 8–13.
7. *Медуницын Н.В.* Коррекция развития иммунитета при вакцинации // Биопрепараты. – 2010. – № 1. – С. 18–24.
8. *Медуницын Н.В., Горбунов М.А., Ельшина Г.А.* и др. Результаты клинических испытаний вакцины против гепатитов А и В «Гепол А+В» // Биопрепараты. – 2009. – № 3–4. – С. 10–13.
9. Организация и проведение серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета против управляемых инфекций (дифтерия столбняк, корь, краснуха, эпидемический паротит, полиомиелит). МУ 3.1.1760–03.
10. *Петров Р.В., Хаитов Г.М., Пинегин Б.В.*, и др. Оценка иммунного статуса человека при массовых обследованиях // Иммунология. – 1992. – № 6. – С. 51–62.
11. *Пинегин Б.В., Чередеев А.Н., Хаитов Р.М.* Оценка иммунной системы человека: сложности и достижения // Вестник РАМН. – 1999. – № 5. – С. 11–15.
12. *Coudeville L., Bailleux F., Riche B., et al.* Relationship between haemagglutination-inhibiting antibody titers and clinical protection against influenza: development and application of a Bayesian-effects model // BMC Med. Res. Methodol. – 2010. – V. 10. – P. 18–21.
13. *Medunitcyn N.* Individualization of vaccination // In: Materials of Sixth World Congress on vaccines «Immunization and immunotherapy» (Milan, Italy; September, 23–25, 2008). – Milan, 2008. – P. 36.
14. *Platkov E., Berlin K., Glik Y., Fischbein A.* Peculiarities of immune status among hospital employees following vaccination with recombinant DNA Hepatitis B vaccine // Int. J. Immunoreab. – 1999. – N 12 (Suppl.). – P. 77.