

М.П. Костинов<sup>1</sup>, О.А. Теркачева<sup>1</sup>, С.Н. Жирова<sup>1</sup>, А.П. Черданчев<sup>2</sup>, М.К. Ерофеева<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Ульяновский государственный университет, Российская Федерация

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт гриппа, Санкт-Петербург, Российская Федерация

## IgE-ответ после введения пандемической вакцины штамма A/California/7/2009 (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>)v

В статье представлена оценка изменения общих и аллергоспецифических IgE-антител у 70 здоровых волонтеров, привитых вакциной гриппозной субъединичной штамм A/California/7/2009(H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) v. Показано, что вакцина безопасна. Установлено, что двукратное введение вакцины не сопровождается нарастанием титра IgE-антител к тканевым компонентам куриного яйца. Также отмечено, что введение препарата сопровождается снижением общего IgE у лиц с исходно повышенным показателем.

**Ключевые слова:** вакцина гриппозная, безопасность, аллергореактивность.  
(Вестник РАМН. 2012; 10: 44–48).

### Введение

44

Грипп и гриппоподобные заболевания составляют около 90% всей инфекционной патологии и остаются одной из наиболее актуальных медицинских и социально-экономических проблем.

Возбудитель гриппа — вирус семейства *Orthomyxoviridae*. Известно 3 типа вирусов человека: А, В, С. Наибольшее эпидемическое значение имеет вирус гриппа А. Эпидемии часто начинаются непредсказуемо и наносят значительный экономический ущерб. Быстрое развитие эпидемии объясняется большой изменчивостью генома вирусов гриппа А, что приводит к полному или частичному изменению одной или обеих антигенных детерминант (гликопротеидов) на поверхности вируса: гемагглютинина и нейраминидазы [1]. В случае возникновения пандемии необходимо немедленное производство новых адекватных вакцин в количествах, достаточных для проведения иммунизации всего населения. Так произошло в начале XXI в., когда в конце апреля 2009 г. Всемирная организация здравоохранения сообщила о новом штамме вируса гриппа А/Н<sub>1</sub>Н<sub>1</sub>. Этот вирус легко распространился из одной страны в другую, вызвав пандемию [2].

С момента объявления пандемии в мире, в т.ч. и в России, началась активная разработка и апробация вакцин

против пандемического гриппа А/Н<sub>1</sub>Н<sub>1</sub>. В сентябре 2009 г. в Европе было зарегистрировано несколько противогриппозных вакцин, содержащих антигены гриппа штамма А/California/Н<sub>1</sub>Н<sub>1</sub>. Для специфической профилактики пандемического гриппа в европейских странах было рекомендовано 3 инактивированные вакцины: Pandemrix (GlaxoSmithKline, Великобритания), Celvapan (Baxter, США) и Focetria (Novartis, Швейцария) [3].

В США прошли клинические испытания и хорошо зарекомендовали себя в отношении безопасности и низкой реактогенности инактивированные вакцины производства Sanofi-Aventis, CSL, AstraZeneca MedImmune и вакцина интраназальная (MedImmune LLC, США), содержащая ослабленный живой реассортант вируса гриппа А/California/7/2009 (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) v (7,5 мкг гемагглютинина) [3].

В России компанией Петровакс и НПО «Микроген» были разработаны и апробированы пандемические вакцины МоноГриппол плюс и МоноГриппол Нео, Инфлювир и Пандефлю. Все вакцины были апробированы и хорошо показали себя с позиции безопасности [4, 5]. Однако клинические испытания не могут в полной мере отразить все возможные поствакцинальные реакции, т.к. некоторые из них встречаются крайне редко, и для их регистрации необ-

М.П. Kostinov<sup>1</sup>, О.А. Terkacheva<sup>1</sup>, S.N. Zhirova<sup>1</sup>, A.P. Cherdanchev<sup>2</sup>, M.K. Erofeeva<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Russian Academy of Medical Sciences (RAMS) Mechnicov Reseach Institute of Vaccines and Sera, Russian Federation

<sup>2</sup> Ulyanovsk State University, Russian Federation

<sup>3</sup> Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russian Federation

### IgE-response After Administration of Pandemic Vaccine Strain A/California/7/2009 (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) v

Changes in total and allergy-specific IgE (IgE-antibodies) in 70 healthy volunteers vaccinated with influenza vaccine subunit strain A/California/7/2009(H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) v. Safety of this vaccine was shown. Repeated second dose administration is not accompanied by increase in IgE-antibodies to egg components. Vaccine injection results in decrease of total IgE in patients with elevated IgE at baseline.

**Keywords:** influenza vaccine, safety, allergic reactivity.

(Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2012. 10: 44–48).

ходимо достаточно большое число наблюдений. С другой стороны, комплекс иммунологических тестов, рекомендованный при апробации вакцин, недостаточно полно характеризует иммунные процессы. Вопрос о влиянии вакцин против гриппа на сенсibilизацию реципиентов весьма важен. После введения противогриппозной вакцины, как и после введения любого другого лекарственного препарата, возможно развитие немедленной аллергической реакции, однако такие реакции наблюдаются крайне редко. Вакцины, содержащие компоненты вирусов гриппа, выращенных на куриных эмбрионах, противопоказаны лицам, имеющим в анамнезе аллергию на белок куриного яйца. В исследованиях последних лет показано, что дети и взрослые, имеющие аллергию на белок куриного яйца, могут быть привиты вакцинами против гриппа без серьезных осложнений, за исключением лиц, имеющих в анамнезе анафилактическую реакцию на него [6–9]. Однако отсюда не следует, что введение вакцины, содержащей белок, к которому сенсibilизирован пациент, безопасно. В поствакцинальном периоде у таких индивидуумов возможен прирост сенсibilизации. В то же время следует отметить, что больные atopической бронхиальной астмой, вакцинированные против гриппа, имеют редкие обострения основного заболевания по сравнению с непривитыми лицами. Это связано как со снижением сезонной заболеваемости гриппом, так и, возможно, с иммунорегулирующим действием противогриппозных вакцин [10–14].

**Цель работы:** оценить изменение содержания общих и алергоспецифических IgE-антител (IgE-АТ) после введения вакцины гриппозной инактивированной субъединичной моновалентной, штамм A/California/7/2009 (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) у здоровым добровольцам.

## Пациенты и методы

### Участники исследования

В исследовании приняли участие 70 здоровых взрослых добровольцев в возрасте 18–60 лет. Все они не имели в анамнезе хронических или аллергических заболеваний. I группе из 50 человек двукратно в дозе 0,5 мл внутримышечно вводили вакцину гриппозную инактивированную субъединичную моновалентную с интервалом 28 сут. II группа из 20 человек (контрольная) получила плацебо (0,9% NaCl) в аналогичные сроки.

Все добровольцы подписали информированное согласие. Исследование было рандомизированным двойным слепым контролируемым сравнительным в параллельных группах в соответствии с протоколом.

### Объект исследования

Вакцина Пандефлю (НПО «Микроген», Россия) — гриппозная инактивированная субъединичная адсорбированная моновалентная вакцина, штамм A/California/7/2009 (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>). Представляет собой поверхностные гликопротеины (гемагглютинин и нейраминидазу), выделенные из очищенных вирионов вируса гриппа A/H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>. Данная вакцина выращена на куриных эмбрионах и сорбирована на алюминия гидроксиде. В одной дозе вакцины содержится гемагглютинина вируса гриппа типа A/H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> 15±2,2 мкг, алюминия гидроксида (Дания) — 0,475±0,075 мкг, консерванта [тиомерсал (мертиолят)] — 50±7,5 мкг.

### Методы исследования

Перед вакцинацией все добровольцы были осмотрены врачом, было проведено измерение температуры тела, артериального давления. Волонтеры находились под наблюдением в течение 56 дней. Забор крови для исследования осуществлялся до введения препарата, на 28-й день после 1-й и 2-й вакцинации. В указанные сроки измеряли концентрацию общего IgE с использованием набора реагентов «Вектор-Бест» (Россия) для его количественного определения. За нормальный уровень общего IgE принимали значения, не превышающие 100 МЕ/мл.

Титр IgE-АТ к компонентам куриного яйца (к целому яйцу, белку и желтку, овальбумину и овомукоиду) определяли при помощи иммуноферментной тест-системы для количественного определения алергоспецифических IgE-АТ (Лаборатория Dr. Foote, Германия). Результаты интерпретировали в соответствии с нормами для данной тест-системы: <0,35 МЕ/мл — не детектируемая; 0,35–0,7 МЕ/мл — низкая; 0,7–3,5 МЕ/мл — средняя; 3,5–17,5 МЕ/мл — высокая; 17,5–50 МЕ/мл — очень высокая; 50–100 МЕ/мл — интенсивно высокая; >100 МЕ/мл — крайне высокая концентрация АТ.

### Статистическая обработка данных

Анализ был проведен с использованием программ Excel, Statistica, SPSS. Достоверность различий проверяли для K-зависимых выборок с помощью непараметрического теста Фридмана. Анализ корреляций проводили посредством составления корреляционной матрицы. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$  [15].

## Результаты

За все время проведения исследования не было отмечено ни одной серьезной поствакцинальной реакции. В группе добровольцев, получивших вакцину гриппозную инактивированную субъединичную моновалентную, штамм A/California/7/2009 (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>)<sub>v</sub>, на 28-е сут наблюдения (после 1-й вакцинации) в 12% случаев (у 6 человек) были зафиксированы местные реакции, включавшие боль и отек в месте инъекции; в 4% (у 2 человек) случаев появились жалобы на общее недомогание, выражающееся в повышенной утомляемости, диарее, фарингите. В группе плацебо местных реакций после 1-й вакцинации зарегистрировано не было. 2-я вакцинация охарактеризовалась появлением в 18% (у 9 человек) случаев местных и в 10% (у 5 человек) — общих реакций. В группе плацебо 1 человек отметил боль в месте инъекции и 1 доброволец пожаловался на кашель, повышенную утомляемость, артралгию, миалгию, головную боль, фарингит, повышение температуры тела до 38 °С. Все реакции у волонтеров носили слабовыраженный характер и длились 1–3 дня, не нарушая обычной жизнедеятельности.

Несмотря на то, что в исследовании были включены добровольцы, не имеющие в анамнезе какой-либо аллергической патологии, анализ данных показал существенную вариацию исходных значений общего IgE: от 5 до 459 МЕ/мл. При оценке данного показателя установили, что у 30% (15 из 50 добровольцев) человек, получивших вакцину, и у 10% (2 человека) из группы плацебо он превышал нормальное значение (N до 100 МЕ/мл) без каких-либо признаков аллергии на момент исследования (табл. 1). После 1-й вакцинации было отмечено значимое снижение концентрации общего IgE ( $p < 0,001$ ) в группе привитых с исходно высоким уровнем

**Таблица 1.** Динамика содержания общего IgE (МЕ/мл) у волонтеров, вакцинированных против гриппа А/Н<sub>1</sub>Н<sub>1</sub>

Группы исследования		Уровни общего IgE (МЕ/мл) (M±m)		
		до V <sub>1</sub>	через 1 мес после V <sub>1</sub>	через 1 мес после V <sub>2</sub>
Вакцинированные	Всего (n=50)	52,5 log 1,72±0,49	20,0 log 1,3±0,5	25,6 log 1,41±0,45
	Лица с высоким уровнем общего IgE (>100 МЕ/мл) (n=15)	212,0 log 2,3±1,42	107,0 * log 2,02 ± 1,58	116,2* log 2,06 ± 1,52
	Лица с нормальным уровнем общего IgE (≤ 100 МЕ/мл) (n=35)	39,5 log 1,59 ±0,62	14,4 log 1,16 ± 0,18	19,1 log 1,28±0,83
Плацебо	Всего (n=20)	30,2 log 1,48±0,44	8,1 log 0,91±0,66	14,2 log 1,15±0,46
	Лица с высоким уровнем общего IgE (>100 МЕ/мл) (n=2)	203,5 log 2,31±1,84	171,5 log 2,23±2,17	231 log 2,36±2,29
	Лица с высоким уровнем общего IgE (>100 МЕ/мл) (n=18)	28,5 log 1,45 ±0,79	11,4 log 1,06 ± 0,45	14,4 log 1,16±0,43

Примечание: V<sub>1</sub> – первое введение препарата; V<sub>2</sub> – второе введение препарата; \* – p<0,05 различия по сравнению с исходным данными.

данного показателя. В группе плацебо у добровольцев с исходно высоким содержанием общего IgE через 28 дней от начала наблюдения показатель увеличился в 2 раза (p <0,0001).

После 2-й вакцинации была отмечена тенденция к снижению уровня общего IgE в группе привитых, исходно имевших повышенное значение уровня IgE. В целом, из 15 (30%) добровольцев с высокой концентрацией IgE через 56 дней от начала наблюдения повышенный уровень показателя выявлен лишь у 5 (10%) человек. В целом у волонтеров с исходно повышенным IgE он снизился к 56-му дню наблюдения в 3 раза. В группе плацебо значимых изменений отмечено не было. При анализе взаимосвязи между изменениями общего IgE у вакцинированных добровольцев в процессе наблюдения (на 28-е и 56-е сут) как в сторону увеличения, так и в сторону снижения, и сероконверсии корреляций установлено не было.

29 человек были обследованы на аллергоспецифические IgE-АТ к компонентам куриного яйца. Из них 24 наблюдаемых (83%) были привиты вакциной гриппозной инактивированной субъединичной моновалентной, штамм А/California/7/2009 (Н<sub>1</sub>Н<sub>1</sub>)v дважды, с интервалом 28 дней, а 5 человек (17%) дважды получили плацебо. Часть обследованных (59%, 17 человек) имели концентрацию общего IgE выше нормы, у 41% (11 человек) концентрация общего IgE находилась в пределах нормы.

Исходный уровень IgE-АТ к белку куриного яйца у всех добровольцев, вакцинированных пандемической

вакциной, не определялся (<0,35 МЕ/мл). У 2 человек из группы плацебо изначальная концентрация IgE-АТ к белку куриного яйца была низкой (0,35–0,7 МЕ/мл) и средней (0,7–3,5 МЕ/мл), однако в процессе наблюдения, после 2-й вакцинации, их уровень не определялся (<0,35 МЕ/мл) (табл. 2). В целом как в группе вакцинированных, так и в контрольной группе значимых изменений титра IgE-АТ к белку куриного яйца обнаружено не было.

Более вариабельные исходные значения IgE-АТ были выявлены к желтку куриного яйца. У 5 вакцинированных волонтеров концентрации специфических IgE находились на среднем уровне (0,7–3,5 МЕ/мл). В группах вакцинированных прослеживалась склонность к незначительному росту средних значений, однако достоверными эти изменения не были. В контрольной группе также не было отмечено значимых изменений (см. табл. 2).

Содержание IgE-АТ к целному яйцу в группе вакцинированных изначально отличалось значительной вариабельностью. У одного добровольца были зафиксированы высокие значения аллергоспецифических IgE без признаков аллергии. При анализе динамики выяснилось, что почти у всех вакцинированных лиц присутствовала тенденция к незначительному росту этого показателя, не достигавшая, однако, статистической достоверности (см. табл. 2).

Как и в случае с белком куриного яйца, исходная концентрация IgE-АТ к овальбумину у волонтеров, привитых пандемической вакциной, находилась

**Таблица 2.** Динамика содержания IgE-антител (МЕ/мл) к компонентам куриного яйца у волонтеров, вакцинированных против гриппа А/Н<sub>1</sub>Н<sub>1</sub>

IgE-антитела к компонентам куриного яйца	Группы	До V <sub>1</sub> (M±m)	Через 1 мес после V <sub>1</sub> (+V <sub>2</sub> ) (M±m)	Через 1 мес после V <sub>2</sub> (M±m)
К белку	Вакцинированные, n =24	0,34±0,27	0,34±0,23	0,75±1,84
	Контроль, n =5	0,71±0,29	0,59±0,24	0,34±1,9
К желтку	Вакцинированные, n =24	0,55±1,3	0,73±1,3	0,79±1,9
	Контроль, n =5	1,4±0,8	1,6±1,3	2,4±1,9
К целному яйцу	Вакцинированные, n =24	1,12±2,4	0,8±0,9	0,68±0,75
	Контроль, n =5	0,68±2,5	1,15±0,95	1,6±0,76
К овальбумину	Вакцинированные, n =24	0,35±0,3	0,38±0,15	1,55 ± 3,5
	Контроль, n =5	0,7±0,3	0,47±0,15	0,51±2,5
К овомукоиду	Вакцинированные, n =24	1,84±3,2	2,2±5,1	1,7±3,4
	Контроль, n =5	0,71±3,2	0,7±1,5	0,9±2,1

Примечание. V<sub>1</sub> – первое введение препарата, V<sub>2</sub> – второе введение препарата.

в области неопределяемых значений (<0,35 МЕ/мл), и только в 1 случае значения находились на среднем уровне (0,7–3,5 МЕ/мл). Анализ динамики средних показателей показал, что в общей группе вакцинированных наблюдалась тенденция к увеличению средних значений. К 56-му дню наблюдения у 2 (8%) вакцинированных волонтеров был зафиксирован высокий уровень (3,5–17,5 МЕ/мл) специфических IgE-АТ к овальбумину. Следует отметить, что в целом значимых изменений данного показателя ни в группе контроля, ни в группе вакцинированных отмечено не было (см. табл. 2).

При рассмотрении динамики изменения содержания IgE-АТ к овомукоиду у вакцинированных и непривитых добровольцев значимых изменений не выявлено (см. табл. 2). Статистически значимых изменений титра IgE-АТ к компонентам куриного яйца также не отмечено.

В целом, в группе вакцинированных добровольцев отмечалась тенденция роста титра IgE-АТ к цельному яйцу, белку и желтку куриного яйца, овальбумину и овомукоиду. Анализ корреляций показал, что существует слабая положительная связь между показателями аллерген-специфических IgE-АТ к белку, желтку куриного яйца, овальбумину и значениями общего IgE.

### Обсуждение

Определение иммунологической безопасности вакцин на ограниченной выборке людей проводят в рамках испытания реактогенности и безопасности препарата. При этом исследуют определенные параметры иммунологической безопасности, в т.ч. наличие аллергических реакций по определению концентрации общего IgE. Исследуемые показатели считаются измененными под влиянием вакцины, если их среднегрупповые величины статистически значимо отличаются от исходных значений и от соответствующих показателей лиц в группе плацебо, обследованных в те же сроки наблюдения [1].

Исходя из результатов исследования, вакцина гриппозная инактивированная субъединичная адсорбированная моновалентная, штамм A/California/7/2009/ (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>)v не вызывает развития каких-либо нежелательных явлений в поствакцинальном периоде и, следо-

вательно, обладает низкой реактогенностью. Достоверное снижение уровня общего IgE в поствакцинальном периоде среди добровольцев с его высоким исходным уровнем, вероятно, связано с иммунорегулирующим действием вакцины. Возможно, это обусловлено присутствием адьюванта алюминия гидроксида в вакцине. Адьюванты — вещества, неспецифически усиливающие иммунный ответ на антигены. Их действие зависит от состояния иммунного статуса, предшествующего вакцинации. Адьюванты способны изменить различные параметры иммунитета у привитых индивидуумов, повышают интенсивность формирования поствакцинального иммунного ответа. Следовательно, адьюванты приводят к стимуляции как гуморального, так и клеточного иммунного ответа [1]. Установленные положительные корреляционные связи между исходно повышенным содержанием общего IgE и сероконверсией требуют дальнейшего изучения. В то же время данная вакцина не приводит к изменению концентрации IgE у лиц с исходно нормальным его значением.

В ходе исследования у 2 волонтеров был зарегистрирован значительный рост титра IgE-АТ к овальбумину: с недетектируемых до высоких значений к 56-му дню наблюдения. При этом изначально у них не было отмечено повышенного содержания общего IgE и изменений его концентрации в поствакцинальном периоде. Также не было отмечено развития каких-либо аллергических реакций, а к 56-му дню у добровольцев были диагностированы защитные титры противогриппозных АТ. Анализ корреляций не позволил выявить взаимосвязи между исходными уровнями аллерген-специфических IgE и сероконверсией.

### Заключение

Вакцина Пандефлю, содержащая антигены вирусов, выращенных на куриных эмбрионах, практически не изменяет концентрацию IgE-АТ к цельному яйцу, белку и желтку куриного яйца, овальбумину и овомукоиду как после 1-й, так и после 2-й вакцинации, что может свидетельствовать о безопасности данной вакцины в отношении возможной сенсibilизации реципиентов к компонентам куриного яйца.

### REFERENCES

1. Medunitsin N.V. Vaksinologiya. Izd. 3-e, pererab. i dop.. M.: Triada-Kh. 2010. 506 s.
2. Vsemirnaya organizatsiya zdavookhraneniya. 2009 g. Bezopasnost' pandemicheskikh vaksin. Pandemicheskii gripp (H1N1). 2009. Kratkoe soobshchenie № 16.
3. Hirschler B., Kelland K., Deighton B. EU agency recommends first two H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> flu vaccines. *From Reuters Health Information*. 2009.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Safety of influenza A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) 2009 monovalent vaccines. United States. 2009. *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep*. 2009; 58: 1351–1356.
5. Iskander J., Broder K. Monitoring the safety of annual and pandemic influenza vaccines: lessons from the US experience. *Expert Rev. Vaccines*. 2008; 7: 75–82.
6. James J.M., Zeiger R.S., Lester M.R., Fasano M.B., Gern J.E., Mansfield L.E., Schwartz H.J., Sampson H.A., Windom H.H., Machtinger S.B., Lensing S. Safe administration of influenza vaccine to patients with egg allergy. *J. Pediatr*. 1998; 133: 624–628.
7. Piquer-Gibert M., Plaza-Martin A., Martorell-Aragones A., Fasano M.B., Gern J.E., Mansfield L.E., Schwartz H.J., Sampson H.A., Windom H.H., Machtinger S.B., Lensing S. Food Allergy Committee of the Sociedad Espanola de Inmunologia Clinica y Alergologia Pediatrica. Recommendations for administering the triple viral vaccine and antiinfluenza vaccine in patients with egg allergy. *Allergol. Immunopathol*. 2007; 35: 209–212.
8. Settipane R.A., Siri D., Bellanti J.A. Egg allergy and influenza vaccination. *Allergy Asthma Proc*. 2009; 30: 660–665.
9. Weibel K.N., Gomez K. Ovalbumin in 2009 to 2010 seasonal and H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> monovalent influenza vaccines. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2010; 7: 209–211.
10. Andreeva N.P., Petrova T.I., Golubtsova O.I., Kostinov M.P., Kozhevnikova S.L., Karpocheva S.V., Magarshak O.O. Effekt vaksinatitsii protiv pnevmokokkovoi infektsii i grip-pa u detei s bronkhial'noi astmoi. *Zhurn. mikrobiol*. 2007; 3: 74–77.
11. Bulgakova V.A., Balabolkin I.I., Sentsova T.B. Kliniko-immunologicheskaya effektivnost' sub"edinichnykh grippoznykh vaksin pri immunizatsii detei s allergicheskimi boleznyami. *Immunologiya*. 2006; 27: 298–303.
12. Anderson M., Carroll W. Virus vaccines and children with asthma. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol*. 2009; 9: 44–49.
13. Chirkova T., Petukhova G., Korenkov D., Naikhin A., Rudenko L. Immunization with live influenza viruses in an experimental model

- of allergic bronchial asthma: infection and vaccination. *Influenza Other Resp. Viruses*. 2008; 2: 165–174.
14. Kramarz P., Destefano F., Gargiullo P.M. Does influenza vaccination prevent asthma exacerbations in children? *J. Pediatr*. 2001; 138: 306–310.
15. Гшурман В.Е. Руководство к решению задач по теории вероятностей и математической статистике. М.: Высшая школа. 1979. 346 с.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Костинов Михаил Петрович**, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний НИИВС им. И.И. Мечникова РАМН

Адрес: 105064, Москва, Малый Казенный пер., д. 5-а

Тел., факс: (495) 917-41-49

Е-mail: vaccine@bk.ru

**Теркачева Ольга Анатольевна**, аспирант НИИВС им. И.И. Мечникова РАМН

Адрес: 105064, Москва, Малый Казенный пер., д. 5-а

Е-mail: lylygin@rambler.ru

**Жирова Светлана Николаевна**, ведущий научный сотрудник НИИВС им. И.И. Мечникова РАМН

Адрес: 105064, Москва, Малый Казенный пер., д. 5-а

Тел., факс: (495) 917-41-49

Е-mail: svaccina@mail.ru

**Черданчев Андрей Петрович**, научный сотрудник кафедры педиатрии Ульяновского государственного университета

Адрес: 432700, Ульяновск, ул. Л. Толстого, д. 42

Тел.: (8422) 41-20-88; факс: (8422) 41-23-40

Е-mail: niti@ulsu.ru

**Ерофеева Марина Константиновна**, старший научный сотрудник НИИ гриппа МЗиСР РФ

Адрес: 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 15/17

Тел.: (812) 234-62-00; факс: (812) 234-59-00

Е-mail: office@influenza.spb.ru