

УДК 608.1.608.3.371.616.9

**ЗАДОРЖНА В.І.**, докт. мед. наук, професор, чл.-кор. НАМН України, viz2010@ukr.net**ВИННИК Н.П.**, канд. мед. наук, vnp2006@ukr.net*ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України»*

## **ПИТАННЯ БІОЕТИКИ І БІОБЕЗПЕКИ В ПРОБЛЕМІ БІОТЕХНОЛОГІЙ І ВИКОРИСТАННЯ ВАКЦИН ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ ЛЮДИНИ**

*У статті обговорюються питання біоетики і біобезпеки, пов'язані із застосуванням неліцензованих вакцин в надзвичайних епідемічних умовах; з необхідністю удосконалення технологій отримання сезонних і пандемічних грипозних вакцин, підсилення заходів щодо недопущення непередбачуваних подій після вакцинації тощо. Вакцинопрофілактика як об'єкт повинна поєднувати в собі одночасно медичні, біоетичні принципи та принципи біобезпеки, спрямовані як на суспільство, так і на кожного індивідуума. Її широкомасштабне використання вимагає постійного серйозного наукового супроводу та високої моральної, соціальної, економічної відповідальності на всіх етапах впровадження та реалізації програм імунізацій на державному рівні.*

**Ключові слова:** *вакцинопрофілактика, технологічний процес, біоетика, біобезпека, інфекційні хвороби.*

**Вступ.** Стрімкий розвиток біотехнологій та впровадження в медицину лікарських засобів та імунобіологічних препаратів, отриманих із застосуванням методів генної інженерії, культур клітин різного походження, тварин та рослин – продуцентів, висуває перед людством та медициною нові задачі, пов'язані, з одного боку, з підвищенням ефективності лікування та профілактики інфекційних хвороб, аж до ймовірної ерадикації деяких із них, з іншого боку, - вимагає вкрай виваженого підходу щодо оцінки наслідків, які стосуються досліджень, що проводяться в цьому напрямку; можливості подвійного використання наукових наробок (тобто не тільки в мирних цілях); застосування продуктів цих технологій для окремого індивідуума, певних категорій населення, людської популяції загалом.

Серед низки таких біотехнологій (отримання вакцинних препаратів лікувальних і профілактичних сироваток і імуноглобулінів, інтерферонів, лікувальних моноклональних антитіл, тощо) слід відмітити ті, що стосуються вакцин і характеризуються високою інноваційністю і подальшою перспективою розвитку [1, 2]. Актуальність питання пов'язана з постійним пошуком і розширенням спектру інфекційних хвороб, проти яких створюють засоби специфічної профілактики, з подальшим їх широким використанням серед здорових осіб, зокрема як обов'язкових щеплень, прямого або опосередкованого впливу масових заходів імунізації на біобезпеку країни тощо [3].

**Мета роботи** – аналіз деяких питань біоетики і біобезпеки, пов'язаних із виробництвом і застосуванням вакцин для профілактики інфекційних хвороб людини.

**Матеріали і методи дослідження.** На підставі власного досвіду та застосування бібліосемантичного методу було визначено та проаналізовано основні питання біоетики і біобезпеки, пов'язані з виробництвом і застосуванням вакцин для профілактики інфекційних хвороб людини.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Триваюча глобалізація істотно змінює характер і взаємодію паразитарних систем, що відбивається на епідеміологічних особливостях

інфекційних хвороб і підходів до їх профілактики [4]. Вакцинопрофілактика залишається одним з найбільш значущих медичних досягнень людства й ефективних способів контролю інтенсивності епідемічного процесу і запобігання інфекційним хворобам як на індивідуальному, так і на популяційному рівнях. Саме на використанні вакцин заснована стратегія глобальних програм ерадикації / елімінації деяких інфекцій (натуральна віспа, поліомієліт, кір, краснуха). Охоплення вакцинацією 90% і вище дітей цільових вікових груп дозволяє віднести ту чи іншу інфекцію до категорії керованих засобами специфічної профілактики.

Однак, розробка будь-якої вакцини та отримання на кінцевому етапі комерційного препарату не є легкою задачею, не дивлячись на сучасні досягнення молекулярної, генно-інженерної технологій та, здавалося б, теоретичну легкість вирішення цієї проблеми. У той же час, актуальність емерджентних і реемерджентних інфекцій змушує розробляти підходи до швидкого отримання ефективних і безпечних вакцин, а також вносити зміни до етичних норм, передбачаючи можливість використання в екстремальних ситуаціях некомерційних препаратів з урахуванням співвідношення ризик / користь (як було під час епідемії хвороби Ебола 2014 року - 2016 рр.). Саме вимоги біобезпеки за умов надзвичайної ситуації для світової охорони здоров'я спонукали внести зміни до тих принципів біоетики, які й були закладені вимогами біобезпеки. Тоді, у 2014 р. під час епідемії хвороби Ебола експерти досягли консенсусу щодо пропозиції застосування неперевіраних методів потенційного лікування або профілактики з невідомими на той час ефективністю і побічними реакціями, а саме вирішили вважати їх етичними з урахуванням особливих обставин та при дотриманні певних умов [5]. Було прийнято рішення, що при застосуванні таких методів необхідно керуватися етичними критеріями, які включають транспарентність щодо всіх аспектів медичної допомоги, інформовану згоду, свободу вибору, конфіденційність, повагу до людини, збереження гідності і залучення спільноти. Крім того, необхідно було передбачити збір даних, їх спільне використання та способи наукової оцінки результатів для забезпечення своєчасної та точної інформації про безпеку та ефективність. Також було наголошено на тому, що моральним зобов'язанням в обставинах, що склалися, є оцінка цих методів у ході, по можливості, найкращих клінічних випробувань для остаточного доведення їхньої безпеки та ефективності або для отримання фактичних даних, які свідчать про необхідність припинення їх використання. Застосування експериментальних вакцин під час епідемії хвороби Ебола в значній мірі сприяло її локалізації, а в подальшому припиненню. Однак, незважаючи на досягнуті успіхи, ні одна із вакцин, що тоді використовувалися, ще не є ліцензованою у зв'язку з необхідністю додаткових досліджень. Усі вони є генно-інженерними (рекомбінантними) за технологією виробництва. У той же час, серед 15 вакцин, що розробляються та проходять різні етапи досліджень, 2 є найперспективнішими (VSB-EBOV та ChAd3-ZEBOV), 3 також показують достатньо позитивні результати (Ad26-, MVA-EBOV та рекомбінантна частка, отримана з глікопротеїну вірусу Ебола, культивованого в клітинній лінії комах) [6]. Таким чином, щоб вакцина стала комерційним препаратом, вона повинна одночасно відповідати сучасним вимогам ефективності і безпечності, і це повинно бути доведено за принципами доказової медицини, на що і спрямовані 3 фази клінічних досліджень, а в наступному – після маркетингові спостереження. Такий підхід одночасно відповідає принципам біоетики і біобезпеки.

Постійний моніторинг, що відбувається у світовому масштабі за циркуляцією вірусів грипу, у тому числі і зоонозних, і їх генетичними характеристиками, спрямований на прогнозування епідемічного процесу та отримання вакцинних штамів-кандидатів як для сезонних вакцин, так і на випадок виникнення пандемії. Вакцинопрофілактика сезонного

грипу в нашій країні, на жаль, за рівнем охоплення поки не дозволяє істотно впливати на інтенсивність епідемічного процесу цієї інфекції. Однак, вона значно підвищує індивідуальний захист, знижує ризик важкого перебігу захворювання, рівень циркуляції вірусу в імунізованих колективах та ін. У той же час, існує достатньо проблемних питань, пов'язаних як із технологією отримання грипозних вакцин, так і з їх епідеміологічною ефективністю. Частина з них стосується використання клітин курячих ембріонів для культивування вірусів грипу, що у разі широкомасштабного поширення пташиного грипу, зокрема і серед свійських птахів, ставить під загрозу отримання в достатній кількості сезонної/пандемічної грипозної вакцини [7]. Крім того, в останні роки все гостріше постає питання нижчої ефективності, у порівнянні з іншими, одного із компонентів вакцини, а саме А(Н3N2), що розглядається як глобальна проблема громадського здоров'я і пов'язано також з технологією використання курячих ембріонів [8, 9]. У процесі культивування вірусу цього субтипу швидше відбувається його адаптація до пташиних клітинних рецепторів, що супроводжується певними змінами його антигенності за рахунок заміни L194P в гемаглютиніні, що, у свою чергу, впливає на протективну ефективність нейтралізуючих антитіл. З'являються роботи, які свідчать про потенційну можливість таких змін і для вакцинних штамів А(Н1N1) [10]. Натепер широко обговорюються альтернативні біотехнологічні шляхи виробництва грипозних вакцин, реалізація яких потребує прискорення, зокрема використання перещеплювальних клітинних культур. У США вже ліцензовано вакцину, яку отримують з використанням культури клітин нирки собаки MDCK.

Застосування нових вакцин проти емерджентних інфекцій з використанням нових додаткових компонентів (ад'ювантів та ін.), спрямованих на підвищення їх імуногенності в умовах епідемії або пандемії, дуже рідко може нести ризик непередбачених віддалених наслідків для здоров'я реципієнтів, який може бути виявлений тільки в умовах після маркетингового спостереження (наприклад, підвищений ризик нарколепсії після застосування однієї з моновалентних вакцин під час пандемії грипу в 2009 - 2010 рр.) [11, 12, 13]. Такі ситуації, крім того, що мають суттєві наслідки для здоров'я реципієнтів, потребують ретельного вивчення причин та механізмів таких непередбачуваних подій, щоб виключити аналогічні ризики з будь-яких технологічних процесів та не втратити прихильність населення до вакцинації.

Інколи виникають ситуації, коли припиняють на певний час використання тієї чи іншої вакцини або її окремої серії у зв'язку з підозрою на зростання непередбачуваних несприятливих подій після вакцинації. Так було з вакцинами проти гепатиту В (1998), менінгококової інфекції (2005 - 2006), Ніб-інфекції (2007) [14]. У подальшому було доведено відсутність зв'язку між вакцинацією та несприятливими подіями, а вакцинацію відновлено. Аналогічна процедура застосовується, якщо з'являються відомості про будь-які порушення в технологічному процесі. Так, у 2013 р. було відкликано одну партію вакцини проти папіломавірусної інфекції людини. Такий захід був запобіжним у зв'язку з помилкою у виробничому процесі та занепокоєнням тим, що невелика кількість флаконів могла містити скляні частинки внаслідок поломки. Будь-яких несприятливих наслідків зареєстровано не було.

Ще одна важлива проблема пов'язана з тим, що при невиконанні технології виробництва та контролю імунобіологічних препаратів, недостатності знань на даній стадії розвитку суспільства щодо повного спектру існуючих інфекційних агентів при використанні в процесі виробництва клітинних культур та інших похідних, отриманих від ссавців та птахів, існує небезпека потрапляння в людську популяцію нелюдських інфекційних агентів. Такі випадки мали місце в історії вакцинації [14, 15, 16, 17]. Це потребує ретельного вивчення кожного

такого випадку, можливих наслідків та удосконалення системи якості для не уможливлення подібних ситуацій на майбутнє.

**Висновки та перспективи подальших досліджень.** Узагальнюючи наведені вище дані, можна сказати, що вакцинопрофілактика є такою медичною галуззю, без якої не можуть розвиватися сучасна профілактична медицина і суспільство загалом. З огляду на тягар інфекційних хвороб та їх наслідки для суспільства (летальність, смертність в результаті загострення хронічних захворювань, формування інвалідності та соматичної патології, вплив на репродуктивну здатність і ін.), вакцинопрофілактика спрямована на збільшення як тривалості життя кожної людини, так і середньої тривалості життя населення, на біобезпеку суспільства та в цілому на збереження здоров'я нації. Однак, завжди необхідно враховувати той факт, що вакцина вводиться здоровій людині. Це, на відміну від терапевтичного препарату, не дозволяє простежити динаміку поліпшення здоров'я і на рівні рядового члена суспільства часто утруднює усвідомлення співвідношення користі / ризику від вакцинації. Виходячи з цього, вакцинопрофілактика як об'єкт повинна поєднувати в собі одночасно медичні, біоетичні принципи та принципи біобезпеки, спрямовані як загалом на суспільство, так і на кожного індивідуума. Однак, треба розуміти, що її розвиток і надалі буде супроводжуватися проблемами, які треба буде вирішувати на шляху до забезпечення її ефективності та безпечності.

Обговорювана проблема не обмежується тільки перерахованими аспектами. Вакцинопрофілактика залишається одним із найефективніших і перспективних засобів боротьби з інфекційними хворобами, а реальність ставить перед дослідниками кожен день нові медичні, біологічні та етичні завдання. При цьому її широкомасштабне використання вимагає постійного серйозного наукового супроводу та високої моральної, соціальної, економічної відповідальності на всіх рівнях - від наукових розробок, впровадження у виробництво, охорону здоров'я до реалізації програм імунопрофілактики на державному рівні.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Jeong H. Exploiting virus-like particles as innovative vaccines against emerging viral infections / H. Jeong, B.L. Seong // *J. Microbiol.* – 2017. – V.55, № 3. – P. 220 -230.
2. Kindsmüller K. Syntheticbiology: Impact on the design of innovative vaccines / K. Kindsmüller, R. Wagner // *Human Vaccines.* – 2012. – V.7, № 6. – P. 658 – 662.
3. Задорожна В.І. Питання біоетики в проблемі імунопрофілактики / В.І. Задорожна, А.Ф. Фролов, Г.В. Мойсєєва // *Інтегративна антропологія (міжнародний медико-філософський журнал).* – 2011. – Т. 17, № 1. – С. 43 - 46.
4. Задорожная В.И. Биоэтические аспекты биобезопасности, касающиеся широкомасштабной специфической профилактики инфекционных болезней // *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю: Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека (12-13 жовт. 2017 р., Київ).* - К., 2017.-С.75-76.
5. WHO: Ethical considerations for use of unregistered interventions for Ebola virus disease (EVD): Summary of the panel discussion. – 12 August 2014. – Mode of access: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2014/ebola-ethical-review-summary/en/> – Title from the screen.
6. WHO: Essential medicines and health products: Vaccines. – Mode of access: [http://www.who.int/medicines/ebola-treatment/emp\\_ebola\\_vaccines/en/](http://www.who.int/medicines/ebola-treatment/emp_ebola_vaccines/en/) – Title from the screen.
7. Milián E. Current and Emerging Cell Culture Manufacturing Technologies for Influenza Vaccines / E. Milián, A.A. Kamen // *Biomed. Res. Int.* - 2015. - V. 2015. - 11 p.

8. Skowronski D.M. Low 2012-13 influenza vaccine effectiveness associated with mutation in the egg-adapted H3N2 vaccine strain not antigenic drift in circulating viruses / [D.M. Skowronski, N.Z. Janjua, G. De Serres et al.] – PLoS One. - 2014. - 9 (3):e92153. - doi: 10.1371/journal.pone.0092153. eCollection 2014.
9. Wu N.C. A structural explanation for the low effectiveness of the seasonal influenza H3N2 vaccine / [N.C.Wu, S.J. Zost, A.J. Thompson et al.] – PLoS Pathog. - 2017. - 13(10): e1006682. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5667890/> – Title from the screen
10. Raymond D.D. Influenza immunization elicits antibodies specific for an egg-adapted vaccine strain / [D.D. Raymond, S.M. Stewart, J. Lee et al.] // Nat. Med. - 2016. V. 22, № 12. - P. 1465–1469. - pmid:27820604.
11. Ahmed S.S. 2009 A(H1N1) pandemic influenza, and pandemic influenza vaccinations: what is known and unknown about the neurological disorder, the role for autoimmunity, and vaccine adjuvants / [S.S. Ahmed, P.H. Schur, N.E. MacDonald et al.] // J. Autoimmun. - 2014. - № 50. - P. 1-11. - doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.033.
12. Ahmed S.S. The Safety of Adjuvanted Vaccines Revisited: Vaccine-Induced Narcolepsy / S.S. Ahmed, E. Montomoli, F.L. Pasini, L. Steinman // Isr. Med. Assoc. J. - 2016. - V. 18, № 3-4. – P. 216-220.
13. Ahmed S.S. Narcolepsy and influenza vaccination-induced autoimmunity / S.S. Ahmed, L. Steinman // Ann. Transl. Med. – 2017. - V. 5, № 1. - P. 25. - doi: 10.21037/atm.2016.12.63.
14. CDC: Historical Vaccine Safety Concerns – Mode of access: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/concerns-history.html> – Title from the screen.
15. Curtis T. Monkeys, viruses, and vaccines // The Lancet. - 2004. - V. 364, № 9432– P.407–408.
16. Han H.H. Serologic response to porcine circovirus type 1 (PCV1) in infants vaccinated with the human rotavirus vaccine, Rotarix™: A retrospective laboratory analysis / H.H. Han, N. Karkada, G. Jayadeva, G. Dubin // Hum. Vaccin. Immunotherapeutic. – 2017. - V. 13, № 1. – P. 237-244.
17. Mijatovic-Rustempasic S. Shedding of porcine circovirus type 1 DNA and rotavirus RNA by infants vaccinated with Rotarix / [ S. Mijatovic-Rustempasic, L.C. Immergluck., T.C. Parker et al.] // J.Human Vaccines & Immunotherapeutics – 2017. - V. 13, № 4. – P. 928 - 935.

**ВОПРОСЫ БИОЭТИКИ И БИОБЕЗОПАСНОСТИ В ПРОБЛЕМЕ БИОТЕХНОЛОГИЙ И ИСПОЛЬЗОВАНИИ ВАКЦИН ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ ЧЕЛОВЕКА /** Задорожная В.И., Выннык Н.П.

*В статье обсуждаются вопросы биоэтики и биобезопасности, связанные с применением нелицензированных вакцин в чрезвычайных эпидемических условиях; с необходимостью усовершенствования технологий получения сезонных и пандемических гриппозных вакцин, усиления мер по недопущению непредсказуемых событий после вакцинации и др. Вакцинопрофилактика как объект должна сочетать в себе одновременно медицинские, биоэтические принципы и принципы биобезопасности, направленные как на общество в целом, так и на каждого индивидуума. Ее широкомасштабное использование требует постоянного серьезного научного сопровождения и высокой нравственной, социальной, экономической ответственности на всех уровнях - от научных разработок, внедрения в производство, здравоохранение - до реализации программ иммунопрофилактики на государственном уровне.*

**Ключевые слова:** вакцинопрофилактика, технологический процесс, биоэтика, биобезопасность, инфекционные болезни.

**QUESTIONS OF BIOETHICS AND BIOSAFETY IN THE PROBLEM OF BIOTECHNOLOGY AND USE OF VACCINE FOR PREVENTION OF HUMAN INFECTIOUS DISEASES / Zadorozhna V., Vynnyk N.**

**Introduction.** *The constant search and expansion of the spectrum of infectious diseases against which vaccines are created, the development of innovative technologies for vaccine procurement, the widespread use of immunization among healthy individuals, in particular as obligatory vaccinations, direct or indirect impact of massive immunization measures on the country's biosafety and other needs to be addressed by a number of bioethical and biosecurity problems.*

**The purpose of the work is** to analyze some issues of bioethics and biosecurity related to the production and use of vaccines for the prevention of human infectious diseases.

**Materials and methods of research.** *The article identified and analyzed the main issues of bioethics and biosecurity associated with the production and use of vaccines for the prevention of human infectious diseases. The issues of bioethics and biosecurity related to the use of unlicensed vaccines in emergency epidemic conditions (on the example of the epidemic of Ebola disease) are discussed; with the need to improve the technology of obtaining seasonal and pandemic influenza vaccines (the use of transplant cell cultures and other technologies instead of chicken embryos, especially concerning the virus A (H3N2)), strengthening measures to prevent unpredictable events after vaccination, etc. Emphasizes the role of vaccination as one of the most significant medical achievements of mankind.*

**Conclusions and perspectives off other research.** *In the problem of vaccination, it is always necessary to take into account the fact that the vaccine is administered in a healthy way, and unlike the therapeutic drug, it does not allow us to trace the dynamics of health improvement. At the level of an ordinary member of society, it often complicates awareness of the benefit / risk ratio of vaccination.*

*Vaccine prevention as an object should combine simultaneously the medical, bioethical principles and principles of biosafety, aimed at both society in general and each individual. Its widespread use requires constant, serious scientific support and high moral, social and economic responsibility at all levels - from scientific research, implementation to production, health care to the implementation of immune prevention programs at the state level.*

**Key words:** vaccine prophylaxis, bioethics, biosecurity, technological process, infectious diseases.

## REFERENCES

1. Jeong H., Seong B.L. (2017) Exploiting virus-like particles as innovative vaccines against emerging viral infections. *J. Microbiol.* Vol.55, 3., 220 – 230 [ in English].
2. Kindsmüller K., Wagner R. (2012) Synthetic biology: Impact on the design of innovative vaccines. *Human Vaccines.* Vol.7, 6., 658 – 662 [ in English].
3. Zadorozhna V.I., Frolov A.F., Mojsejeva G.V. (2011) Pytannja bioetyky v problemi imunoprofilaktyky [Questions of bioethics in the problem of immune prophylaxis]. *Integratyvna antropologija (mizhnarodnyj medyko-filosofs'kyj zhurnal).* – *Integrative Anthropology (International Medical and Philosophical Journal).* Vol.17, 1., 43 – 46 [In Ukraine].
4. Zadorozhnaja V.I. (2017) Byoetycheskiye aspekty byobezopasnosti, kasajushhiesja shyrokomashtabnoj specyfycheskoj profylaktyky ynfekcyonnyh boleznej [Bioethical aspects of biosafety, concerning large-scale specific prevention of infectious diseases]. *Materialy naukovy-praktychnoi' konferencii' z mizhnarodnoju uchastju: Infekcijni hvoroby suchasnosti: etiologija, epidemiologija, diagnostyka, likuvannja, profylaktyka, biologichna bezpeka – Materials of the scientific-practical conference with international participation: Infectious diseases of the present: etiology, epidemiology, diagnostics, treatment, prevention, biological safety.* Kiev. S. 75-76. (In Russian).
5. WHO: Ethical considerations for use of unregistered interventions for Ebola virus disease (EVD): Summary of the panel discussion. - 12 August 2014. [www.who.int](http://www.who.int) – Retrieved from: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2014/ebola-ethical-review-summary/en/> [ in English].

6. WHO: Essential medicines and health products: Vaccines. *www.who.int* – Retrieved from: - [http://www.who.int/medicines/ebola-treatment/emp\\_ebola\\_vaccines/en/](http://www.who.int/medicines/ebola-treatment/emp_ebola_vaccines/en/) [ in English].
7. Milián E., Kamen A.A. (2015) Current and Emerging Cell Culture Manufacturing Technologies for Influenza Vaccines. *Biomed. Res. Int.* V.2015., 11 p. [ in English].
8. Skowronski D.M., Janjua N.Z., De Serres G. et al. (2014) Low 2012-13 influenza vaccine effectiveness associated with mutation in the egg-adapted H3N2 vaccine strain not antigenic drift in circulating viruses. *PLoS One.* 2014. 9(3):e92153. [ in English].
9. Wu N.C. , Zost S.J., Thompson A.J. et al. (2017) A structural explanation for the low effectiveness of the seasonal influenza H3N2 vaccine. *PLoS Pathog.* 13(10): e1006682. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5667890/> [ in English].
10. Raymond D.D., Stewart S.M., Lee J. et al. (2016) Influenza immunization elicits antibodies specific for an egg-adapted vaccine strain. *Nat. Med.* Vol. 22, 12, 1465–1469. [ in English].
11. Ahmed S.S., Schur P.H., MacDonald N.E., Steinman L. (2014) Narcolepsy, 2009 A(H1N1) pandemic influenza, and pandemic influenza vaccinations: what is known and unknown about the neurological disorder, the role for autoimmunity, and vaccine adjuvants. *J. Autoimmun.* Vol. 50, 1-11 [ in English].
12. Ahmed S.S., Montomoli E., Pasini F.L., Steinman L. (2016) The Safety of Adjuvanted Vaccines Revisited: Vaccine-Induced Narcolepsy. *Isr. Med. Assoc. J.* Vol. 18, 3-4., 216-220 [ in English].
13. Ahmed S.S., Steinman L. (2017) Narcolepsy and influenza vaccination-induced autoimmunity. *Ann. Transl. Med.*, Vol.5, 1., 25. [ in English].
14. CDC: Historical Vaccine Safety Concerns – Retrieved from: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/concerns-history.html> [ in English].
15. Curtis T. (2004) Monkeys, viruses, and vaccines. *The Lancet.* Vol. 364, 9432, 407–408 [ in English].
16. Han HH, Karkada N, Jayadeva G, Dubin G. (2017) Serologic response to porcine circovirus type 1 (PCV1) in infants vaccinated with the human rotavirus vaccine, Rotarix™: A retrospective laboratory analysis. *Hum. Vaccin. Immunother.* Vol. 13, 1., 237-244 [ in English].
17. Mijatovic-Rustempasic S., Immergluck L.C., Parker T.C. et al. (2017) Shedding of porcine circovirus type 1 DNA and rotavirus RNA by infants vaccinated with Rotarix. *J. Human Vaccines & Immunotherapeutics.* Vol. 13, 4., 928 – 935 [ in English].