



Основные группы адъювантов и перспективы их использования для специфической профилактики особо опасных и других инфекционных болезней

Филиппенко А.В.[✉], Труфанова А.А., Иванова И.А., Омельченко Н.Д.

Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия

Аннотация

Цель данного обзора — анализ опубликованных в последние десятилетия научных работ, посвящённых изучению адъювантной способности веществ различного происхождения и химической природы (адъювантов), и оценка эффективности их применения для вакцинопрофилактики различных инфекций, в том числе особо опасных.

Проведённый анализ литературы, представленной в базах PubMed, Web of Science, Scopus, eLibrary, свидетельствует о том, что поиск новых веществ и препаратов, обладающих способностью усиливать иммунный ответ на антигены, входящие в состав антибактериальных и противовирусных зарегистрированных вакцин, а также экспериментальных профилактических препаратов, является важным и перспективным направлением. Использование различных веществ и соединений в качестве адъювантов усиливает иммуногенную и протективную способность вакцин, позволяет уменьшить антигенную нагрузку на организм человека и создать напряжённый иммунный ответ у лиц со сниженной иммунологической активностью и пожилого возраста. При выборе адъюванта необходимо учитывать направленность его действия на формирование как местного, так и системного специфического иммунного ответа в зависимости от характера возбудителя.

Ключевые слова: адъюванты, вакцины, специфическая профилактика, клеточный и гуморальный иммунный ответ, бактериальные и вирусные инфекции, особо опасные инфекции

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Филиппенко А.В., Труфанова А.А., Иванова И.А., Омельченко Н.Д. Основные группы адъювантов и перспективы их использования для специфической профилактики особо опасных и других инфекционных болезней. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2023;100(3):237–246.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-339> EDN: <https://www.elibrary.ru/ndfwtl>

Review
<https://doi.org/10.36233/0372-9311-339>

The main groups of adjuvants and the prospects of their use for the specific prevention of particularly dangerous and other infectious diseases

Anna V. Filippenko[✉], Anastasia A. Trufanova, Inna A. Ivanova, Natalia D. Omelchenko

Rostov-on-Don Anti-Plague Institute, Rostov-on-Don, Russia

Abstract

The **purpose** of this review is to analyze scientific data on the adjuvant properties of substances of various origin and chemical nature (adjuvants) published in recent decades and to evaluate the effectiveness of their use in the vaccination against various infections, including particularly dangerous ones.

The analysis of the literature data available in PubMed, Web of Science, Scopus, eLibrary databases, indicates that the search for new substances and drugs with the ability to enhance the immune response to antigens

that are part of antibacterial and antiviral registered vaccines, as well as experimental preventive drugs, is an important and promising direction. The use of various substances and compounds as adjuvants enhances the immunogenic and protective properties of vaccines, reduces the antigenic load on the human body and causes a tense immune response in individuals with reduced functioning of immune system and in the elderly. When choosing an adjuvant, it is necessary to take into account the direction of its action on the formation of both local and systemic specific immune response, depending on the nature of the pathogen.

Keywords: adjuvants, vaccines, specific prophylaxis, cellular and humoral immune response, bacterial and viral infections, especially dangerous infections

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Filippenko A.V., Trufanova A.A., Ivanova I.A., Omelchenko N.D. The main groups of adjuvants and the prospects of their use for the specific prevention of particularly dangerous and other infectious diseases. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2023;100(3):237–246.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-339>

EDN: <https://www.elibrary.ru/ndfwl>

Применение современных технологий в создании профилактических препаратов привело к уменьшению побочных эффектов вакцинации, но способствовало снижению их иммуногенности [1]. Наиболее эффективным решением этой проблемы является использование адъювантов, способных усиливать иммуногенную и протективную способность вакцинных препаратов и снижать антигенную нагрузку на организм человека [2]. Адъюванты — это вещества различного происхождения и химической природы, оказывающие неспецифическое стимулирующее действие на иммунный ответ при их совместном применении со специфическими антигенами. Адъюванты делятся на минеральные, бактериальные и их синтетические аналоги, масляные эмульсии, синтетические высокомолекулярные вещества, цитокиновые, комбинированные, корпускулярные, адъюванты растительного происхождения [3]. Для повышения эффективности вакцин при инфекционных заболеваниях используют адъюванты, различные по физико-химическим свойствам, механизму действия, происхождению [4].

Минеральные соединения долгое время были практически единственными разрешёнными к применению адъювантами в составе вакцин, и в настоящее время они остаются одними из самых востребованных адъювантов в составе действующих лицензированных вакцин [5]. Механизм их действия обусловлен воспалительной реакцией в месте введения, что способствует постепенному высвобождению иммуногенного вещества и транспорту иммунокомпетентных клеток в лимфоидные органы для обеспечения преимущественно гуморального иммунного ответа. Такие вещества, как гидроксид алюминия, фосфат алюминия, кальций фосфат и т.д., входят в состав многих вакцинных препаратов [6, 7]. Недавние исследования показали, что добавление фосфата алюминия к экспериментальной конъюгированной вакцине против холеры усиливает иммунные реакции; выработку специфических антител, активацию В-клеток памяти и увеличивает защиту от токсигенных штаммов *Vibrio cholerae* [8].

В настоящее время активно изучается возможность использования адъювантов микробного проис-

хождения и их синтетических аналогов для повышения эффективности различных вакцин. Они взаимодействуют с Toll-подобными рецепторами клеток врождённого иммунитета, что способствует в последующем запуску процесса формирования адаптивного иммунного ответа [9]. Хорошо известными бактериальными лигандами являются липополисахарид клеточной стенки бактерий, CpG-олигодезоксинуклеотиды, мурамилдипептид, флагеллин (жгутиковый компонент бактерий) [10].

Доказано наличие высокой адъювантной активности у синтезированной бактериальной ДНК с высоким содержанием CpG-олигонуклеотидов (цитозин-гуанин олигодезоксинуклеотиды). CpG-олигонуклеотиды активируют систему врождённого иммунитета, модулируют иммунный ответ, переключая Th2 на Th1, повышают уровень иммунного ответа даже на слабоиммуногенные антигены [10]. Добавление CpG-олигонуклеотидов в коммерческие вакцины против гепатита В «Engerix-B» (Бельгия) и гриппа «Fluagix» (Германия) привело к усилению иммунного ответа и позволило снизить дозировку белков, входящих в их состав [11]. Высокая эффективность этого препарата показана также при вакцинации против ВИЧ, гриппа, вирусов простого герпеса и папилломы человека, вируса восточного энцефалита лошадей [12].

Иммуностимулирующие свойства CpG-олигонуклеотидов были успешно использованы и при конструировании рекомбинантных вакцин для специфической профилактики чумы [13]. CpG-олигонуклеотиды, конъюгированные с поверхностным гликопротеином *Yersinia pestis*, вызывали усиленный иммунный ответ и защищали экспериментальных животных от бубонной и лёгочной чумы [14]. Экспериментальная химическая сибиреязвенная комбинированная вакцина с синтетическими CpG-олигонуклеотидами под названием «AV-7909» была допущена к стадии клинических испытаний [15].

Высокой иммуногенной активностью характеризуется мурамилдипептид — один из основных составляющих бактериальной оболочки. Взаимодействуя с рецепторами системы врождённого иммунитета, он запускает широкий спектр иммунологических реакций, которые

приводят в конечном результате к Т-клеточной активации и определяют развитие иммунного ответа по Th1-типу. Адьювантной способностью обладает синтетический аналог мурамилдипептида — ликопид (глюкозамуромилдипептид). Так, сочетанное использование живой бруцеллезной вакцины и ликопида позволило снизить вызванные ежегодной вакцинацией против бруцеллеза патологические проявления, касающиеся системы фагоцитоза и клеточного иммунитета, у лиц, находящихся в зоне риска [16]. Одновременное введение ликопида и вакцины холерной бивалентной химической увеличивало эффективность противохолерной вакцинации в эксперименте даже при снижении рекомендуемой дозы вакцины [17]. Проведены успешные эксперименты, доказывающие целесообразность использования комплексного препарата на основе F1-антигена и клеточных оболочек *Y. pestis* в сочетании с адьювантами — тотальной ДНК *Y. pestis* EV НИИЭГ и синтетическим мурамилдипептидом для создания эффективной противочумной вакцины, способной активировать как врождённый, так и адаптивный иммунитет [18].

Выявлено наличие адьювантной активности у флагелина — жгутикового компонента бактерий. Показано, что флагеллин в качестве адьюванта усиливал иммунный ответ Th1-типа на антигены чумного микроба, что обеспечивало защиту от респираторной инфекции *Y. pestis* 100% мышей [19].

Водно-масляные адьюванты одними из первых стали использоваться для усиления иммуногенной активности различных антигенов. Среди масляных эмульсионных адьювантов наиболее широко известен полный адьювант Фрейнда, в состав которого входит минеральное масло (85%), а также моноолеатманнит с термоинактивированными *Mycobacterium tuberculosis*. Механизм действия данного адьюванта основан на формировании резервуара антигена, защищённого от деградации, в то время как бактериальные компоненты активируют Т-клеточный иммунный ответ. В настоящее время в медицинской практике данный препарат не используется из-за множества системных и местных побочных реакций [20]. Адьювант MF59, производимый компанией «Novartis» (Швейцария), представляющий собой масляно-водную эмульсию, состоящую из сквалена и поверхностно-активных веществ Tween 80 и Span 85B, входит в состав инактивированной противогриппозной вакцины «FLAUD», которая производится с 1997 г. корпорацией «Chiron» (Великобритания) [21]. MF59 способен индуцировать как клеточные, так и гуморальные иммунные реакции, в том числе выработку высоких титров специфических антител; стимулировать врождённые иммунные клетки к продукции хемокинов, которые, в свою очередь, привлекают лейкоциты в очаг воспаления; усиливать поглонительную способность макрофагов и их миграцию в лимфатические узлы для инициации адаптивного иммунного ответа. Данный препарат обладает меньшей токсичностью по сравнению с адьювантом Фрейнда и хорошо переносится организмом [22].

Высокомолекулярные синтетические вещества различной химической природы, обладающие иммуномодулирующей активностью, в настоящее время являются одними из наиболее перспективных адьювантов. Широко используются в клинической практике препараты совидон (сополимер N-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридин) и гиалуронат натрия (биополимер, полисахарид). В России производится вакцина против гриппа «Совигрипп», в состав которой включён совидон [23], и вакцина против вирусов простого герпеса «Витагерпавак», содержащая гиалуронат натрия [24].

Синтетические молекулы, принадлежащие к классу имидазохинолинов, являются агонистами TLR7/8-рецепторов и способны индуцировать иммунный ответ Th1 [25]. К таким препаратам относится имиквимод, который при сочетанном применении с квадριвалентной рекомбинантной вакциной против вируса папилломы человека в 94,4% случаев приводил к длительной клинической ремиссии этой хронической инфекции [26]. Использование при вакцинации этого адьюванта, сконъюгированного с антигенами вируса бешенства, в 3 раза увеличивало выживаемость лабораторных животных по сравнению с препаратом, в котором использовались только антигены [27].

Введение иммуномодулятора глутоксима (глутамил-цистеинил-глицин динатрий) повышало иммуногенность экспериментальной вакцины против гепатита E [28].

В ходе исследования целесообразности использования препарата маннатида в качестве адьюванта для интраназальной вакцинации против гриппа у мышей были доказаны его эффективность и безопасность, способность успешно индуцировать как антитела в сыворотке и на слизистых, так и клеточно-опосредованный ответ [29].

В ходе различных экспериментов показано, что полиоксидоний (азоксимера бромид — производное пиперазина (N-окисленного полиэтилена), разработанный в Институте иммунологии МЗ РФ, является универсальным адьювантом для многих антигенов, его использование позволяет снизить риск развития нежелательных реакций у вакцинированных, уменьшить дозы вирусных антигенов, при этом увеличивая их иммуногенность. Этот препарат включён в качестве адьюванта в субъединичную гриппозную вакцину «Гриппол» и в поливакцину для терапии и профилактики хронической герпетической инфекции, вызванной вирусами простого герпеса 1-й и 2-й групп [30].

Введение полиоксидония в состав экспериментальной комбинированной вакцины против вирусного гепатита A и B «Гепол A+B» позволило уменьшить антигенную нагрузку и повысить иммуногенность входящих в состав дивакцины антигенов [31]. Другие исследования показали, что полиоксидоний значительно увеличивал эффективность вакцины против цитомегаловирусов человека и уменьшал количество инъекций вакцинного штамма [32].

Показана эффективность полиоксидония при использовании его в качестве адьюванта при вакцинации против бактериальных особо опасных инфекций. Этот

иммуномодулятор оказывал стимулирующее воздействие на реактивность клеток фагоцитарной системы привитых от чумы лабораторных животных, повышал протективную активность живой противочумной вакцины почти в 3 раза, что сделало возможным существенно снизить дозу вакцины, не теряя при этом эффективности защиты организма от чумной инфекции [33]. Другими авторами путём оценки внутриклеточной экспрессии цитокинов Т-хелперами селезёнки была доказана целесообразность применения полиоксидония при иммунизации экспериментальных животных вакцинным штаммом *Y. pestis* EV НИИЭГ [34].

Полиоксидоний и даларгин (синтетический гексапептид) усиливали протективные свойства вакцинного штамма *Y. pestis* [35]. Сочетанное введение экспериментальным животным вакцинного штамма *Y. pestis* EV НИИЭГ с полиоксидонием или ингароном (интерфероном (ИФН) γ) продемонстрировало, что и тот и другой способствовали активации клеточного и гуморального иммунного ответа, продукции медиаторов клеточного звена иммунитета [36].

Саратовские исследователи установили, что сочетанное использование полиоксидония и вакцинного штамма туляремиального микроба приводило к активации спленоцитов, пониженной интенсивности повреждения макрофагов в селезёнке и брюшной полости экспериментальных животных и повышению титров специфических противотуляремиальных антител [37]. Показана целесообразность использования полиоксидония и даларгина для снижения реактогенных свойств живой туляремиальной вакцины [38].

Об эффективности применения полиоксидония для совершенствования специфической профилактики холеры свидетельствуют эксперименты по созданию конъюгатов диацелированных липополисахаридов сероваров Инаба или Огава, а также В-субъединицы холерного токсина с полиоксидонием. Конъюгаты в большей степени стимулировали антибактериальный и антиоксидантный гуморальный ответ против антигенов по сравнению с используемыми в то время противохолерными вакцинами. Кроме этого, они снижали аллергические и другие побочные реакции на вакцинацию¹. Позднее показано, что полиоксидоний усиливал экспрессию маркеров ранней и поздней активации на иммунокомпетентных клетках, стимулировал пролиферацию CD3⁺, CD4⁺, CD19⁺-лимфоцитов, увеличивал количество антигенспецифических антителообразующих клеток, выработку специфических иммуноглобулинов в сыворотке крови и тонком кишечнике экспериментальных животных на начальных этапах формирования противохолерного иммунитета. Причём повышение иммуногенных свойств холерной вакцины под влиянием полиоксидония сохранялось в отдалённые сроки поствакцинального периода [39].

При изучении влияния имунофана (синтетический пептид) на формирование поствакцинального противохолерного иммунитета, а также на течение и исход инфекционного процесса у экспериментальных животных выявлено, что его применение предотвращало развитие транзитного поствакцинального апоптотического иммунодефицита и снижало степень выраженности инфекционного процесса при экспериментальной холере [40].

Обнаружена способность иммунопрепаратов имунофана и бестима (гамма-D-глутамил-триптофан) повышать иммуногенные свойства противомелиоидозных препаратов, увеличивая выживаемость экспериментальных животных после их заражения высоковирулентными штаммами возбудителя [41].

Показано, что синтетический гликолипид α -галактозилцерамид (α -GalCer), который специфически связывается с CD1d, неклассической молекулой МНС I, способен проявлять адьювантную активность для белковых и ДНК-вакцин. Положительный опыт сочетанного применения α -GalCer с ДНК-вакциной против гриппа позволил сделать вывод о целесообразности использования этого адьюванта при разработке противогриппозных профилактических средств [42]. Внутрижелудочная иммунизация мышей цельноклеточным убитым антигеном *Helicobacter pylori* и α -GalCer индуцировала эффективную иммунную защиту против этого возбудителя, что свидетельствует о перспективности использования этого адьюванта в составе пероральной вакцины против данной инфекции [43]. Пероральное введение α -GalCer в сочетании с вакциной «Dukogal» (Швеция) и с убитым штаммом *Vibrio cholerae* O1 HikojimaMS1342, коэксспрессирующим антигены липополисахарида *Ogawa* и *Inaba* O1 и скомбинированным с рекомбинантной субъединицей В *V. cholerae*, продемонстрировало увеличение иммуногенности как вакцины, так и антигенов возбудителя холеры [44]. Сочетанное применение вакцины против холеры «Dukogal» (Швеция) и сульфатида (сульфатированного гликофинголипида (3-О-сульфо-галактозилцерамид)) приводило к усилению продукции секреторного иммуноглобулина А в кишечнике экспериментальных животных и к активации натуральных киллеров, что свидетельствовало о перспективности применения сульфатида в качестве адьюванта при противохолерной вакцинации [45].

В особую группу иммуноадьювантов выделены цитокины природного и рекомбинантного происхождения. Первые цитокины (ИФН) получали из крови доноров, что было низкорентабельно и довольно затратно. С развитием генно-инженерных технологий были синтезированы современные препараты (виферон, ингарон, интераль и т.д.), содержащие рекомбинантный ИФН- α или ИФН- γ . Показано, что ИФН- α действует как эффективный адьювант для формирования противовирусного иммунитета, а его влияние на дифференцировку и активацию дендритных клеток играет важную роль в индукции защитных реакций при разработке различных противовирусных вакцин [46]. Доказано адьювантное действие препара-

¹ Петров Р.В., Хаитов Р.М., Некрасов А.В. и др. Способ получения вакцины против холеры. Патент РФ № 2021817; 1994 г. (опубликован 27.09.2000).

тов на основе рекомбинантных белков цитокинов — беталейкин (интерлейкин (ИЛ) 1 β), ронколейкин (ИЛ-2), альнорин (фактор некроза опухоли- α), аффинолейкин — при вакцинации против гепатитов А и В, бешенства, клещевого энцефалита у животных. Наиболее эффективно влияние этих иммуoadъювантов проявлялось на экспериментальной модели животных с иммуносупрессией (ответ на специфические антигены увеличивался в 1,5–7,3 раза), а также при использовании малых доз вакцин, на которые, в случае их использования без цитокинов, развивался слабый иммунный ответ [47]. Применение препарата виферон (человеческий генно-инженерный ИФН- $\alpha_2\beta$) при противогриппозной вакцинации способствовало раннему формированию специфического иммунитета и снижало частоту и тяжесть заболевания в эпидемический сезон [48]. При использовании вакцины «Engerix-B» против гепатита В хорошо зарекомендовали себя рекомбинантный ИЛ-1 β и цитокиновый препарат беталейкин, применение которых позволило повысить эффективность вакцинации у больных с вторичными иммунодефицитами и хроническим инфекционным синдромом [49]. ИЛ-12 эффективно применялся в составе вакцины против гепатита В, а также в ДНК-вакцине против гепатита С, повышая их иммуногенность за счёт стимуляции продукции ИЛ-4 и ИФН- γ , усиливающих противовирусную защиту [50]. Применение ИЛ-2 в качестве адъюванта в составе экспериментальной вакцины против гепатита С способствовало активации клеточного звена иммунитета [51]. Последовательное введение ИЛ-6, ИЛ-7 и ИЛ-15 увеличивало формирование CD4⁺-Т-клеток памяти к ДНК-вакцине против ящура [52].

ИЛ-15 в сочетании с ИЛ-21 значительно повышал иммуногенный эффект ДНК-вакцины против инфекции, вызванной *Toxoplasma gondii*, усиливая пролиферацию лимфоцитов [53].

О.Б. Демьянова и соавт. доказали, что рекомбинантные цитокины, воздействуя преимущественно на механизмы клеточного иммунитета, могут быть использованы для повышения иммуногенности и протективности антигенов возбудителя мелиоидоза. При этом для стимуляции первой фазы иммунного ответа целесообразно применение ИФН- γ , инициирующего неспецифические клеточные факторы защиты, а для усиления специфического клеточного иммунного ответа предпочтительно использовать ИЛ-2 [54].

В опытах на взрослых кроликах и морских свинках доказана адъювантная способность препаратов беталейкина (рекомбинантный ИЛ-1 β) и полиоксидония в отношении иммуногенной и протективной активностей живой противочумной вакцины [55].

Было замечено, что для усиления иммуностимулирующего действия на макроорганизм наиболее эффективным было составление комбинации из двух или нескольких адъювантов, входящих в состав вакцинного препарата. Адъювантная активность суммируется, что усиливает иммунный ответ и может активировать как гуморальный, так и клеточный иммунитет в зависимости от антигенов,

входящих в исследуемую вакцину. Так, комбинация из гидроокиси алюминия и монофосфорилированного липида А, зарегистрированная как адъювантная система AS04, входит в состав вакцины против гепатита В, которая разработана для пациентов с хроническими заболеваниями почек, одобрена и разрешена к применению в США и некоторых европейских государствах [56]. Другая зарегистрированная адъювантная система AS01 состоит из монофосфорилированного липида А и гликозида сапонина, выделяемого из коры *Quillaja saponaria* Molina, инкапсулированных в липосомную структуру. AS01 активирует каспазу-1, способствует активации инфламмосомы и высвобождению ИЛ-1 β , а также ИЛ-18. Высвобождение ИЛ-18 вызывает быструю продукцию ИФН- γ , особенно натуральными киллерами, тем самым способствуя созреванию дендритных клеток и индукции клеточного иммунного ответа. Этот адъювант входит в состав вакцины против малярии [57]. Комбинация адъюванта, полученного из холерного токсина и липидных наночастиц, значительно улучшала иммуногенность и протективность экспериментальной интраназальной универсальной вакцины против гриппа [58]. Включение комбинированного адъюванта, состоящего из субъединицы А холерного токсина и ИЛ-15, в двухвалентную вакцину против сибирской язвы и натуральной оспы приводило к значимому увеличению титра антител и выживаемости экспериментальных животных после заражения спорами сибирской язвы по сравнению с контрольной группой, иммунизированной только вакциной [59].

Особую группу составляют корпускулярные адъюванты. Установлено, что некоторые природные частицы способствуют формированию депо антигена, тем самым усиливая иммунный ответ. О возможности применения в качестве адъювантов при оральной вакцинации против холеры синтезированных мезопористых углеродных наночастиц кремнезема, в которые помещена рекомбинантная частица субъединицы В *V. cholerae*, свидетельствуют результаты, полученные зарубежными авторами. Доказана более высокая эффективность этого комплекса в индукции иммунных реакций, чем при использовании просто антигенов *V. cholerae* [60]. Прототип вакцины, состоящей из конъюгатов антигенов *V. cholerae* с наночастицами золота, показал на модели животных высокую иммуногенность, превосходящую таковую у коммерческой вакцины, используемой в качестве контроля [61]. Оценка эффективности наночастиц селена с налоксаном (антагонистом опиоидных рецепторов) в качестве нового адъюванта для усиления иммунных реакций, вызванных введением убитых *V. cholerae*, выявила значительное увеличение синтеза специфических к *V. cholerae* иммуноглобулинов классов G и A и более высокую выживаемость мышей по сравнению с группой животных, вакцинированных «Dukoral» [62].

Внимания заслуживают также вещества, выделенные из природных растительных компонентов, такие как хитозан, глюкан, манноза, полисахарид инулина и полисахарид китайской лекарственной травы. Они обладают

свойствами внутренней иммуномодуляции, биосовместимости, биоразлагаемости, низкой токсичности и безопасности. Доказано, что различные природные полисахариды усиливают гуморальный, клеточный иммунитет, что позволяет использовать их для повышения иммуногенности многих вакцин [63].

Широко исследуемым природным компонентом является гликозид — сапонин, выделенный из коры растения *Guillaja saponaria*. Получаемый из сапонина иммуностимулирующий комплекс усиливает иммуногенность протеиновых, гликопротеиновых и полисахаридных антигенов, стимулирует секрецию цитокинов, регулирующих клеточный и гуморальный иммунный ответ [64]. Дельта-инулин, кристаллизованная форма полисахарида инулина, выпускаемая как адъювант под торговым названием «Advax», усиливает иммуногенность вакцин, что было показано на различных биомоделях инфицированных вирусами гриппа, японского энцефалита, лихорадки Западного Нила, гепатита В и вирусом иммунодефицита человека [65]. Пептидогликан кислый, выделенный из ростков картофеля и зарегистрированный как лечебный препарат «Иммуномакс», при использовании в качестве адъюванта для синтетической пептидной вакцины против гепатита С в значительной степени увеличивал её иммуногенность [66]. Добавление хитозана (природного биополимера) и альгинатной соли к экспериментальной парентеральной убитой вакцине против холеры значительно улучшало иммунный ответ, о чём свидетельствуют увеличение числа специфических антител, усиление пролиферации иммунокомпетентных клеток и высокая степень защиты от различных доз *V. cholerae* [67].

О возможности использования *транс*-ретиноевой кислоты в качестве адъюванта при специфической профилактике кишечных инфекций свидетельствует то, что приём витамина А за час до пероральной вакцинации против брюшного тифа способствует увеличению секреции секреторного иммуноглобулина А в кишечнике детей [68]. Данный подход может быть простым, дешёвым и безопасным способом предотвращения смертности, вызванной диарейными заболеваниями, для стран с низким уровнем дохода. Применение *транс*-ретиноевой кислоты до вакцинации снижает воспалительный процесс в тонком кишечнике, а также повышает иммунный ответ и защитную эффективность экспериментальной пятивалентной вакцины из везикул наружных мембран *V. cholerae* [69].

Таким образом, анализ современной литературы показал, что для повышения эффективности вакцинации против бактериальных и вирусных инфекций в качестве адъювантов широко используются различные вещества и соединения как природного, так и синтетического происхождения. Применение иммуноадъювантов усиливает иммуногенную и протективную способность вакцинных препаратов, позволяет снизить антигенную нагрузку на организм человека и создать напряжённый иммунный ответ у лиц со сниженной иммунологической активностью и пожилого возраста.

Наши представления о механизмах взаимодействия адъювантов с клетками иммунной системы организма остаются неполными. Необходимо продолжать исследования в этой области, поскольку это имеет решающее значение для использования существующих и новых препаратов в стимуляции развития оптимального иммунного ответа против различных возбудителей инфекции [70, 71]. При выборе адъюванта необходимо учитывать направленность его действия на формирование как местного, так и системного специфического иммунного ответа в зависимости от характера патогена. Поиск новых веществ и препаратов, обладающих способностью усиливать иммунный ответ на антигены, входящие в состав антибактериальных и противовирусных вакцин, является важным и перспективным направлением разработки и совершенствования профилактических средств против различных инфекций, в том числе особо опасных.

Несмотря на очевидные успехи, которые были достигнуты по применению новых адъювантов для совершенствования существующих и экспериментальных вакцин, разработчики вакцин не спешат применять их в клинической практике в основном из-за отсутствия данных по корреляции адъювантности *in vitro* и *in vivo* [72].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ | REFERENCES

1. O'Neill K.L., Shrimali P.C., Clapaks Z.P., et al. Supramolecular vaccine systems based on peptides. *Acta Biomater.* 2021;(133):153–67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.05.003>
2. Di Pasquale A., Preiss S., Tavares Da Silva F., Garçon N. Vaccine adjuvants: from 1920 to 2015 and beyond. *Vaccines (Basel)*. 2015;3(2):320–43. DOI: <https://doi.org/10.3390/vaccines3020320>
3. Миронов А.Н., ред. *Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том 3.* М.; 2014. Mironov A.N., ed. *Guidelines for the Examination of Medicines. Volume 3.* Moscow; 2014.
4. Васильева Д.В., Григорьева М.С., Ворфоломеева Е.В. и др. Иммуноадъюванты, классификация и их применение в фармацевтическом производстве. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2017;(3):80–8. Vasil'eva D.V., Grigor'eva M.S., Vorfolomeeva E.V., et al. Immunoadjuvants, its classification and application in pharmaceutical industry. *Drug Development & Registration.* 2017;(3):80–8. EDN: <https://www.elibrary.ru/zrqdnf>
5. Facciola A., Visalli G., Laganà A., Di Pietro A. An overview of vaccine adjuvants: current evidence and future perspectives. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(5):819. DOI: <https://doi.org/10.3390/vaccines10050819>
6. Семакова А.П., Микшис Н.М. Адъювантные технологии в создании современных вакцин. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2016;(2):28–35. Semakova A.P., Mikshis N.M. Adjuvant technologies in the construction of advanced vaccines. *Problems of Particularly Dangerous Infections.* 2016;(2):28–35. DOI: <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2016-2-28-35>. EDN: <https://www.elibrary.ru/wcdosp>
7. Микшис Н.И., Попова П.Ю., Семакова А.П., Кутырев В.В. Лицензированные сибиреязвенные вакцины и экспериментальные препараты на стадии клинических исследований. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2017;94(4):112–26. Mikshis N.I., Popova P.Yu., Semakova A.P., Kuttyrev V.V. Licensed anthrax vaccines

- and experimental preparations at the stage of clinical trials. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2017;94(4):112–26.
DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2017-4-112-126>
EDN: <https://www.elibrary.ru/ysqabn>
8. Jeon S., Kelly M., Yun J., et al. Scalable production and immunogenicity of conjugated cholera vaccine. *Vaccine*. 2021;39(47):6936–46.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.10.005>
 9. Laupèze B., Hervé C., Di Pasquale A., et al. Adjuvant systems for vaccines: 13 years of post-licensure experience in diverse populations have progressed the way adjuvanted vaccine safety is investigated and understood. *Vaccine*. 2019;37(38):5670–80.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.07.098>
 10. Iho S., Moema J., Suzuki F. CpG oligodeoxynucleotides as mucosal adjuvants. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2015;11(3):755–60.
DOI: <https://doi.org/10.1080/21645515.2014.1004033>
 11. Gupta K., Cooper C. A review of the role of CpG oligodeoxynucleotides as toll-like receptor 9 agonists in prophylactic and therapeutic vaccine development in infectious diseases. *Drugs R. D.* 2008;9(3):37–145.
DOI: <https://doi.org/10.2165/00126839-200809030-00001>
 12. Ma J.Z., Wang H.L., Zheng X.X., et al. CpG/Poly (I:C) mixed adjuvant priming enhances the immunogenicity of a DNA vaccine against eastern equine encephalitis virus in mice. *Int. Immunopharmacol.* 2014;19(1):74–80.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2014.01.002>
 13. Ali R., Naqvi R., Kumar S., et al. Multiple antigen peptide containing B and T cell epitopes of F1 antigen of *Yersinia pestis* showed enhanced Th1 immune response in murine model. *Scand. J. Immunol.* 2013;77(5):361–71.
DOI: <https://doi.org/10.1111/sji.12042>
 14. Hickey A.J., Lin J.S., Kummer L.W., et al. Intranasal prophylaxis with CpG oligodeoxynucleotide can protect against *Yersinia pestis* infection. *Infect. Immun.* 2013;81(6):2123–32.
DOI: <https://doi.org/10.1128/IAI.00316-13>
 15. Minang J., Inglefield J., Harris A., et al. Enhanced early innate and T cell-mediated responses in subjects immunized with Anthrax Vaccine Adsorbed Plus CpG 7909 (AV7909). *Vaccine*. 2014;32(50):6847–54.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.01.096>
 16. Богачева Н.В., Охупкина В.Ю., Пяткова Н.В. и др. Экспериментальное изучение влияния иммуномодуляторов на эффективность применения вакцины бруцеллезной живой сухой. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2016;15(2):84–91. Bogacheva N.V., Okhupkina V.Yu., Pyatkova N.V., et al. Experimental research of the influence of immunomodulators on efficiency using of brucellosis living dry vaccine. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2016;15(2):84–91.
DOI: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-2-84-92>
EDN: <https://www.elibrary.ru/xgvccz>
 17. Филиппенко А.В., Омельченко Н.Д., Пасюкова Н.И. и др. Совершенствование специфической профилактики холеры с помощью иммуномодуляторов. *Медицинская иммунология*. 2021;23(4):915–20. Filippenko A.V., Omel'chenko N.D., Pasyukova N.I., et al. Improvement of specific cholera prevention using immunomodulators. *Medical Immunology*. 2021;23(4):915–20.
DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-IOS-2248>
EDN: <https://www.elibrary.ru/oxlkhpr>
 18. Войткова В.В., Дубровина В.И., Витязева С.А. и др. Оценка иммуномодулирующих свойств субклеточных фракций чумного микроба в сочетании с адьювантами. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2014;(4):83–8. Voitkova V.V., Dubrovina V.I., Vityazeva S.A., et al. Assessment of immunomodulating properties of *Yersinia pestis* subcellular fractions in combination with adjuvants. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2014;(4):83–8.
EDN: <https://www.elibrary.ru/sjwhjt>
 19. Mizel S.B., Graff A.H., Sriranganathan N., et al. Flagellin-F1-V fusion protein is an effective vaccine against plague in mice and two species of non-human primates. *Clin. Vaccine Immunol.* 2009;16(1):21–8. DOI: <https://doi.org/10.1128/CVI.00333-08>
 20. Stills H. Adjuvants and antibody production: dispelling the myths associated with Freund's complete and other adjuvants. *ILAR J.* 2005;46(3):280–93.
DOI: <https://doi.org/10.1093/ilar.46.3.280>
 21. Vesikari T., Groth N., Karvonen A., et al. MF59-adjuvanted influenza vaccine (FLUAD) in children: safety and immunogenicity following a second year seasonal vaccination. *Vaccine*. 2009;27(45):6291–5.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.02.004>
 22. De Gregorio E., Caproni E., Ulmer J.B. Vaccine adjuvants: mode of action. *Front. Immunol.* 2013;4:214.
DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00214>
 23. Никифорова А.Н., Исакова-Сивак И.Н., Ерофеева М.К. и др. Результаты изучения безопасности и иммуногенности отечественной субъединичной адьювантной вакцины совигрипп у добровольцев 18–60 лет. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2014;(2):72–8. Nikiforova A.N., Isakova-Sivak I.N., Erofeeva M.K., et al. The results of studying the safety and immunogenicity of domestic subunit adjuvanted vaccine Sovigripp in volunteers from 18 to 60 years old. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2014;(2):72–8.
EDN: <https://www.elibrary.ru/sbeunx>
 24. Баринский И.Ф., Алимбарова А.Л., Лазаренко А.А. и др. Вакцины как средство специфической иммунокоррекции при герпетических инфекциях. *Вопросы вирусологии*. 2014;59(1):5–11. Barinskii I.F., Alimbarova A.L., Lazarenko A.A., et al. Vaccines as an approach to the immunocorrection in herpetic infections. *Problems of Virology*. 2014;59(1):5–11. EDN: <https://www.elibrary.ru/rydill>
 25. Kiefer M.E., Patel A.M., Hollingsworth S.A., Siganesh W.M. Small molecule agonists of toll-like receptors 7 and 8: a patent review 2014 – 2020. *Expert Opin. Ther. Pat.* 2020;30:825–45.
DOI: <https://doi.org/10.1080/13543776.2020.1825687>
 26. Протасов А.Д., Тезиков Ю.В., Костинов М.П. и др. Сочетанное применение вакцинации и иммунопрепарата в достижении длительной клинической ремиссии хронической ВПЧ-инфекции, проявляющейся остроконечными кондиломами аногенитальной области. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2016;15(3):60–6. Protasov A.D., Tezиков Yu.V., Kostinov M.P., et al. Combined use of vaccination and immunotherapy drugs to achieve a long-term clinical remission in patients with chronic HPV-infection manifested in condyloma acuminata of the anogenital area. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2016;15(3):60–6.
DOI: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-3-60-66>
EDN: <https://www.elibrary.ru/wclzdb>
 27. Liu R., Wang J., Yang Y., et al. Rabies virus lipopeptide conjugated to a TLR7 agonist improves the magnitude and quality of the Th1-biased humoral immune response in mice. *Virology*. 2016;497:102–10.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.virol.2016.06.019>
 28. Гуляев С.А., Ляшенко А.А., Чумаков А.М. и др. Изучение иммуногенности прототипного вакцинного препарата против гепатита Е. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2017;(3):35–43. Gulyaev S.A., Lyashenko A.A., Chumakov A.M., et al. Study of immunogenicity of a prototype vaccine against hepatitis E. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2017;(3):35–43.
DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2017-3-35-43>
EDN: <https://www.elibrary.ru/yrzdkc>
 29. Ren S.T., Zhang H.M., Sun P.F., et al. Intranasal immunization using Mannatide as a new adjuvant for inactivated influenza vaccine and its adjuvant effect compared to MF59. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169501.
DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169501>

30. Караулов А.В., Быков А.С., Волкова Н.В. Обзор исследований вакцин семейства Гриппол и развития современных адъювантов. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2019;18(4):101–24. Karaulov A.V., Bykov A.S., Volkova N.V. Review of Grippol family vaccine studies and modern adjuvant development. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019;18(4):101–24. DOI: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-4-101-119> EDN: <https://www.elibrary.ru/pnipxk>
31. Горбунов М.А., Ельшина Г.А., Игнатъев Г.М. и др. Характеристика комбинированной вакцины против гепатитов А и В с полиоксидонием (Гепол А+В) по результатам клинических испытаний. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2010;(3):14. Gorbunov M.A., El'shina G.A., Ignat'ev G.M., et al. Characteristics of the combined hepatitis A and B vaccine with polyoxidonium (Hepol A+B) based on the results of clinical trials. *BIOpreparation. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2010;(3):14. EDN: <https://www.elibrary.ru/refpet>
32. Баринский И.Ф., Алимбарова Л.М., Лазаренко А.А. и др. Иммуномодуляторы и специфические инактивированные вакцины как средство экстренной профилактики острых вирусных инфекций и профилактики рецидивов хронических вирусных заболеваний. *Иммунология*. 2015;36(2):95–8. Barinskii I.F., Alimbarova L.M., Lazarenko A.A., et al. Immunomodulators and inactivated vaccines as means of prompt prophylaxy of acute viral infections and of chronic viral diseases control. *Immunology*. 2015;36(2):95–8. EDN: <https://www.elibrary.ru/rshhnl>
33. Ключева С.Н., Кравцов А.Л., Бугоркова С.А. и др. Фагоцитарная и цитокин-продуцирующая активность лейкоцитов крови мышей линии BALB/С, привитых против чумы на фоне иммуномодуляции полиоксидонием. *Российский иммунологический журнал*. 2019;13(4):1412–20. Klyueva S.N., Kravtsov A.L., Bugorkova S.A., et al. Blood leukocyte phagocytic and cytokine-producing activity of anti-plague vaccinated BALB/c line mice against the background of immunomodulation by polyoxidonium. *Russian Journal of Immunology*. 2019;13(4):1412–20. EDN: <https://www.elibrary.ru/ajquesc>
34. Ключева С.Н., Гончарова А.Ю., Кравцов А.Л., Бугоркова С.А. Влияние иммуномодуляции на внутриклеточную экспрессию цитокинов Т-хелперами селезёнки мышей, иммунизированных *Yersinia pestis* EV НИИЭГ. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2021;98(2):156–62. Klyueva S.N., Goncharova A.Yu., Kravtsov A.L., Bugorkova S.A. Influence of immunomodulation on intracellular cytokine expression by spleen t-helpers of mice immunized by *Yersinia pestis* EV NIEG. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2021;98(2):156–62. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-28> EDN: <https://www.elibrary.ru/nfcufl>
35. Шуковская Т.Н., Курьелина А.Ф., Шавина Н.Ю., Бугоркова С.А. Влияние полиоксидония, Poly (I:C), даларгина на защитное действие вакцинного штамма *Yersinia pestis* EV НИИЭГ при экспериментальной чуме. *Российский иммунологический журнал*. 2020;23(1):41–50. Shchukovskaya T.N., Kurylina A.F., Shavina N.Yu., Bugorkova S.A. Influence of polyoxidonium, Poly(i:c), dalargin on the protective efficacy of *Yersinia pestis* vaccine strain EV line NIEG in experimental plague. *Russian Journal of Immunology*. 2020;23(1):41–50. DOI: <https://doi.org/10.46235/1028-7221-005-IOP> EDN: <https://www.elibrary.ru/jewstw>
36. Гончарова А.Ю., Бугоркова С.А., Кудрявцева О.М. и др. Экспериментальная оценка эффективности применения вакцинного штамма *Yersinia pestis* EV НИИЭГ в сочетании с иммуномодуляторами. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020;(2):71–7. Goncharova A.Yu., Bugorkova S.A., Kudryavtseva O.M., et al. Experimental evaluation of application of the vaccine strain *Yersinia pestis* EV NIEG in combination with immune-modulators. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2020;(2):71–7. DOI: <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-2-71-77> EDN: <https://www.elibrary.ru/fbjedk>
37. Кравцов А.Л., Ключева С.Н., Бугоркова С.А. Влияние иммуномодуляторов на реактивность клеток иммунной системы при моделировании противотуляремийного вакцинного процесса. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2016;15(3):94–100. Kravtsov A.L., Klyueva S.N., Bugorkova S.A. The impact of immunomodulators on reactivity the immune system cells in model vaccinal process against tularemia. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2016;15(3):94–100. DOI: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-3-94-101> EDN: <https://www.elibrary.ru/wclzep>
38. Кравцов А.Л., Ключева С.Н., Шуковская Т.Н., Бугоркова С.А. Эффект иммуномодуляторов и противотуляремийной вакцинации на апоптоз и лизис спленоцитов, взаимодействующих *in vitro* с тулярином. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2017;(3):90–4. Kravtsov A.L., Klyueva S.N., Shchukovskaya T.N., Bugorkova S.A. Effect of immunomodulators and anti-tularemia vaccination on apoptosis and lysis of splenocytes interacting with tularin *in vitro*. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2017;(3):90–4. DOI: <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2017-3-90-94> EDN: <https://www.elibrary.ru/zhgwch>
39. Филиппенко А.В., Иванова И.А., Омельченко Н.Д., Труфанова А.А. Влияние иммуномодуляторов на формирование поствакцинального противохолерного иммунитета. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022;99(1):81–92. Filippenko A.V., Ivanova I.A., Omel'chenko N.D., Trufanova A.A. The influence of immunomodulators on the formation of vaccine-induced cholera immunity. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2022;99(1):81–92. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-188> EDN: <https://www.elibrary.ru/shtorf>
40. Иванова И.А., Омельченко Н.Д., Телесманич Н.Р. и др. Изучение роли апоптоза лимфоцитов, индуцированного антигенами *Vibrio cholerae*, в формировании вторичного иммунодефицита и возможности его коррекции. *Медицинский вестник Юга России*. 2013;(1):24–7. Ivanova I.A., Omel'chenko N.D., Telesmanich N.R., et al. The study of lymphocyte apoptosis induced by *Vibrio cholerae* antigens in the formation of immunodeficiency and the possibility of its correction. *Medical Herald of the South of Russia*. 2013;(1):24–7. DOI: <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2013-1-24-27> EDN: <https://www.elibrary.ru/pxfvhd>
41. Хабарова И.А., Жукова С.И., Ротов К.А. и др. Экстренная профилактика экспериментального мелиоидоза с использованием синтетических иммуномодуляторов и гетерологичных вакцин. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2018;22(3):340–50. Khabarova I.A., Zhukova S.I., Rotov K.A., et al. Emergency prophylaxis of experimental melioidosis using synthetic immunomodulators and heterologous vaccines. *Bulletin of Peoples' Friendship University of Russia. Series: Medical*. 2018;22(3):340–50. DOI: <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2018-22-3-340-350> EDN: <https://www.elibrary.ru/ynajxn>
42. Fotouhi F., Shaffifar M., Farahmand B., et al. Adjuvant use of the NKT cell agonist alpha-galactosylceramide leads to enhancement of M2-based DNA vaccine immunogenicity and protective immunity against influenza A virus. *Arch. Virol*. 2017;162(5):1251–60. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00705-017-3230-7>
43. Longet S., Abautret-Daly A., Davitt C.J.H., et al. An oral alpha-galactosylceramide adjuvanted *Helicobacter pylori* vaccine induces protective IL-1R- and IL-17R-dependent Th1

- responses. *NPJ vaccines*. 2019;4:45.
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41541-019-0139-z>
44. Davitt C.J.H., Longet S., Albutti A., et al. Alpha-galactosylceramide enhances mucosal immunity to oral whole-cell cholera vaccines. *Mucosal Immunol*. 2019;12(4):1055–64.
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41385-019-0159-z>
45. Albutti A., Longet S., McEntee C.P., et al. Type II NKT cell agonist, sulfatide, is an effective adjuvant for oral heat-killed cholera vaccines. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(6):619.
DOI: <https://doi.org/10.3390/vaccines9060619>
46. Aricò E., Belardelli F. Interferon- α as adjuvants of antiviral and antitumor vaccines: mechanisms of action and response signature. *J. Interferon Cytokine Res*. 2012;32(6):235–47.
DOI: <https://doi.org/10.1089/jir.2011.0077>
47. Алпатов Н.А., Никитина Т.Н., Авдеева Ж.И. Иммуноадыювантное действие препаратов цитокинового ряда. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2010;(3):26–7. Alpatova N.A., Nikitina T.N., Avdeeva Zh.I. Immunoadjuvant effect of cytokine-type drugs. *Biopreparation. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2010;(3):26–7.
EDN: <https://www.elibrary.ru/refplr>
48. Чеботарева Т.А., Каряева С.К., Малиновская В.В. и др. Современные возможности повышения эффективности вакцинации против гриппа у детей высокого риска заболеваемости. *Иммунология*. 2011;32(3):146–50. Chebotareva T.A., Karyayeva S.K., Malinovskaya V.V., et al. Modern instruments for the improvement of the efficacy of anti-influenza vaccination in children of high-risk groups. *Immunology*. 2011;32(3):146–50.
EDN: <https://www.elibrary.ru/nwgvfr>
49. Симбирцев А.С., Петров А.В., Пигарева Н.В., Николаев А.Т. Новые возможности применения рекомбинантных цитокинов в качестве адыювантов при вакцинации. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2011;(1):16–20. Simbirtsev A.S., Petrov A.V., Pigareva N.V., Nikolaev A.T. New opportunities for using recombinant cytokines as adjuvants for vaccination. *Biopreparation. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2011;(1):16–20.
EDN: <https://www.elibrary.ru/rtdten>
50. Naderi M., Saeedi A., Moradi A., et al. Interleukin-12 as a genetic adjuvant enhances hepatitis C virus NS3 DNA vaccine immunogenicity. *Viol. Sin*. 2013;28(3):167–73.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s12250-013-3291-z>
51. Kupriyanov V.V., Nikolaeva L.I., Zykhova A.A., et al. The combination of three adjuvants increases the immunogenicity of a recombinant protein containing CTL epitopes of nonstructural hepatitis C virus proteins. *Virus Res*. 2020;284:197984.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.197984>
EDN: <https://www.elibrary.ru/hwnsfs>
52. Su B., Wang J., Zhao G., et al. Sequential introduction of cytokine genes to enhance cellular immune responses and CD4 (+) memory T cells during DNA vaccination. *Hum. Vaccin. Immunother*. 2012;8(11):1659–67.
DOI: <https://doi.org/10.4161/hv.22105>
53. Li Zi., Chen J., Petersen E., et al. Synergy of mIL-21 and mIL-15 in enhancing DNA vaccine efficacy against acute and chronic *Toxoplasma gondii* infection in mice. *Vaccine*. 2014;32(25):3058–65. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.03.042>
54. Демьянова О.Б., Жукова С.И., Занкович А.А. и др. Использование цитокинов и синтетических пептидов для повышения иммуногенности мелиоидозных антигенов. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2014;(3):83–5. Dem'yanova O.B., Zhukova S.I., Zankovich A.A., et al. Application of cytokines and synthetic peptides for increase in immunogenicity of melioidosis antigens. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2014;(3):83–5.
DOI: <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2014-3-83-85>
EDN: <https://www.elibrary.ru/snkbt>
55. Каральник Б.В., Пономарева Т.С., Дерябин П.Н. и др. Влияние иммуномодуляции на иммуногенную и протективную активность живой чумной вакцины. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2014;91(6):108–12. Karal'nik B.V., Ponomareva T.S., Deryabin P.N., et al. Effect of immune modulation on immunogenic and protective activity of a live plague vaccine. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2014;91(6):108–12.
EDN: <https://www.elibrary.ru/tucmmt>
56. Giannini S., Hanon E., Moris P., et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine*. 2006;24(33-34):5937–49.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.06.005>
57. Coccia M., Collignon C., Hervé K., et al. Cellular and molecular synergy in AS01-adjuvanted vaccines results in an early IFN γ response promoting vaccine immunogenicity. *NPJ Vaccines*. 2017;2:25.
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41541-017-0027-3>
58. Bernasconi V., Norling K., Gribonika I., et al. A vaccine combination of lipid nanoparticles and a cholera toxin adjuvant derivative greatly improves lung protection against influenza virus infection. *Mucosal Immunol*. 2021;14(2):523–36.
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41385-020-0334-2>
59. Park D.B., Ahn B.E., Son H., et al. Construction of a bivalent vaccine against anthrax and smallpox using the attenuated vaccinia virus KVAC103. *BMC Microbiol*. 2021;21(1):76.
DOI: <https://doi.org/10.1186/s12866-021-02121-5>
60. Karimi Bavandpour A., Bakhshi B., Najar-Peerayeh S. The roles of mesoporous silica and carbon nanoparticles in antigen stability and intensity of immune response against recombinant subunit B of cholera toxin in a rabbit animal model. *Int. J. Pharm*. 2020;573:118868.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118868>
61. Дыкман Л.А., Волох О.А., Громова О.В. и др. Получение и характеристика антител к протективным антигенам холерного вибриона, конъюгированным с наночастицами золота. *Доклады Российской академии наук. Науки о жизни*. 2020;490(1):27–30. Dykman L.A., Volokh O.A., Gromova O.V., et al. Obtaining and characteristic of antibodies to *Vibrio cholerae* protective antigens conjugated with gold nanoparticles. *Doklady Biochemistry and Biophysics*. 2020;490(1):19–21.
DOI: <https://doi.org/10.1134/S1607672920010068>
EDN: <https://www.elibrary.ru/gsuqoe>
62. Raahati Z., Bakhshi B., Najar-Peerayeh S. Selenium nanoparticles induce potent protective immune responses against *Vibrio cholerae* WC vaccine in a mouse model. *J. Immunol. Res*. 2020;2020:8872288.
DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/8874288>
63. Sun B., Zhao D., Guo S., et al. Polysaccharides as vaccine adjuvants. *Vaccine*. 2018;36(35):5226–34.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.07.040>
64. Gao S., Basu S., Yang Z., et al. Bioavailability challenges associated with development of saponins as therapeutic and chemopreventive agents. *Curr. Drug Targets*. 2012;13(14):1885–99.
DOI: <https://doi.org/10.2174/138945012804545498>
65. Курашова С.С., Дзагурова Т.К., Ишмухаметов А.А. и др. Адыюванты на основе углеводов для производства вакцин. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2018;18(2):81–91. Kurashova S.S., Dzagurova T.K., Ishmukhametov A.A., et al. Carbohydrate-based adjuvants for vaccine production. *Biopreparation. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2018;18(2):81–91.
DOI: <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2018-18-2-81-91>
EDN: <https://www.elibrary.ru/xqreju>
66. Егорова Е.А., Колесанова Е.Ф., Мельникова М.В. и др. Разработка синтетической пептидной вакцины против гепатита С. *Медицинская иммунология*. 2015;17(S):385. Egorova E.A., Kolesanova E.F., Mel'nikova M.V., et al. Development

- of a synthetic peptide vaccine against hepatitis C. *Medical Immunology*. 2015;17(S):385.
EDN: <https://www.elibrary.ru/qmxibv>
67. AbdelAllah N.H., Gaber Y., AbdelGhani S., et al. Chitosan and alginate salt as biomaterials are potential natural adjuvants for the killed cholera vaccine. *J. Biomed. Mater. Res. A*. 2022;109(12):2462–70.
DOI: <https://doi.org/10.1002/jbm.a.37240>
68. Hao X., Zhong X., Sun X. The effects of all-trans retinoic acid on immune cells and its formulation design for vaccines. *AAPS J*. 2021;23(2):32.
DOI: <https://doi.org/10.1208/s12248-021-00565-1>
69. Sinha R., Howlader D.R., Ta A., et al. Retinoic acid pretreatment down regulates *V. cholerae* outer membrane vesicles induced acute inflammation and enhances mucosal immunity. *Vaccine*. 2017;35(28):3534–47.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.05.036>
70. Pulendran B., Arunachalam P.S., O'Hagan D.T. Emerging concepts in the science of vaccine adjuvants. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2021;20(6):454–75.
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00163-y>
71. Алпатова Н.А., Авдеева Ж.И., Лысикова С.Л. и др. Общая характеристика адъювантов и механизм их действия (часть 1). *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2020;20(4):245–56. Alpatova N.A., Avdeeva Zh.I., Lysikova S.L., et al. General characteristics of adjuvants and their mechanism of action (part 1). *BIOpreparation. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2020;20(4):245–56.
DOI: <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-4-245-256>
EDN: <https://www.elibrary.ru/fvcbgm>
72. Singleton K.L., Joffe A., Leitner V.V. Review: Current trends, challenges, and success stories in adjuvant research. *Front. Immunol*. 2023;14:1105655.
DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1105655>

Информация об авторах

Филиппенко Анна Владимировна[✉] — м.н.с. лаб. иммунологии Ростовского-на-Дону противочумного институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия, filippenko.annushka@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1103-4244>

Труфанова Анастасия Александровна — м.н.с. лаб. иммунологии Ростовского-на-Дону противочумного институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4770-5994>

Иванова Инна Александровна — к.б.н., в.н.с. с врио зав. лаб. иммунологии Ростовского-на-Дону противочумного институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7068-4071>

Омельченко Наталья Дмитриевна — к.м.н., с.н.с. лаб. иммунологии Ростовского-на-Дону противочумного институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5208-7724>

Участие авторов. Филиппенко А.В., Труфанова А.А., Иванова И.А., Омельченко Н.Д. — разработка концепции; Филиппенко А.В., Труфанова А.А. — проведение исследования. Все авторы прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Статья поступила в редакцию 29.12.2022;
принята к публикации 03.03.2023;
опубликована 28.06.2023

Information about the authors

Anna V. Filippenko[✉] — junior researcher, Laboratory of immunology, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russia, filippenko.annushka@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1103-4244>

Anastasia A. Trufanova — junior researcher, Laboratory of immunology, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4770-5994>

Inna A. Ivanova — Cand. Sci. (Biol.), leading researcher with Acting Head, Laboratory of immunology, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7068-4071>

Natalia D. Omelchenko — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Laboratory of immunology, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5208-7724>

Author contribution. Filippenko A.V., Trufanova A.A., Ivanova I.A., Omelchenko N.D. — concept development; Filippenko A.V., Trufanova A.A. — conducting research. All authors made a final approval of the version to be published.

The article was submitted 29.12.2022;
accepted for publication 03.03.2023
published 28.06.2023