УДК 615.371:578.7:612.017.1
https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-1-21-29

ШИФР 14.03.09 СПЕЦИАЛЬНОСТЬ Клиническая иммунология, аллергология

CC BY 4.0

Иммунный ответ при иммунизации противовирусными вакцинами

Н. А. Алпатова*, Ж. И. Авдеева, Л. А. Гайдерова, С. Л. Лысикова, Н. В. Медуницын

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

Обзор посвящен вопросам, связанным с особенностями формирования поствакцинального иммунитета при использовании разных типов противовирусных вакцин, а также проблемам повышения иммуногенности вакцин и эффективности вакцинопрофилактики. Вакцины, содержащие высокоочищенные и рекомбинантные антигены, полученные с помощью современных технологий, характеризуются более низкой реактогенностью и более высоким профилем безопасности, но являются менее иммуногенными по сравнению с живыми вакцинами. Для многих инфекционных вирусных заболеваний до настоящего времени эффективные вакцины не разработаны. Поиск путей усиления иммуногенных свойств вакцин для повышения эффективности вакцинации и разработка новых вакцинных препаратов, обеспечивающих надежную защиту организма от инфекции, являются актуальными. Цель работы — провести анализ особенностей развития иммунного ответа на противовирусные вакцины и подходов к повышению их иммуногенности с помощью адъювантов. Рассмотрены типы противовирусных вакцин, а также особенности развития иммунного ответа в зависимости от природы специфического антигена. Обоснована целесообразность применения адъювантов для усиления и модуляции индуцированного иммунного ответа. Проанализированы механизмы, обуславливающие стимулирующий эффект адъювантов. Обобщены сведения об адъювантах, входящих в состав зарегистрированных вакцин для человека. Обозначена необходимость проведения дальнейших исследований в области повышения эффективности вакцинации, одним из направлений которых является использование в качестве адъювантов лекарственных препаратов на основе рекомбинантных цитокинов человека.

Ключевые слова: вакцины; вирус; иммунитет; адъювант; антитела; Т-клетки; иммуногенность вакцин

Для цитирования: Алпатова НА, Авдеева ЖИ, Гайдерова ЛА, Лысикова СЛ, Медуницын НВ. Иммунный ответ при иммунизации противовирусными вакцинами. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2020;20(1):21–29. https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-1-21-29

***Контактное лицо:** Алпатова Наталья Александровна; alpatova@expmed.ru

Immune Response Induced by Immunisation with Antiviral Vaccines

N. A. Alpatova*, Zh. I. Avdeeva, L. A. Gayderova, S. L. Lysikova, N. V. Medunitsyn

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

The review is devoted to specific aspects of the development of post-vaccination immunity following immunisation with different types of antiviral vaccines, as well as to ways of increasing immunogenicity of vaccines and effectiveness of preventive vaccination. Vaccines containing highly purified and recombinant antigens obtained using modern technologies have lower reactogenicity and a higher safety profile, but are less immunogenic compared to live vaccines. Effective vaccines have not been developed for many viral infections yet. Therefore, it is critical to search for ways to enhance immunogenic properties of vaccines in order to increase the efficiency of vaccination, and to develop new vaccine formulations that provide reliable protection of the body against infection. The aim of the paper was to analyse specific aspects of immune response development following immunisation with antiviral vaccines, and approaches to increasing their immunogenicity using adjuvants. It reviews different types of antiviral vaccines, as well as specific aspects of immune response development depending on the nature of a specific antigen. The paper substantiates the use of adjuvants to enhance and regulate the induced immune response. It analyses mechanisms that determine the stimulating effect of adjuvants and summarises data on the adjuvants used in the licensed vaccines for human use. The authors highlight the need for further research to increase the efficiency of vaccination and suggest that one of potential solutions is the use of adjuvants based on recombinant human cytokines.

Key words: vaccines; virus; immunity; adjuvant; antibodies; T cells; vaccine immunogenicity

For citation: Alpatova NA, Avdeeva ZhI, Gayderova LA, Lysikova SL, Medunitsyn NV. Immune response induced by immunisation with antiviral vaccines. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2020;20(1):21–29. https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-1-21-29

***Corresponding author:** Natalia A. Alpatova; alpatova@expmed.ru

Одним из важнейших направлений борьбы с инфекционными заболеваниями в практической медицине в настоящее время остается иммунопрофилактика, которая считается наиболее эффективным и экономически выгодным способом решения проблемы. На фоне возникновения и распространения новых инфекций, а также значительного увеличения частоты хорошо изученной инфекционной патологии актуальность иммунопрофилактики приобретает особое значение. Эффективность вакцинации обеспечивается безопасностью соответствующих вакцин, их способностью формировать напряженный иммунитет и генерировать продолжительную иммунологическую память [1].

Достижения в области биотехнологии позволили создать современные вакцины на основе рекомбинантных антигенов (АГ), содержащих высокоочищенные компоненты, характеризующиеся высоким профилем безопасности. Но иммуногенность вакцин на основе таких АГ снижена по сравнению с вакцинами на основе живых аттенуированных патогенов. Для повышения иммуногенности инактивированных, рекомбинантных, субъединичных вакцин используются адъюванты. Изучение роли адъювантов в активации системы врожденного и адаптивного иммунитета способствует разработке новых вакцин с адъювантами, которые стимулируют иммунный ответ на специфический АГ, а также обеспечивают повышение эффективности вакцинации в конкретных целевых популяциях.

Цель работы — провести анализ особенностей развития иммунного ответа на противовирусные вакцины и подходов к повышению их иммуногенности с помощью адъювантов.

Общие положения

К настоящему моменту против многих инфекционных вирусных заболеваний разработаны различные типы вакцин, которые в зависимости от технологии изготовления можно разделить на следующие группы. В первую группу входят живые вакцины, содержащие аттенуированные или искусственно ослабленные штаммы вирусов. Вакцины, относящиеся ко второй группе, готовят из инактивированных вирусов; к третьей группе относят вакцины, полученные с помощью методов рекомбинантных ДНК или других новых технологий (препараты на основе вирусных белков, экспрессированных *in vitro* в клетках эукариот или прокариот, вакцины из вирусных белков, собранных в вирусоподобные частицы, а также препараты, содержащие вирусные векторы, ДНК-вакцины). К четвертой группе вакцин относятся синтетические полипептидные вакцины [2].

При введении вакцин в организм человека, как и при естественной инфекции, происходит активация системы врожденного иммунитета — первой линии защиты от патогенных микроорганизмов. Врожденный иммунный ответ развивается в течение нескольких часов, является неспецифичным для конкретного патогена и инициирует запуск антигенспецифического адаптивного иммунного ответа. Адаптивный иммунитет также характеризуется формированием иммунологической памяти.

Распознавание вакцинных АГ происходит с помощью Toll-подобных рецепторов (TLRs), которые в основном экспрессируются на клетках системы врожденного иммунитета [3, 4]. После распознавания лигандов с помощью TLRs следует передача в иммунокомпетентную клетку активационного сигнала, трансформируемого в сигнал, который индуцирует экспрессию соответствующих генов. Для индукции генов необходимо образование в клетке ядерных (транскрипционных) факторов, обладающих сродством к определенным последовательностям ДНК и способных связываться с регуляторным участком соответствующих генов [3]. TLRs, которые распознают внеклеточные патогены (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6), передают сигналы, индуцирующие экспрессию генов провоспалительных цитокинов, а распознающие внутриклеточные (TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9), кроме провоспалительных, индуцируют гены, кодирующие продукцию интерферонов (ИФ), которые способствуют защите от вирусов [3, 5]. Продукты этих генов регулируют реакции врожденного иммунитета и направляют развитие адаптивного иммунного ответа. На рисунке 1 представлена схема передачи сигналов от Toll-подобных рецепторов внутрь клетки [6].

Основная роль в этом процессе принадлежит внутриклеточному TIR-домену, а также связанным с ним адапторным молекулам (MyD88, TIRAP, TRIF, TRAM), которые обеспечивают передачу сигнала от рецептора на каскад серин-треониновых киназ (IKK, MAP-киназа). Последние вызывают активацию факторов транскрипции, таких как NF-κB (ядерный фактор каппа B, транскрипционный фактор провоспалительных генов), AP-1 (фактор для включения различных иммунологически значимых генов), IRF3 (фактор, ответственный за включение генов ИФ), которые участвуют в развитии воспаления и формировании реакций врожденного иммунитета [7–9].

Передача сигналов происходит с участием двух основных сигнальных путей — MyD88-зависимого и TRIF-зависимого. MyD88-зависимый путь участвует в передаче сигнала от всех TLRs, кроме TLR3, использующего TRIF-зависимый путь. От TLR4 сигнал передается с участием обоих сигнальных путей. Следует отметить, что TLRs клеточной мембраны (TLR4 и комплекс TLR1/TLR2/TLR6) принимают участие в активации факторов NF-κB и AP-1; TLRs, экспрессирующиеся на мембранах гранул, ответственны за включение факторов NF-κB, AP-1 и IRF3. Это свидетельствует о том, что TLRs, которые распознают внеклеточные патогены, передают сигналы, индуцирующие экспрессию провоспалительных генов, а распознающие внутриклеточные, кроме провоспалительных, индуцируют гены ИФ, которые участвуют в защите от вирусов [3, 6, 10].

В последние годы большое внимание уделяется изучению механизмов, с помощью которых система врожденного иммунитета участвует в формировании адаптивного иммунного ответа и регулирует степень выраженности, качество и длительность иммунитета, вызванного вакциной.

Особенности развития иммунного ответа на вирусные вакцины

Индукция антигенспецифических ответов Т- и В-клеток требует их активации профессиональными антиген-презентирующими клетками (АПК), которые представляют Т-клеткам комплекс, состоящий из пептида вирусного АГ и продуктов генов гистосовместимости, класса I или II [11]. При распознавании указанного комплекса происходит активация Т-клеток, которые затем пролиферируют и дифференцируются в эффекторные клетки. Выделяют несколько субпопуляций Т-хелперов — Th1, Th2, Th17, T_{FH}-Лф, которые различаются спектром продуцируемых цитокинов, отвечающих за развитие иммунного ответа в определенном направлении. Так, Th1 ответственны за развитие клеточной формы иммунного реагирования, направленной на элиминацию внутриклеточных инфекционных агентов, а Th2 — за развитие гуморальной, направленной против внеклеточных возбудителей инфекции. T_{FH}-Лф после контакта с АПК стимулируют пролиферацию антигенспецифических В-клеток, контролируют переключение синтеза иммуноглобулинов, способствуют формированию иммунологической памяти [3, 11].

Отмечается, что АГ в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) класса II активирует Th-клетки, это приводит к стимуляции клеточного иммунитета (ответы цитотоксических Т-Лф) и/или гуморального иммунитета (продуци-

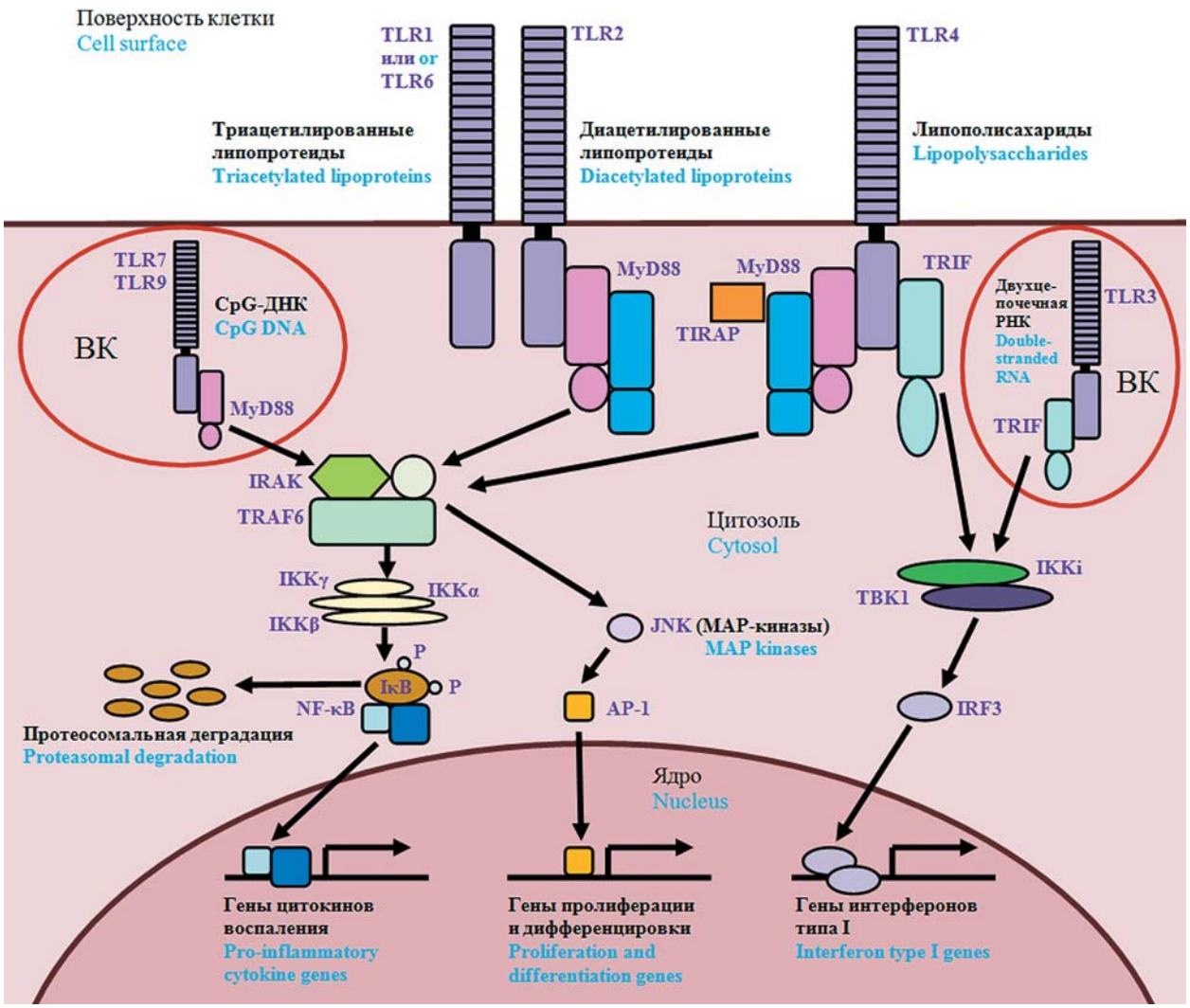

Рис. 1. Пути передачи сигналов от Toll-подобных рецепторов (по Р. М. Хаитову [6] с изменениями). ВК — внутриклеточный компартмент.
Fig. 1. Signal pathways from Toll-like receptors (adapted from R. M. Khaitov [6]). ВК—intracellular compartment.

рование опсонизирующих и/или нейтрализующих антител (АТ) В-клетками). Пептиды АГ в комплексе с молекулами ГКГ класса I могут напрямую стимулировать $CD8^+$ Т-Лф, что приводит к развитию реакций клеточного иммунного ответа [12].

На экспериментальной модели иммунизации против гриппа показана значимая роль молекул ГКГ класса II в формировании протективного иммунитета при указанной инфекции. Отмечается, что у мышей с нокаутом генов, кодирующих продукты ГКГ класса II, выявлена более низкая степень продукции протективных АТ по сравнению с мышами, дефицитными в отношении CD4-клеток. Также установлено, что у мышей с нокаутом экспрессии молекул ГКГ класса II на дендритных клетках (ДК) нарушена секреция провоспалительных цитокинов [13]. Одним из важных факторов противовирусного иммунитета является ИФ. Он не оказывает прямого действия на вирус, а усиливает экспрессию АГ ГКГ, вызывает специфическое торможение транскрипции вирусного генома и специфическое подавление трансляции вирусной мРНК, что препятствует накоплению вируса в клетке-мишени [11].

Согласно современным представлениям, для большинства противовирусных вакцин характерно развитие гуморального иммунитета, при котором защита обеспечивается за счет антигенспецифических вируснейтрализующих АТ, направленных на поверхностные АГ вируса. АТ воздействуют непосредственно на вирус или на клетки, инфицированные вирусом, в первом случае происходит нейтрализация вируса, во втором — лизис инфицированных клеток с участием иммунокомпетентных клеток. Для обеспечения продолжительной защиты необходимо как сохранение АТ, так и генерация клеток иммунологической памяти [14].

Однако в ряде случаев гуморальный иммунный ответ не может в полной мере обеспечить защиту от инфекционных агентов. Экспериментальные исследования показали, что гуморальный иммунный ответ при ВИЧ-инфекции играет определенную роль в предотвращении инфицирования, но полную защиту от данной инфекции не обеспечивает. Показано, что ведущую роль в предупреждении и контроле этой инфекции играют клетки типа Th1, $CD8^+$ Т-клетки [15, 16]. Однако к настоящему времени эффективные вакцины против указанной инфекции не разработаны.

В некоторых случаях в формировании противовирусного иммунитета основную роль играют клеточные механизмы, связанные прежде всего с действием специфических цитотоксических Т-Лф, а также Т-эффекторов гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). Роль специфических клеточных

факторов особенно важна в случае инфекций, при которых вирус недоступен действию АТ [11]. На необходимость разработки вакцин, способствующих формированию Т-клеточного иммунитета, указывает и наличие возбудителей, способных «уклоняться» от эффективного распознавания специфическими АТ. Кроме того, для большинства вакцин характерно формирование как В-, так и Т-клеточно-опосредованного ответа, тем более для развития гуморального иммунитета необходимо участие $CD4^+$ Т-клеток, а АТ оказывают влияние на развитие ответа Т-клеток при инфекциях, вызванных внутриклеточными микроорганизмами [17, 18].

Введение живых противовирусных вакцин, которые содержат аттенуированные микроорганизмы, утратившие на генетическом уровне патогенные свойства, но содержащие те же АГ, что и исходный патоген, и сохранившие способность вызывать в организме естественную инфекцию в ослабленной форме, способствует формированию выраженного и длительного иммунитета, по напряженности приближающегося к постинфекционному.

Так, аттенуированные вирусные вакцины (например, против оспы или желтой лихорадки) активируют разные семейства паттерн-распознающих рецепторов (pattern-recognition receptors, PRRs), включая TLRs. Установлено, что вакцина против желтой лихорадки YF-17D, которая является одной из самых эффективных и безопасных живых противовирусных вакцин, активирует несколько групп TLRs на плазмоцитоидных и миелоидных ДК, что стимулирует продукцию ИФ типа I и провоспалительных цитокинов. Кроме того, при введении вакцины YF-17D происходит активация цитозольных рецепторов RIG-I и MDA5, а также транскрипционных факторов, которые регулируют экспрессию ИФ [19]. Вероятно, указанные факторы играют важную роль в развитии раннего ответа системы врожденного иммунитета на вакцину. Отмечается, что при вакцинации YF-17D происходит кратковременная репликация вируса в ДК, что способствует презентации эндогенных эпитопов вируса Т-клеткам [20]. Поливалентный адаптивный иммунный ответ, формирующийся на введение вакцины YF-17D, опосредован Th1- и Th2-клетками, цитотоксическими Т-Лф и вируснейтрализующими АТ [21]. Отмечается, что у отдельных вакцинированных лиц специфические АТ сохраняются в течение 30–35 лет после однократного введения вакцины [21].

При изучении роли различных путей передачи сигналов в развитии иммунного ответа при инфекции и вакцинации показано, что вирус гриппа (одноцепочечный РНК-вирус, из которого получена живая аттенуированная вакцина против гриппа) активирует плазмоцитоидные ДК через TLR7 и миелоидные ДК через адаптерный белок IPS-1, который участвует в передаче сигналов после активации рецептора RIG-I. Отмечается, что развитие раннего ответа системы врожденного иммунитета на вирус гриппа зависит от адаптерных белков MyD88 и IPS-1, участвующих в передаче сигналов внутрь клетки, так как у мышей с дефицитом этих молекул не удалось в полной мере активировать механизмы врожденного иммунитета и вызвать формирование адаптивного иммунного ответа. Установлено, что ответ $CD4^+$ Т-клеток и выработка антигенспецифических АТ зависят от MyD88, но являются независимыми от IPS-1. Напротив, индукция антигенспецифического ответа $CD8^+$ Т-клеток не нарушается у мышей, дефицитных в отношении MyD88 или IPS-1 [22]. Кроме того, при иммунизации мышей с нокаутом TLR7 и MyD88 инактивированным вирусом гриппа не обеспечивалась защита животных от летальной дозы живого вируса. Авторы подчеркивают, что путь передачи сигналов TLR7-MyD88 играет важную роль в развитии и регуляции протективного иммунного ответа на вирус гриппа А [22]. Результаты данных исследований свидетельствуют о том, что при введении живых вакцин быстрая активация системы врожденного иммунитета способствует формированию выраженного протективного адаптивного иммунитета и продолжительной иммунологической памяти.

Однако применение живых вакцин имеет некоторые ограничения у лиц с наличием иммунной недостаточности и у беременных женщин, что связано с проблемой безопасности вакцин, обусловленной остаточной вирулентностью вакцинного штамма и возможной реверсией вирулентных свойств за счет мутаций, которые могут привести к восстановлению исходного фенотипа возбудителя инфекции [23].

При введении вакцин на основе инактивированных возбудителей или рекомбинантных АГ репликация микроорганизмов отсутствует, а высокоочищенные компоненты вакцин, как правило, не содержат весь спектр патоген-ассоциированных мембранных структур (pathogen-associated molecular pattern, PAMPs). Следовательно, не происходит активации системы врожденного иммунитета на том уровне, который необходим для формирования выраженного адаптивного иммунитета [24]. В отличие от живых аттенуированных вакцин, на которые формируется пожизненная иммунологическая память, инактивированным рекомбинантным вакцинам в большинстве случаев необходимо введение бустерных доз для поддержания напряженного протективного иммунитета [11, 14]. Кроме того, повышению иммуногенности высокоочищенных, рекомбинантных и синтетических АГ способствует использование адъювантов как путем включения их в состав вакцин, так и при сочетанном применении с вакцинами.

Стимуляция иммунного ответа с помощью адъювантов

В качестве адъювантов могут быть использованы разнообразные вещества природного или синтетического происхождения, которые можно подразделить на минеральные, бактериальные, масляные эмульсии, комбинированные, синтетические, рекомбинантные цитокины и др. При изучении различных веществ в качестве адъювантов большое внимание уделяется оценке их влияния на факторы врожденного иммунитета.

Как правило, адъюванты активируют систему врожденного иммунитета через PRRs, при этом большинство адъювантов с иммуностимулирующей активностью являются лигандами для TLRs. Взаимодействие TLRs с лигандами инициирует активацию сигнальных путей, экспрессию генов цитокинов, хемокинов, костимулирующих молекул. Продукты этих генов регулируют реакции врожденного иммунитета и направляют развитие адаптивного иммунного ответа [24, 25]. Хорошо известным лигандом, активирующим TLR4, является липополисахарид (LPS), поли-(I:C) (полиинозиновая:полицитидиловая кислота) активирует TLR3, флагеллин — TLR5, имидазохинолины — TLR7/8, а CpG-олигодезоксинуклеотиды — TLR9 [26].

Адъюванты также могут активировать цитозольные PRRs, такие как NOD-подобные рецепторы (NLRs), а также RIG-подобные хеликазы (RIG-I, MDA5, LGP2), функция которых состоит в индукции синтеза ИФ типа I, а также провоспалительных цитокинов в ответ на распознавание вирусной РНК [3]. Следовательно, адъюванты, которые имеют структуры, сходные с различными лигандами PRRs, могут активировать соответствующие рецепторы, что приводит к стимуляции системы врожденного иммунитета [27].

С другой стороны, адъюванты могут повышать выраженность адаптивного иммунного ответа, стимулируя Т-клеточный ответ, или гуморальный иммунитет, или оба вида иммунитета. Иммуностимулирующие комплексы (ISCOM) действуют, индуцируя продукцию АТ и сбалансированный иммунный ответ Th1 и Th2, тогда

как монофосфорилированный липид А (MPL) вызывает ответ Th1, а токсин холеры стимулирует ответ Th2 [26, 28].

В настоящее время показано, что отдельные агонисты TLRs, входящие в вакцины в качестве адъювантов, оказывают влияние на поляризацию иммунного ответа, повышают выраженность специфического иммунного ответа и увеличивают его продолжительность [29, 30].

Каждый адъювант имеет свои особенности и реализует свою активность за счет различных механизмов действия, таких как:

- стимуляция процессов поглощения АГ, образование депо в месте инъекции, активация мембранных и внутриклеточных PRRs, включая TLRs;
- индукция секреции цитокинов и хемокинов, участвующих в активации и миграции иммунокомпетентных клеток;
- активация инфламмасомы NLRP3 (способствует запуску воспалительной реакции и секреции провоспалительных цитокинов);
- стимуляция активации и созревания АПК (зрелые ДК экспрессируют более высокий уровень молекул ГКГ и костимулирующих молекул, что способствует эффективной активации Т-клеток);
- влияние на процессинг и презентацию АГ;
- стимуляция миграции ДК в региональные лимфатические узлы, где происходит их взаимодействие с В- или Т-клетками, результатом которого является активация указанных клеток [31–34].

Предполагается, что ограниченная способность вакцин, содержащих высокоочищенные АГ, индуцировать формирование протективного иммунитета связана, в частности, с недостаточной стимуляцией созревания АПК, обеспечивающих взаимодействие между врожденным и адаптивным иммунитетом. Включение адъюванта в вакцину стимулирует поглощение вакцинных АГ АПК, такими как макрофаги (Мф) и ДК, их активацию и созревание. На рисунке 2 представлена схема развития иммунного ответа при введении очищенного АГ вакцины без адъюванта и с адъювантом. Отражены эффекты адъюванта в месте введения АГ (на уровне активации системы врожденного иммунитета), в лимфатических узлах (на этапе взаимодействия АПК с Т-Лф) и периферических тканях (при развитии адаптивного иммунного ответа и формировании антиген-продуцирующих клеток) [35].

Целесообразность использования адъювантов в вакцинах заключается в повышении иммуногенности АГ, изменении характера иммунного ответа, снижении количества АГ, необходимого для успешной иммунизации, уменьшении кратности введения вакцины и повышении интенсивности иммунного ответа у лиц со сниженной иммунной активностью (пожилые лица, пациенты с хроническими заболеваниями, новорожденные и младенцы) [11, 24]. При выборе адъюванта особое внимание уделяется его способности активировать систему врожденного иммунитета, увеличивать длительность адаптивного иммунного ответа, стимулировать формирование иммунологической памяти.

Применение адъювантов способствует сокращению сроков развития иммунного ответа, повышению интенсивности и увеличению длительности иммунного ответа, усилению иммунологической памяти, повышению уровня протективного иммунитета, снижению дозы антигена и сокращению кратности введения вакцины.

В течение многих лет практически единственными общепризнанными адъювантами были соединения алюминия, и только начиная с 1980-х годов стали применяться новые виды адъювантов, характеризующиеся разными механизмами действия. Проведено большое количество исследований с целью изучения стимулирующей активности и безопасности различных веществ, предполагаемых для использования в качестве адъювантов. В последние годы разработаны новые адъюванты, способствующие не только повышению титров антител, индуцируемых вакциной, но и запуску специфического клеточного иммунного ответа. В таблице 1 представлены

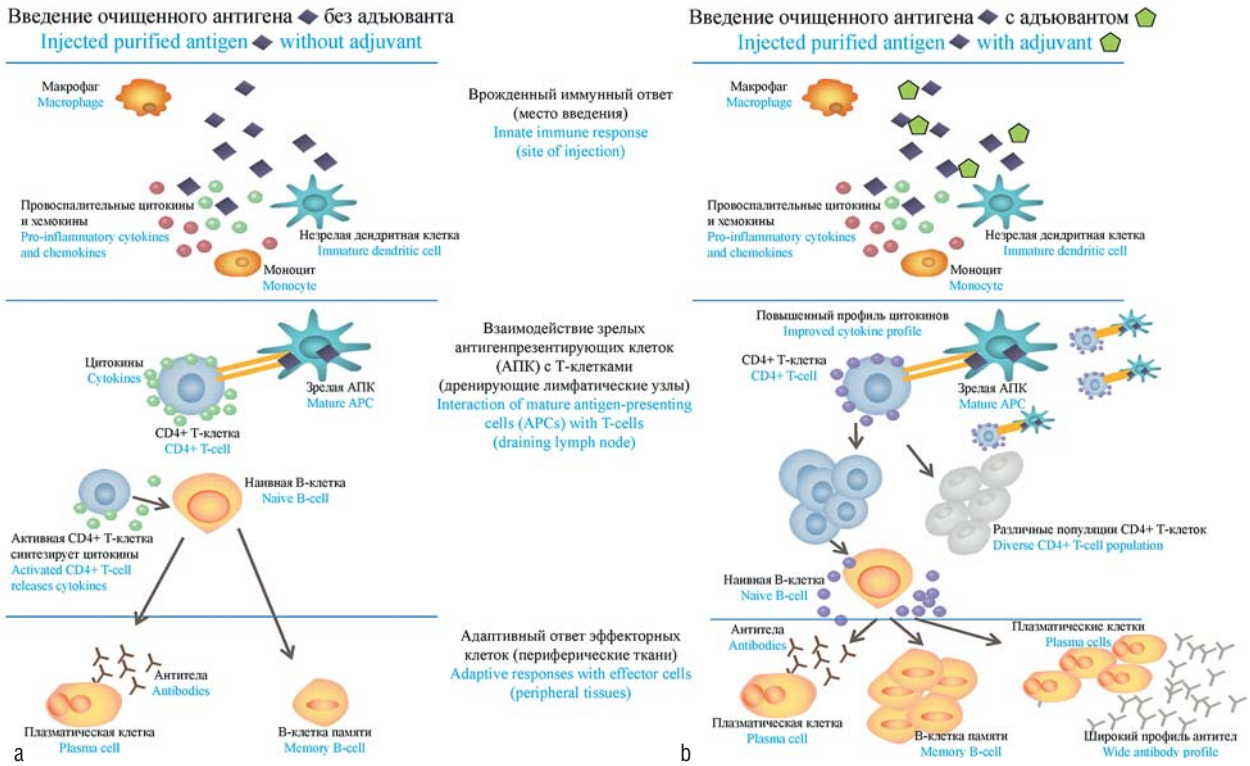

Рис. 2. Схема развития иммунного ответа на введение очищенного антигена вакцины [35]: a — с адъювантом; b — без адъюванта.

Fig. 2. The development pattern of an immune response upon injection of a purified vaccine antigen [35]: a—with an adjuvant; b—without an adjuvant.

Таблица 1. Адъюванты, входящие в состав зарегистрированных вакцин [24, 27, 35–42]
Table 1. The adjuvants used in the licensed vaccines [24, 27, 35–42]

Адъювант Adjuvant	Характеристика адъюванта Adjuvant description	Вакцина, содержащая адъювант Vaccine containing the adjuvant	Адъювантный эффект Adjuvant effect
Соединения алюминия или кальция Aluminium or calcium compounds	Нерастворимые частицы гидроксида, фосфата или гидроксифосфата сульфата алюминия, фосфата кальция, алюминиево-калиевые квасцы Insoluble particles of aluminium hydroxide, aluminium phosphate, or aluminium hydroxyphosphate sulfate, aluminium potassium sulfate	Вакцины календаря прививок и используемые по эпидемическим показаниям (АКДС, АДС-М, против вирусов гепатита А, В, гриппа, полиомиелита, папилломы человека, бешенства и др.) Vaccines included in the Immunisation Schedule and used for epidemic control (DTP, Td, Hepatits A vaccine, Hepatits B vaccine, influenza vaccine, polio vaccine, HPV vaccine, rabies vaccine)	Активация системы врожденного иммунитета, стимуляция презентации АГ, гуморального иммунного ответа, повышение стабильности АГ Activation of the innate immunity, stimulation of antigen presentation and of humoral immune response, improvement of antigen stability
MF59, AS03	Масляные диспергированные наноэмульсии «масло в воде» на основе сквалена Squalene-based oil dispersed oil-in-water nanoemulsions	Вакцины против вируса гриппа (H1N1, H1N5, сезонные) Influenza vaccines (H1N1, H1N5, seasonal vaccines)	Индукция развития воспалительной реакции в месте введения АГ, активация АПК и стимуляция их миграции, стимуляция гуморального иммунного ответа, повышение стабильности АГ Induction of inflammatory response at the site of antigen administration, activation of APCs and stimulation of their migration, stimulation of humoral immune response, improvement of antigen stability
AS04	Гидроксид алюминия + монофосфорилированный липид А (MPL) Aluminium hydroxide + monophosphoryl lipid A (MPL)	Вакцины против вирусов гепатита В, папилломы человека Hepatitis B vaccines, HPV vaccine	Активация АПК, стимуляция гуморального и клеточного иммунного ответа Activation of APCs, stimulation of humoral and cell-mediated immune response
AS01	MPL + липосомная суспензия + QS21 (сапонин) MPL + liposome suspension + QS21 (saponin)	Вакцина против малярии Malaria vaccine	Стимуляция доставки и процессинга АГ, гуморального и клеточного иммунного ответа Stimulation of antigen delivery and processing, stimulation of humoral and cell-mediated immune response
Виросомы Virosomes	Диспергированные липидные везикулы, включающие белки мембраны вируса гриппа Dispersed lipid vesicles containing influenza virus membrane proteins	Вакцины против вирусов гриппа, гепатита А Influenza vaccines, Hepatitis A vaccine	Повышение доставки АГ АПК, защита АГ от разрушения в эндосомах, стимуляция гуморального иммунного ответа Improvement of antigen delivery to APCs, antigen protection from degradation in endosomes, stimulation of humoral and cell-mediated immune response
RC-529	Синтетический аналог липида А, агонист TLR4 Synthetic analog of lipid A, TLR4 agonist	Вакцина против гепатита В Hepatitis B vaccine	Стимуляция гуморального иммунного ответа Stimulation of humoral immune response
Полиоксидоний Polyoxidonium	Синтетический полиэлектролит Synthetic polyelectrolyte	Вакцины против гриппа Influenza vaccines	Стимуляция гуморального иммунного ответа Stimulation of humoral immune response
Совидон Sovidon	Сополимер N-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина Copolymer of N-vinylpyrrolidone and 2-methyl-5-vinylpyridine	Вакцина против гриппа Influenza vaccine	Стимуляция гуморального иммунного ответа Stimulation of humoral immune response
ISS 1018	Олигонуклеотид, агонист TLR9 Oligonucleotide, TLR9 agonist	Вакцина против гепатита В Hepatitis B vaccine	Стимуляция гуморального и клеточного иммунного ответа Stimulation of humoral immune response

Примечание. АПК — антигенпрезентирующие клетки; TLR — Toll-подобный рецептор; АГ — антиген.
Note. APC—antigen-presenting cells; TLR—Toll-like receptor.

адъюванты, которые включены в состав зарегистрированных вакцин для человека в Европе, США и России (против гриппа, гепатита А, гепатита В, вируса папилломы человека, малярии и др.); приведена их характеристика, отражены эффекты, лежащие в основе проявления адъювантного действия [24, 27, 35–42].

В конце 1980-х годов было высказано предположение о возможности использования цитокинов в качестве адъювантов вакцин. Введение определенных цитокинов в сочетании с вакциной может избирательно усиливать протективные механизмы иммунитета, вызывая развитие тех форм иммунного ответа, которые необходимы организму для защиты от конкретного возбудителя инфекции [43]. Результаты экспериментальных исследований по изучению адъювантных свойств цитокинов свидетельствуют о перспективности их использования для оптимизации поствакцинального иммунного ответа на противовирусные вакцины. Эффект влияния цитокинов выражается в повышении интенсивности иммунного ответа, увеличении его длительности и, как следствие, в возможном снижении дозы вакцины [43–48]. Клинических исследований по изучению влияния цитокинов как адъювантов на повышение эффективности вакцинации до настоящего времени проведено немного. В работах ряда авторов указывается, что результаты применения лекарственных препаратов на основе рекомбинантных цитокинов человека (ИЛ-1, ИЛ-2, ИФα, -γ, гранулоцитарного макрофагального колониестимулирующего фактора) при вакцинации против гепатита В лиц, не отвечающих на вакцины, или пациентов с наличием иммунодефицита, свидетельствуют о стимуляции иммунного ответа на вакцину [49–52].

Заключение

Конечной целью вакцинации является создание продолжительной защиты от инфекционных заболеваний. Эффективная вакцина должна вызывать активацию системы врожденного иммунитета, индуцировать выработку АТ и эффекторных Т-клеток, специфичных к эпитопам АГ возбудителя, обеспечивающих защиту от инфекции. Одной из наиболее важных стратегий для разработки новых эффективных вакцин является выбор и использование подходящих адъювантов, стимулирующих формирование специфического иммунитета. Адъюванты не требуются для живых аттенуированных вакцин, при введении которых возможна репликация микроорганизмов, способствующая развитию адекватного иммунного ответа. Для инактивированных вакцин и вакцин, содержащих очищенные антигены других типов, использование адъювантов целесообразно в связи с тем, что благодаря своей способности активировать ответ системы врожденного иммунитета адъюванты повышают выраженность адаптивного иммунного ответа, усиливают иммунологическую память, что позволяет уменьшить кратность введения вакцин или снизить иммунизирующую дозу АГ. Адъюванты также способствуют формированию более напряженного иммунитета у лиц, обычно характеризующихся низким уровнем иммунного ответа (например, у пожилых людей или лиц с наличием иммунодефицита).

Изучение механизмов, способствующих развитию эффективной защиты от патогенов, и способов стимулирования защитных реакций организма путем воздействия на систему врожденного и адаптивного иммунитета, в том числе и с помощью адъювантов, является ключевым направлением исследований в области повышения эффективности вакцинации.

Вклад авторов. ***Н. А. Алпатова*** — написание, доработка текста; ***Ж. И. Авдеева*** — окончательное утверждение версии рукописи для публикации; ***Л. А. Гайдерова*** — концепция и дизайн исследования; ***С. Л. Лысикова*** — сбор и систематизация данных; ***Н. В. Медуницын*** — идея исследования, интерпретация результатов исследования.

Authors' contributions. ***Natalia A. Alpatova***—writing, revising the text; ***Zhanna I. Avdeeva***—final approval of the version to be published; ***Lidia A. Gayderova***—research concept and design; ***Svetlana L. Lysikova***—data collection and systematization; ***Nikolay V. Medunitsyn***—idea planning, interpretation of research results.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00003-20-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590046-9).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicity funded research project No. 056-00003-20-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. AAAA-A18-118021590046-9).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Литература/References

1. Петров РВ, Хаитов РМ. *Иммуногены и вакцины нового поколения.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. [Petrov RV, Khaitov RM. *Immunogens and vaccines of the new generation.* Moscow: GEOTAR-Media; 2011 (In Russ.)]
2. Зверев ВВ, Юминова НВ. Вакцинопрофилактика вирусных инфекций от Э. Дженнера до настоящего времени. *Вопросы вирусологии.* 2012;(S1):33–42. [Zverev VV, Yuminova NV. Vaccines. Prevention of viral infections from E. Jenner to date. *Voprosy virusologii = Problems of Virology.* 2012;(S1):33–42 (In Russ.)]
3. Ярилин АА. *Иммунология.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. [Yarilin AA. *Immunology.* Moscow: GEOTAR-Media; 2010 (In Russ.)]
4. Хаитов РМ, Пащенков МВ, Пинегин БВ. Роль паттерн-распознающих рецепторов во врожденном и адаптивном иммунитете. *Иммунология.* 2009;30(1):66–76. [Khaitov RM, Pashchenkov MV, Pinegin BV. The role of pattern-recognizing receptors in congenital and active immunity in innate and adaptive immunity. *Immunologiya = Immunology.* 2009;30(1):66–76 (In Russ.)]
5. Mogensen TH. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22(2):240–73. https://doi.org/10.1128/CMR.00046-08
6. Хаитов РМ. *Иммунология.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. [Khaitov RM. *Immunology.* Moscow: GEOTAR-Media; 2013 (In Russ.)]
7. Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol.* 2010;11:373–84. http://doi.org/10.1038/ni.1863
8. Kumar H, Kawai T, Akira S. Pathogen recognition in the innate immune response. *Biochem J.* 2009;420(1):1–16. http://doi.org/10.1042/BJ20090272
9. Lipinska-Gediga M. Innate Response to Infection. *J Clin Cell Immunol.* 2013;S13:008. http://doi.org/10.4172/2155-9899.S13-008
10. Thompson MR, Kaminski JJ, Kurt-Jones EA, Fitzgerald KA. Pattern recognition receptors and the innate immune response to viral infection. *Viruses.* 2011;3(6):920–40. http://doi.org/10.3390/v3060920

11. Медуницын НВ, Миронов АН, Мовсесянц АА. *Теория и практика вакцинологии.* М.: Ремедиум; 2015. [Medunitsyn NV, Mironov AN, Movsesyants AA. *Theory and practice of vaccinology.* Moscow: Remedium; 2015 (In Russ.)]
12. Skwarczynski M, Toth I. Peptide-based synthetic vaccines. *Chem Sci.* 2016;7(2):842–54. http://doi.org/10.1039/c5sc03892h
13. O E, Lee YT, Ko EJ, Kim KH, Lee YN, Song JM, et al. Roles of major histocompatibility complex class II in inducing protective immune responses to influenza vaccination. *J Virol.* 2014;88(14):7764–75. https://doi.org/10.1128/JVI.00748-14
14. Plotkin SA. Correlates of vaccine-induced immunity. *Clin Infect Dis.* 2008;47(3):401–9. http://dx.doi.org/10.1086/589862
15. Zepp F. Principles of vaccination. *Methods Mol Biol.* 2016;1403:57–84 https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3387-7_3
16. Orenstein WA, Seib K, Graham-Rowe D, Berkley S. Contemporary vaccine challenges: improving global health one shot at a time. *Sci Transl Med.* 2014;6(253):253ps11. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009848
17. Plotkin SA. Correlates of protection induced by vaccination. *Clin Vaccine Immunol.* 2010;17(7):1055–65. https://doi.org/10.1128/CVI.00131-10
18. Griffiths KL, Khader SA. Novel vaccine approaches for protection against intracellular pathogens. *Curr Opin Immunol.* 2014;28:58–63. https://doi.org/10.1016/j.coi.2014.02.003
19. Querec T, Bennouna S, Alkan S, Laouar Y, Gorden K, Flavell R, et al. Yellow fever vaccine YF-17D activates multiple dendritic cell subsets via TLR2, 7, 8, and 9 to stimulate polyvalent immunity. *J Exp Med.* 2006;203(2):413–24. https://doi.org/10.1084/jem.20051720
20. Querec TD, Akondy RS, Lee EK, Cao W, Nakaya HI, Teuwen D, et al. Systems biology approach predicts immunogenicity of the yellow fever vaccine in humans. *Nat Immunol.* 2009;10(1):116–25. https://doi.org/10.1038/ni.1688
21. Poland JD, Calisher CH, Monath TP, Downs WG, Murphy K. Persistence of neutralizing antibody 30–35 years after immunization with 17D yellow fever vaccine. *Bull World Health Organ.* 1981;59(6):895–900.
22. Koyama S, Ishii KJ, Kumar H, Tanimoto T, Coban C, Uematsu S, et al. Differential role of TLR- and RLR-signaling in the immune responses to influenza A virus infection and vaccination. *J Immunol.* 2007;179(7):4711–20. https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.7.4711
23. Vetter V, Denizer G, Friedland LR, Krishnan J, Shapiro M. Understanding modern-day vaccines: what you need to know. *Ann Med.* 2018;50(2):110–20. https://doi.org/10.1080/07853890.2017.1407035
24. Bastola R, Noh G, Keum T, Bashyal S, Seo JE, Choi J, et al. Vaccine adjuvants: smart components to boost the immune system. *Arch Pharm Res.* 2017;40(11):1238–48. https://doi.org/10.1007/s12272-017-0969-z
25. Coffman RL, Sher A, Seder RA. Vaccine adjuvants: putting innate immunity to work. *Immunity.* 2010;33(4):492–503. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.10.002
26. Apostólico JS, Lunardelli VA, Coirada FC, Boscardin SB, Rosa DS. Adjuvants: classification, *modus operandi,* and licensing. *J Immunol Res.* 2016;2016:1459394. https://doi.org/10.1155/2016/1459394
27. Pulendran B, Ahmed R. Immunological mechanisms of vaccination. *Nat Immunol.* 2011;12(6):509–17. https://doi.org/10.1038/ni.2039
28. Lee S, Nguyen MT. Recent advances of vaccine adjuvants for infectious diseases. *Immune Netw.* 2015;15(2):51–7. https://doi.org/10.4110/in.2015.15.2.51
29. Steinhagen F, Kinjo T, Bode C, Klinman DM. TLR-based immune adjuvants. *Vaccine.* 2011;29(17):3341–55. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.08.002
30. Tukhvatulin AI, Dzharullaeva AS, Tukhvatulina NM, Shcheblyakov DV, Shmarov MM, Dolzhikova IV, et al. Powerful complex immunoadjuvant based on synergistic effect of combined TLR4 and NOD2 activation significantly enhances magnitude of humoral and cellular adaptive immune responses. *PLoS One.* 2016; 11(5):e0155650. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155650
31. Awate S, Babiuk LA, Mutwiri G. Mechanisms of action of adjuvants. *Front Immunol.* 2013;4:114. https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00114
32. Mosca F, Tritto E, Muzzi A, Monaci E, Bagnoli F, Iavarone C, et al. Molecular and cellular signatures of human vaccine adjuvants. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105(30):10501–06. https://doi.org/10.1073/pnas.0804699105
33. Reed SG, Orr MT, Fox CB. Key roles of adjuvants in modern vaccines. *Nat Med.* 2013;19(12):1597–608. https://doi.org/10.1038/nm.3409
34. Del Giudice G, Rappuoli R, Didierlaurent AM. Correlates of adjuvanticity: a review on adjuvants in licensed vaccines. *Semin Immunol.* 2018;39:14–21. https://doi.org/10.1016/j.smim.2018.05.001
35. Di Pasquale A, Preiss S, Tavares Da Silva F, Garçon N. Vaccine adjuvants: from 1920 to 2015 and beyond. *Vaccines.* 2015;3(2):320–43. https://doi.org/10.3390/vaccines3020320
36. Wagner R, Hildt E. Composition and mode of action of adjuvants in licensed viral vaccines. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2019;62(4):462–71. https://doi.org/10.1007/s00103-019-02921-1
37. Moyer TJ, Zmolek AC, Irvine DJ. Beyond antigens and adjuvants: formulating future vaccines. *J Clin Invest.* 2016;126(3):799–808. https://doi.org/10.1172/JCI81083
38. Rambe DS, Giudice GD, Rossi S, Sanicas M. Safety and mechanism of action of licensed vaccine adjuvants. *International Current Pharmaceutical Journal.* 2015;4(8):420–31. https://doi.org/10.3329/icpj.v4i8.24024
39. Kazmin D, Nakaya HI, Lee EK, Johnson MJ, van der Most R, van den Berg RA, et al. Systems analysis of protective immune responses to RTS,S malaria vaccination in humans. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017;114(9):2425–30. https://doi.org/10.1073/pnas.1621489114
40. Leroux-Roels G. Unmet needs in modern vaccinology: adjuvants to improve the immune response. *Vaccine.* 2010;28(Suppl 3):C25–36. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.07.021
41. Хантимирова ЛМ, Козлова ТЮ, Постнова ЕЛ, Шевцов ВА, Рукавишников АВ. Ретроспективный анализ заболеваемости вирусным гепатитом В населения Российской Федерации с 2013 по 2017 г. в аспекте вакцинопрофилактики. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2018;18(4):225–35. [Khantimirova LM, Kozlova TYu, Postnova EL, Shevtsov VA, Rukavishnikov AV. Retrospective analysis of viral hepatitis B incidence in Russia from 2013 to 2017 in the context of preventive vaccination. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2018;18(4):225–35 (In Russ.)] https://doi.org/10.30895/2221-996X-2018-18-4-225-235
42. Laupèze B, Hervé C, Di Pasquale A, Tavares Da Silva F. 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. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.07.098
43. Nunberg JH, Doyle MV, York SM, York CJ. Interleukin 2 acts as an adjuvant to increase the potency of inactivated rabies virus vaccine. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989;86(11):4240–3. https://doi.org/10.1073/pnas.86.11.4240
44. Ben-Sasson SZ, Caucheteux S, Crank M, Hu-Li J, Paul WE. IL-1 acts on T cells to enhance the magnitude of *in vivo* immune responses. *Cytokine.* 2011;56(1):122–5. https://doi.org/10.1016/j.cyto.2011.07.006

45. Li Y, Zhou M, Luo Z, Zhang Y, Cui M, Chen H, et al. Overexpression of interleukin-7 extends the humoral immune response induced by rabies vaccination. *J Virol.* 2017;91(7):e02324-16. https://doi.org/10.1128/JVI.02324-16
46. Gai W, Zheng W, Wang C, Wong G, Song Y, Zheng X. Immunization with recombinant rabies virus expressing Interleukin-18 exhibits enhanced immunogenicity and protection in mice. *Oncotarget.* 2017;8(53):91505–15. https://doi.org/10.18632/oncotarget.21065
47. Ju B, Li D, Ji X, Liu J, Peng H, Wang S, et al. Interleukin-21 administration leads to enhanced antigen-specific T cell responses and natural killer cells in HIV-1 vaccinated mice. *Cell Immunol.* 2016;303:55–65. https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2016.03.006
48. Grasse M, Meryk A, Miggitsch C, Grubeck-Loebenstein B. GM-CSF improves the immune response to the diphtheria-component in a multivalent vaccine. *Vaccine.* 2018;36(31):4672–80. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.06.033
49. Toporovski R, Morrow MP, Weiner DB. Interferons as potential adjuvants in prophylactic vaccines. *Expert Opin Biol Ther.* 2010;10(10):1489–500. https://doi.org/10.1517/14712598.2010.521495
50. Симбирцев АС, Петров АВ, Пигарева НВ, Николаев АТ. Новые возможности применения рекомбинантных цитокинов в качестве адъювантов при вакцинации. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2011;(1):16–20. [Simbirtsev AS, Petrov AV, Pigareva NV, Nikolaev AT. New opportunities for using recombinant cytokines as adjuvants for vaccination. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2011;(1):16–20 (In Russ.)]
51. Miquilena-Colina ME, Lozano-Rodríguez T, García-Pozo L, Sáez A, Rizza P, Capone I, et al. Recombinant interferon-α2b improves immune response to hepatitis B vaccination in haemodialysis patients: results of a randomised clinical trial. *Vaccine.* 2009;27(41):5654–60. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.07.014
52. Yağci M, Acar K, Sucak GT, Yamaç K, Haznedar R. Hepatitis B virus vaccine in lymphoproliferative disorders: a prospective randomized study evaluating the efficacy of granulocyte-macrophage colony stimulating factor as a vaccine adjuvant. *Eur J Haematol.* 2007;79(4):292–6. https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2007.00912.x

Об авторах / Authors

Алпатова Наталья Александровна, канд. биол. наук. *Natalia A. Alpatova,* Cand. Sci. (Biol.). **ORCID:** https://orcid.org/0000-0002-6807-508X

Авдеева Жанна Ильдаровна, д-р мед. наук, проф. *Zhanna I. Avdeeva,* Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** https://orcid.org/0000-0002-9377-1378

Гайдерова Лидия Александровна, канд. мед. наук. *Lidia A. Gayderova,* Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** https://orcid.org/0000-0002-6176-5934

Лысикова Светлана Леонидовна, канд. мед. наук. *Svetlana L. Lysikova,* Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** https://orcid.org/0000-0001-7864-8972

Медуницын Николай Васильевич, д-р мед. наук, проф., академик РАН. *Nikolay V. Medunitsyn,* Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the RAS. **ORCID:** https://orcid.org/0000-0003-3937-5208

Поступила 05.09.2019
После доработки 16.01.2020
Принята к публикации 14.02.2020

Received 5 September 2019
Revised 16 January 2020
Accepted 14 February 2020