

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015
УДК 615.371:615.07

Вакцины с адъювантами. Доклинические исследования

Ж.И. Авдеева, Н.А. Алпатова, В.П. Бондарев, Р.А. Волкова, Н.И. Лонская, Е.В. Лебединская,
Н.В. Медуницын, А.Н. Миронов, Н.А. Озеретковский, А.А. Солдатов, В.А. Шевцов

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Vaccines with adjuvants. Preclinical studies

Zh.I. Avdeeva, N.A. Alpatova, V.P. Bondarev, R.A. Volkova, N.I. Lonskaya, E.V. Lebedinskaya,
N.V. Medunitsyn, A.N. Mironov, N.A. Ozeretskovsky, A.A. Soldatov, V.A. Shevtsov

Federal State Budgetary Institution
«Scientific Center on Expertise of Medical Application Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

В настоящей работе представлены материалы по оценке безопасности и эффективности адъювантов и вакцин с адъювантами на этапах их разработки и проведения доклинических исследований на основе международных рекомендаций. Включение адъювантов в состав вакцин обеспечивает формирование более выраженного и длительного специфического иммунитета. Происхождение и природа адъювантов, используемых в настоящее время для разных вакцин, различны. Адъюванты могут быть классифицированы по происхождению, механизму действия, физико-химическим свойствам. Готовая вакцина может содержать как один, так и несколько адъювантов, которые могут быть предназначены для одного антигена или разных антигенов, входящих в состав вакцины. Объединение антигена с адъювантом является ключевым моментом при получении вакцины с адъювантом. Ввиду большого разнообразия природы адъювантов, их физико-химических свойств и механизмов действия, а также антигенов, входящих в состав вакцин с адъювантами, планирование и проведение доклинических исследований представляется достаточно сложным. В данной статье приведены различные аспекты доклинического изучения адъювантов и вакцин с адъювантами на основании анализа современных методических рекомендаций и требований.

Ключевые слова: адъюванты; вакцины с адъювантами; антигены; физико-химические свойства; безопасность; доклинические исследования; гуморальный и клеточный иммунный ответ; иммуногенность вакцин.

Библиографическое описание: Авдеева ЖИ, Алпатова НА, Бондарев ВП, Волкова РА, Лонская НИ, Лебединская ЕВ, Медуницын НВ, Миронов АН, Озеретковский НА, Солдатов АА, Шевцов ВА. Вакцины с адъювантами. Доклинические исследования. Биопрепараты 2015; (1): 15-20.

The paper presents the data on safety and efficacy assessment of adjuvants and vaccines with adjuvants at the stages of development and pre-clinical studies based on international recommendations. The presence of an adjuvant in vaccine content ensures higher expressing and prolonged specific immunity. The origin and nature of adjuvants currently used for various vaccines are different. Adjuvants can be classified by origin, mechanism of action, physical and chemical properties. The finished vaccine may contain one or more adjuvants which can be intended for one antigen or a number of antigens in vaccine content. Antigen-adjuvant combination is a key part in the production of a vaccine with an adjuvant. Due to the diversity of adjuvant nature and their physical and chemical properties and mechanisms of action, as well as to antigens in adjuvant vaccines content, it is rather complicated to plan and to conduct preclinical studies. The present article describes various aspects of preclinical studies of adjuvants and vaccines with adjuvants based on the analysis of current guidelines and requirements.

Key words: adjuvants; vaccines with adjuvants; antigens; physical and chemical properties; safety; preclinical studies; humoral and cell-mediated immune response; vaccine immunogenicity.

Bibliographic description: Avdeeva ZhI, Alpatova NA, Bondarev VP, Volkova RA, Lonskaya NI, Lebedinskaya EV, Medunitsyn NV, Mironov AN, Ozeretskovsky NA, Soldatov AA, Shevtsov VA. Vaccines with adjuvants. Preclinical studies. Biopreparation (Biopharmaceuticals) 2015; (1): 15-20.

Изучение адъювантов берет начало с 20-х годов XIX века, когда Гастон Рамон показал возможность усиления гуморального иммунного ответа на дифтерийный и столбнячный анатоксины с помощью введения дополнительных веществ – адъювантов [1].

Адъюванты используют для повышения иммуногенности высокоочищенных бактериальных и вирусных антигенов, анатоксинов, рекомбинантных и синтетических антигенов и др. Включение адъювантов в состав вакцин обеспе-

чивает более быстрое формирование выраженного и длительного специфического иммунитета. Целесообразность использования адъювантов в вакцинах заключается в повышении иммуногенности вакцин, изменении характера иммунного ответа, снижении количества антигена, необходимого для успешной иммунизации, уменьшении кратности введения вакцины и повышении интенсивности иммунного ответа у лиц со сниженной иммунологической активностью, в том числе у пожилых лиц [2–5].

В международных программах по иммунизации широко использовались и используются вакцины с адъювантами на основе соединений алюминия, их эффективность и безопасность хорошо изучены [6–8]. В настоящее время производители вакцин направляют усилия на совершенствование существующих и разработку новых вакцин. Большое разнообразие вакцин (субъединичных, ДНК-вакцин, онковакцин и др.) потребовало изучения совершенно новых адъювантов, число которых постоянно растет. Наибольшее их количество представлено адъювантами на основе микробных производных и минеральных эмульсий [9–17].

Вакцины, содержащие адъюванты не на основе соединений алюминия, зарегистрированы для практического применения во многих странах. Значительное число новых вакцин с новыми адъювантами в настоящее время находятся на стадии разработки: вакцины против вируса иммунодефицита человека (HIV), малярии, а также вакцины нового поколения против гриппа, туберкулеза и других заболеваний [7].

Имеются сообщения об использовании препаратов, обладающих иммуномодулирующей активностью, для коррекции поствакцинального иммунитета у детей с нарушением функции системы иммунитета, а также об использовании в качестве адъювантов рекомбинантных цитокинов на экспериментальных моделях животных [18–20].

Классификация адъювантов. Адъюванты могут быть классифицированы по происхождению, механизму действия, физико-химическим свойствам [2, 4, 6–8].

Классификация адъювантов по происхождению:

1. Минеральные адъюванты – минеральные коллоиды, растворимые соединения и другие минералы (например, гель алюминия гидроксида, гель алюминия фосфата или кальция фосфата).

2. Микробные адъюванты – вещества микробного происхождения (корпускулярные и субъединичные структуры, липополисахариды, белки, нуклеиновые кислоты, липиды, гликопептиды).

3. Синтетические вещества – синтетические аналоги веществ микробного происхождения: гликопептиды (мурамилдипептид и его производные), полинуклеотиды, пептиды, а также синтетические вещества, не имеющие природных аналогов – полиэлектролиты (полианионы, поликатионы).

4. Препараты тимусного происхождения – Т-активин, тималин, тимоптин, тимактид, тимостимулин, вилозен.

5. Препараты костномозгового происхождения – миелопид и его пептиды.

6. Цитокины и пептиды со свойствами цитокинов (эндогенные или рекомбинантные).

7. Растительные адъюванты – сапонины.

8. Сложные искусственные адъювантные системы – липосомы, виросомы, микрокапсулы и др.

Условно к адъювантам могут быть отнесены: белковые носители в составе конъюгированных вакцин (например, столбнячный и дифтерийный анатоксины), моноклональные антитела, специфичные к антигенам мембраны иммунокомпетентных клеток, белки-адгезины.

Наиболее полная классификация адъювантов приведена в рекомендациях Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA) и ВОЗ [6, 7].

Механизм действия адъювантов обсуждается в ряде научных публикаций [3, 4, 16, 17, 21, 22]. Усиление иммунного ответа за счет действия адъювантов обусловлено воздействием указанных ниже факторов или их сочетанием:

- формированием «депо» антигена, замедлением его всасывания;
- развитием воспалительной реакции в месте введения вакцины;
- защитой антигена от деградации и элиминации;
- изменением физико-химических свойств антигена (структуры, полимерности, растворимости и др.);
- ускорением транспорта антигена к иммунокомпетентным клеткам;
- активацией компонентов системы врожденного иммунитета;
- усилением фагоцитоза и функции вспомогательных клеток;
- усилением процессинга и презентации антигена Т-клеткам;
- стимуляцией образования цитокинов, участвующих в развитии иммунного ответа;
- стимуляцией пролиферации, дифференцировки и функциональной активности Т-, В-клеток и их взаимодействия;
- активацией системы комплемента;
- усилением синтеза белков.

В зависимости от природы и свойств адъюванты могут стимулировать гуморальный или клеточный иммунитет, или одновременно оба вида иммунного ответа. Наряду со стимуляцией гуморального и (или) клеточного иммунитета, адъюванты могут менять характер иммунного ответа. Например, низкомолекулярный антиген без адъюванта может вызвать толерантность или временную супрессию иммунного ответа, в то время как его введение в смеси с адъювантом вызывает, как правило, стимуляцию этого ответа.

С целью установления основного механизма действия адъюванта проводят исследования по оценке его иммуностропной активности, т.е. выявлению направленности и определению характера иммунного ответа при включении адъюванта в вакцинный препарат. Результаты проведенных исследований позволяют идентифицировать то звено иммунитета, на которое может воздействовать адъювант.

Объем доклинических исследований по оценке иммуностропной активности и набор используемых методов определяются индивидуально в зависимости от природы и свойств адъюванта.

При изучении иммуностропной активности адъюванта используют комплекс апробированных методов для оценки влияния исследуемого препарата на гуморальный и (или) клеточный иммунный ответ, компоненты системы врожденного иммунитета, фагоцитарную активность клеток, систему комплемента, функции антигенпрезентирующих клеток и систему цитокинов.

Как правило, изучение иммуностропной активности проводят в рамках исследования иммунологической безопасности препарата.

Поскольку антигены, предполагаемые для включения в вакцины, различаются по физическим, биологическим и иммуногенным свойствам в каждом конкретном случае необходим подбор соответствующих адъювантов.

Выбор адъюванта, включаемого в вакцину, должен быть обусловлен типом желаемого иммунного ответа. Адъювант должен быть соединен с антигеном таким способом, чтобы обеспечить развитие оптимального типа иммунного ответа с минимальными побочными эффектами.

Выбор адъюванта должен быть подтвержден соответствующими научными данными, обосновывающими включение адъюванта в состав вакцины. Результаты исследова-

ний позволяют установить оптимальное соотношение доз антигена и адъюванта.

Если в состав препарата предполагается внесение нескольких адъювантов, должны быть представлены материалы, обосновывающие целесообразность включения каждого из них.

Качество адъювантов, являющихся компонентами бактериальных, вирусных вакцин или анатоксинов, должно соответствовать требованиям, предъявляемым к лекарственным средствам в отношении их безопасности (т.е. иметь фармакопейное качество). Адъюванты, предназначенные для включения в вакцины, должны выпускаться в соответствии с требованиями GMP по документации, утверждаемой в установленном порядке.

Требования к качеству нового адъюванта с указанием методов испытаний (спецификация) и материалы доклинического исследования его безопасности включаются в dossier на вакцину с адъювантом. Новым адъювантом в широком понимании является адъювант, который ранее не был включен ни в одну ранее зарегистрированную вакцину.

Адъювант должен быть охарактеризован по физико-химическим и химическим показателям, а также по показателям, характеризующим его безопасность и адъювантные свойства [6–8]. Стабильность данных показателей должна быть изучена, по крайней мере, в течение предполагаемого времени хранения (срока годности препарата, содержащего адъювант).

Для характеристики и оценки физико-химических показателей используют различные современные методы исследования, выбор которых должен быть обоснован. Количественное определение может включать, например, размер частиц, наличие агрегатов, pH, степень адсорбции специфического антигена. Необходимо использовать аналитические методы для оценки взаимодействия или связи между антигеном и адъювантом (адъювантами) в вакцине (а также между компонентами адъюванта, если он является комбинированным).

Важным является изучение стабильности адъюванта во время хранения, при этом должна быть предусмотрена оценка адъюванта по физико-химическим и биологическим показателям, в том числе степень диссоциации комплекса антиген–адъювант.

В целом, адъюванты не должны содержать радиоактивные компоненты и соли тяжелых металлов, не должны стимулировать образование аутоантител к органам и тканям человека, обладать аллергенными и иммунотоксическими свойствами или повышать токсичные и сенсибилизирующие свойства вакцины.

Этап объединения антигена с адъювантом является ключевым моментом при получении вакцины с адъювантом. Характер взаимосвязи адъюванта с антигеном, степень и стабильность связывания антигена с адъювантом, а также механизм действия вакцины с адъювантом должны быть изучены и отражены в отчете о доклиническом исследовании разрабатываемого препарата.

Доклинические исследования адъювантов и вакцин с адъювантом, включая физико-химическую характеристику, исследование токсичности и предварительное исследование эффективности на животных является важным шагом на пути дальнейшего клинического изучения препарата [6–8, 23, 24]. Объем доклинических исследований должен быть обоснованным и определяться для каждого конкретного препарата.

Изучение безопасности и иммунологических свойств адъюванта и вакцины с адъювантом должно проводиться на релевантном виде животных, выбор которых должен быть обоснован.

Доклиническое изучение токсичности адъюванта включает:

- определение токсичности при однократном введении (LD_{50} , острая токсичность);
- определение токсичности при многократном введении (хроническая токсичность);
- определение системной токсичности (влияние препарата на жизненно важные органы и системы);
- проведение патоморфологических исследований;
- изучение характера реакции в месте введения;
- проведение исследований по фармакокинетике изучаемого соединения (при необходимости);
- изучение генотоксичности и канцерогенности (при необходимости);
- изучение эмбриотоксического действия (при необходимости);

Наряду с изучением токсичности должны быть проведены исследования по изучению иммуотропной активности и иммунологической безопасности адъюванта.

В случае если в качестве адъюванта предусмотрено применение вещества, входящего в состав ранее зарегистрированного лекарственного препарата, изучение безопасности адъюванта может не проводиться, исследованию подлежит лишь вакцина с указанным адъювантом.

Токсичность (острую, хроническую и системную) изучают не менее чем на двух видах животных (нелинейных или линейных) или двух линиях одного вида животных, в зависимости от изучаемого адъюванта и имеющихся линий животных [23]. Исследования токсичности, в частности хронической, должны включать также оценку проявлений системной токсичности. Для получения достаточной информации необходимо исследовать проявления токсичности не только при наблюдении за животными, но и в патоморфологических исследованиях.

При исследовании токсичности нового адъюванта одним из способов введения должен быть способ, рекомендуемый для клинических исследований вакцины с предлагаемым адъювантом.

Изучение иммунологической безопасности адъюванта проводится с целью оценки его иммунотоксических свойств, выявления риска возможного нарушения функции иммунной системы при применении в составе вакцины с адъювантом.

Изучение иммунологической безопасности позволяет выбрать оптимальные дозы адъюванта, схемы применения, которые не вызывают снижения показателей функционального состояния иммунной системы, не вызывают чрезмерного усиления неспецифических клеточных реакций, не подавляют иммунный ответ на гетерологичный антиген, не индуцируют аутоиммунные и аллергические реакции. При исследовании нового адъюванта должны быть изучены различные его дозы, вводимые однократно или многократно в зависимости от предполагаемой схемы применения вакцины с адъювантом.

Спектр оцениваемых показателей определяется природой и свойствами вещества, предполагаемого для использования в качестве адъюванта в составе вакцины.

Безопасность вакцин может быть связана как с проявлением токсичности, присущей антигену или другим компонентам вакцины, так и токсичности вследствие взаимодействия между компонентами, входящими в состав вакцинного препарата. Для вакцин с адъювантами не исключена возможность развития нежелательных побочных реакций за счет модуляции иммунного ответа и (или) развития воспаления. Кроме того, некоторые адъюванты могут индуцировать продукцию провоспалительных цитокинов и

других медиаторов токсичности независимо от иммунного ответа на антиген.

При доклинических исследованиях токсичности готового препарата (вакцины с адъювантом) должны быть определены и охарактеризованы возможные нежелательные реакции, вызываемые препаратом, для того, чтобы обеспечить безопасность первых клинических исследований с участием человека. Так как механизм действия адъюванта и (или) вакцины с адъювантом не всегда могут быть полностью определены, программа исследования токсичности должна включать оценку широкого спектра показателей для выявления всевозможных нежелательных реакций и их последствий. Исследования должны проводиться в соответствии с требованиями GLP.

Исследование токсичности вакцины с адъювантом должно быть проведено, если это возможно, с наибольшей дозой, которая предполагается для использования в клинических исследованиях. Однако в том случае, когда используется новый адъювант, включаемый в вакцину (новый адъювант или новый адъювант для данной вакцины), целесообразно исследовать дополнительные (пониженные и повышенные) дозы компонентов вакцины с адъювантом (антигена и адъюванта), чтобы определить безопасную дозу, которая может быть использована в первом клиническом исследовании с участием человека. Обязательным является изучение предполагаемого конечного состава и дозы вакцины с адъювантом [6–8].

Необходимость в проведении дополнительных исследований токсичности на животных может потребоваться и на этапе выполнения программы клинических исследований, например, для изучения любых нежелательных реакций, отмеченных в клинических исследованиях или для обоснования расширения использования вакцины для особых групп людей (например, исследования эмбриотоксичности и репродуктивной токсичности).

Результаты исследований на животных не могут быть полностью экстраполированы на человека, поскольку ответ на адъювант, вакцину или вакцину с адъювантом зависит от вида используемых животных. В связи с этим, местные и системные нежелательные реакции, наблюдаемые при доклинических исследованиях безопасности, не всегда могут прогнозировать развитие аналогичных реакций при клинических исследованиях. Кроме того, при введении вакцины с адъювантом у человека могут наблюдаться редкие и (или) развивающиеся в поздние сроки нежелательные реакции, которые невозможно зарегистрировать при проведении исследований на животных. Несмотря на это, доклинические исследования на животных являются обязательными при изучении иммунологических свойств и безопасности вакцин с адъювантами.

Тем не менее, оценка безопасности при доклиническом исследовании на животных позволяет подобрать оптимальные дозы и допустимое соотношение адъювант/антиген, а также определить возможные нежелательные реакции, которые следует отслеживать при последующих клинических исследованиях.

Изучение фармакокинетики является необходимым этапом в комплексе работ при создании новых лекарственных средств и адъювантов. Это связано, прежде всего, с получением объективных характеристик процессов, которые происходят в организме животного (человека) с препаратом, начиная с всасывания из места введения и заканчивая его выведением из организма. В некоторых случаях исследование фармакокинетических параметров, в частности показателей распределения, могут иметь значение для понимания механизма действия некоторых видов адъюван-

тов, например, полимерных адъювантов. Однако это исследование не может быть проведено для изучения некоторых адъювантов, например, на основе эмульсии.

Для определения фармакокинетических параметров может проводиться анализ данных о содержании радиоактивной метки (например, трития) в структурных элементах органов и тканей. Информативным показателем являются данные о массе лимфатических узлов, расположенных рядом с местом введения и содержании в них метки.

Вместе с тем, комплексный подход при проведении доклинических фармакокинетических исследований любого нового лекарственного препарата и адъюванта должен включать в себя несколько этапов, включая исследование как неизмененного действующего вещества, так и различных продуктов его метаболизма, а также изучение фармакокинетики у различных видов животных. Пути введения должны соответствовать таковым в клинических исследованиях.

Доклинические исследования эффективности (специфической активности) вакцины с адъювантом проводят на соответствующем виде животных или лабораторной модели. Оптимальным является использование того вида животных, на которых ранее проводилось изучение иммунного ответа на вакцину без адъюванта. Исследование может быть проведено на мелких животных, если данные виды обладают достаточной чувствительностью к антигену и адъюванту. Обезьяны могут быть использованы только в тех случаях, когда отсутствуют другие виды релевантных животных.

При изучении вакцины с адъювантом, которая предназначена для профилактики и лечения инфекционного заболевания, рекомендуется использовать экспериментальные модели заболевания или использовать те виды животных, которые являются наиболее чувствительными к изучаемому инфекционному агенту.

Выбор вида животных для изучения специфической активности (иммунологических свойств) вакцины с адъювантом необходимо проводить с учетом особенностей вакцины (свойств антигена), типа иммунного ответа (клеточно-опосредованный или гуморальный) и способа введения препарата.

При исследовании вакцин с адъювантом, предназначенных для использования у новорожденных и грудных детей, исследования следует дополнительно проводить на животных соответствующего возраста, позволяющих оценить возможность отрицательного влияния адъюванта на организм детей раннего возраста.

В исследования должны быть включены группы животных, получающих вакцину с адъювантом, и группы контрольных животных, получающих только антиген и при необходимости плацебо. При проведении исследований необходимо использовать различные дозы адъюванта и антигена. Так, при использовании известного адъюванта необходимо исследовать несколько доз антигена или различные количественные соотношения адъювант/антиген.

В случае включения адъюванта в состав ранее зарегистрированной вакцины схема и способ введения должны быть аналогичны тем, которые используют при определении ее специфической активности. Оценку интенсивности специфического иммунного ответа на исследуемый препарат, содержащий антиген и адъювант, проводят по определению титров соответствующих антител или других показателей протективного иммунитета.

На основании результатов проведенных исследований необходимо определить оптимальное количественное со-

отношение доз антигена и адьюванта, которые индуцируют максимальный специфический иммунный ответ и не вызывают иммунологических нарушений. Результаты исследований также позволяют оценить эффективность новой или модифицированной вакцины, по сравнению с ранее зарегистрированным препаратом по иммуногенности сравнимых вакцин и способности формирования более выраженного протективного иммунного ответа.

Минимальные требования к проведению исследований по изучению иммуногенных свойств вакцины с адьювантом на доклиническом этапе включают необходимость изучения следующих показателей:

- соотношение доза–ответ путем исследования эффекта комбинации различных доз адьюванта с различными дозами антигена вакцины;
- тип и интенсивность иммунного ответа (гуморальный или клеточный);
- сравнительные исследования новой вакцины с адьювантом в сравнении с вакциной без адьюванта или вакциной с уже известным адьювантом;
- оценка защитного или лечебного эффекта в отношении соответствующего патогена путем использования моделей заболевания на животных или тестов *in vitro*;
- оценка интенсивности и длительности вызванного иммунного ответа.

Преимущество препарата, содержащего адьювант, должно быть статистически обосновано.

В целом, включение нового адьюванта в состав вакцины не должно приводить к усилению побочного действия последней или увеличивать количество медицинских противопоказаний к ее применению.

Дополнительные доклинические исследования вакцины с адьювантом проводятся в следующих случаях:

- при внесении значительных изменений технологии производства вакцины с адьювантом или адьюванта;
- при введении дополнительно или исключении одного из компонентов ранее зарегистрированной вакцины или адьюванта;
- при изменении способа введения.

Результаты проведенных доклинических исследований позволяют решить вопрос о возможности проведения дальнейших клинических исследований изучаемой вакцины в сочетании с адьювантом.

Таким образом, готовая вакцина может содержать как один, так и несколько адьювантов. Адьювант(ы) могут быть предназначены для одного антигена или разных антигенов, входящих в состав вакцины. В последнем случае, данные, полученные при использовании адьюванта с одним антигеном, не могут быть распространены на другой антиген. Вакцина, в состав которой предусмотрено включение нового для нее адьюванта, считается новым лекарственным препаратом и подлежит доклиническому и клиническому исследованию в соответствии с Руководством [8]. Учитывая сложность оценки эффективности и безопасности вакцин с адьювантами, данное Руководство и представленные в статье материалы позволят разработчикам вакцин с адьювантами, производителям, а также регуляторным органам единообразно и в соответствии с международными рекомендациями подойти к вопросам разработки и проведения доклинических исследований с целью выполнения дальнейших клинических исследований и последующей регистрации в качестве лекарственного препарата.

Литература:

1. Ramon G. Sur la toxine et suranatoxine diphtheriques. Ann Inst Pasteur 1924; (38): 1–7.
2. Медунитын НВ. Вакцинология. 3-е изд. М.; 2010.
3. Воробьев АА, Васильев НН. Адьюванты. М.; 1969.
4. Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. Vaccines. 5th ed. 2008.
5. Obiri NI, Garçon N. Adjuvants – past, present, and future. The Jordan Report: accelerated development of vaccines 2012; 74–84.
6. Guideline for adjuvants. EMEA. London. 2005.
7. Guideline on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines. WHO; 2013.
8. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. 3. М.: Полиграф Плюс; 2014.
9. Адьюванты как важный компонент вакцин. Публикация подготовлена Медицинским отделом ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалз. Биопрепараты 2010; (4): 37–9.
10. Singh M, O'Hagan DT. Recent advances in vaccine adjuvants. Pharm Res. 2002; 19(6): 715–28.
11. Bruno G. The perfect mix: recent progress in adjuvant research. Nature Rev Microbiol. 2007; (5): 505–17.
12. Vogel FR. Improving vaccine performance with adjuvants. Clin Infect Dis. 2000; 30(3): 266–70.
13. Chen W, Patel G, Yan H, Zhang J. Recent advances in the development of novel mucosal adjuvants and antigen delivery systems. Hum Vaccin. 2010; 6(9): 706–14.
14. Haradi AM, Davies G, Olesen OF. Vaccines adjuvants: scientific challenges and strategic initiatives. Expert Rev. Vaccines 2009; 8(3): 293–8.
15. McCluskie MJ, Weeratna RD. Novel adjuvant systems. Curr Drug Targets Infect Disord. 2001; 1(3): 263–71.
16. Petrovsky N, Aguilar J. Vaccine adjuvants: current state and future trends. Immunol Cell Biol. 2004; (82): 488–96.
17. Schmidt CS, Morrow WJ, Shekh NA. Smart adjuvants. Expert Rev. Vaccines 2007; 6(3): 391–400.
18. Кузьмина МН, Чепрасова ЕВ, Свиридов ВВ, Николаева АМ, Петровских ВП, Афанасьева ТМ. и др. Попытка иммунокоррекции Аффинейкином нарушений ревакцинаторного ответа на АКДС у ВИЧ-негативных детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями после антиретровирусной химиопрофилактики. Биопрепараты 2010; (4): 22–30.
19. Авдеева ЖИ, Алпатова НА, Акользина СЕ. Иммуноадьювантный эффект цитокинов. Тихоокеанский медицинский журнал 2009; (3): 19–22.
20. Авдеева ЖИ, Акользина СЕ, Алпатова НА. Влияние цитокинов на иммунные свойства вакцины против клещевого энцефалита. Цитокины и воспаление 2009; 8(2): 16–21.
21. Schijns V. Immunological concepts of vaccine adjuvant activity. Curr Opin Immunol. 2000; (12): 456–63.
22. McKee AC, Munks MW, Marrack P. How do adjuvants work? Important considerations for new generation adjuvants. Immunity 2007; 27(5): 687–90.
23. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть 1. М.: Гриф и К; 2012.
24. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты). Часть 2. М.: Гриф и К; 2012.

References

1. Ramon G. Sur la toxine et suranatoxine diphtheriques. Ann Inst Pasteur 1924; (38): 1–7.
2. Medunitsyn NV. Vaccinology. 3rd ed. Moscow; 2010 (in Russian).
3. Vorobiev AA, Vasiliev NN. Adjuvants. Moscow; 1969 (in Russian).
4. Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. Vaccines. 5th ed. 2008.
5. Obiri NI, Garçon N. Adjuvants – past, present, and future. The Jordan Report: accelerated development of vaccines 2012; 74–84.
6. Guideline for adjuvants. EMEA. London. 2005.
7. Guideline on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines. WHO; 2013.
8. Mironov AN, ed. Guideline on expertise of medicines. V. 3. Moscow: Poligraf Plus; 2014 (in Russian).
9. Adjuvants as an important component of vaccines. Publication was prepared by the Medical Department of GlaxoSmithKline Biologicals. Биопрепараты 2010; (4): 37–9 (in Russian).
10. Singh M, O'Hagan DT. Recent advances in vaccine adjuvants. Pharm Res. 2002; 19(6): 715–28.
11. Bruno G. The perfect mix: recent progress in adjuvant research. Nature Rev Microbiol. 2007; (5): 505–17.
12. Vogel FR. Improving vaccine performance with adjuvants. Clin Infect Dis. 2000; 30(3): 266–70.
13. Chen W, Patel G, Yan H, Zhang J. Recent advances in the development of novel mucosal adjuvants and antigen delivery systems. Hum Vaccin. 2010; 6(9): 706–14.
14. Haradi AM, Davies G, Olesen OF. Vaccines adjuvants: scientific challenges and strategic initiatives. Expert Rev. Vaccines 2009; 8(3): 293–8.
15. McCluskie MJ, Weeratna RD. Novel adjuvant systems. Curr Drug Targets Infect Disord. 2001; 1(3): 263–71.
16. Petrovsky N, Aguilar J. Vaccine adjuvants: current state and future trends. Immunol Cell Biol. 2004; (82): 488–96.
17. Schmidt CS, Morrow WJ, Shekh NA. Smart adjuvants. Expert Rev. Vaccines 2007; 6(3): 391–400.
18. Kuzmina MN, Cheprasova EV, Sviridov VV, Nikolaeva AM, Petrovskih VP, Afanasieva TM, et al. Attempt of immunocorrection with Affinoleykin of revaccination response violations to DTP vaccine in HIV-negative children born by HIV-positive mothers after antiretroviral chemoprophylaxis. Биопрепараты 2010; (4): 22–30 (in Russian).
19. Avdeeva ZH, Alpatova NA, Akolizina SE. Immunoadjuvant effect of cytokines. Tihookeansky meditsinsky zhurnal 2009; (3): 19–22 (in Russian).
20. Avdeeva ZH, Akolizina SE, Alpatova NA. Effect of cytokines on the immunogenic properties of the vaccine against tick-borne encephalitis. Цитокины/воспаление 2009; 8(2): 16–21 (in Russian).
21. Schijns V. Immunological concepts of vaccine adjuvant activity. Curr Opin Immunol. 2000; (12): 456–63.

22. McKee AC, Munks MW, Marrack P. How do adjuvants work? Important considerations for new generation adjuvants. *Immunity* 2007; 27(5): 687–90.
23. Guidelines for preclinical trials of medicines. Part 1. Moscow: Grif i K; 2012 (in Russian).
24. Guidelines for preclinical trials of medicines (immunobiological medicines). Part 2. Moscow: Grif i K; 2012 (in Russian).

Authors:

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre on Expert Evaluation of Medical Application Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8 Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russian Federation.

Avdeeva ZhI. Chief expert of Office of expertise allergens, cytokines and other immunomodulators of Center for examination and control of medical immunobiological preparations. Doctor of Medical Sciences, professor.

Alpatova NA. Chief expert of Laboratory of immunology of Test Center of Quality Expertise of medical immunobiological preparations. Candidate of Biological Sciences.

Bondarev VP. Director of Center for examination and control of medical immunobiological preparations. Doctor of Medical Sciences, professor.

Volkova RA. Head of the laboratory of molecular biology and genetic testing methods of Test Center of Quality Expertise of medical immunobiological preparations. Doctor of Biological Sciences.

Lonskaya NI. Chief expert of Office of expertise of antiviral medical immunobiological preparations of Center for examination and control of medical immunobiological preparations. Candidate of Medical Sciences.

Lebedinskaya EV. Leading researcher of Department of publishing activity and intellectual property protection of Center for planning and coordination of research. Candidate of Biological Sciences.

Soldatov AA. Chief expert of Office of expertise allergens, cytokines and other immunomodulators of Center for examination and control of medical immunobiological preparations. Doctor of Medical Sciences.

Medunitsyn NV. Department Director. Doctor of Medical Sciences, professor, academician of RAS.

Mironov AN. Director General. Doctor of Medical Sciences, professor.

Ozeretskovsky NA. Chief expert of Office of expertise allergens, cytokines and other immunomodulators of Center for examination and control of medical immunobiological preparations. Candidate of Medical Sciences.

Shevtsov VA. Head of Office of expertise of antiviral medical immunobiological preparations of Center for examination and control of medical immunobiological preparations. Candidate of Medical Sciences.

Об авторах

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8.

Авдеева Жанна Ильдаровна. Главный эксперт Управления экспертизы аллергенов, цитокинов и других иммуномодуляторов Центра экспертизы и контроля МИБП, д-р мед. наук, профессор.

Алпатова Наталья Александровна. Главный эксперт Лаборатории иммунологии Испытательного центра экспертизы качества МИБП, канд. биол. наук.

Бондарев Владимир Петрович. Директор Центра экспертизы и контроля МИБП, д-р мед. наук, профессор.

Волкова Рауза Асхатовна. Начальник лаборатории молекулярно-биологических и генетических методов испытаний Испытательного центра экспертизы качества МИБП, д-р биол. наук.

Лонская Наталья Ивановна. Главный эксперт Управления экспертизы противовирусных МИБП Центра экспертизы и контроля МИБП, канд. мед. наук.

Лебединская Елена Владимировна. Ведущий научный сотрудник отдела редакционно-издательской деятельности и защиты интеллектуальной собственности Центра планирования и координации НИР, канд. биол. наук.

Медуницын Николай Васильевич. Руководитель научного направления, д-р мед. наук, профессор, академик РАН.

Миронов Александр Николаевич. Генеральный директор, д-р мед. наук, профессор.

Озеретковский Николай Аркадьевич. Главный эксперт Управления экспертизы противобактериальных МИБП Центра экспертизы и контроля МИБП, канд. мед. наук.

Солдатов Александр Алексеевич. Главный эксперт Управления экспертизы аллергенов, цитокинов и других иммуномодуляторов Центра экспертизы и контроля МИБП, д-р мед. наук.

Шевцов Владимир Александрович. Начальник Управления экспертизы противовирусных МИБП Центра экспертизы и контроля МИБП, канд. мед. наук.

Адрес для переписки: Авдеева Жанна Ильдаровна; Avdeeva@expmed.ru

Поступила 02.11.2014 г.

Принята 16.03.2015 г.