

Общая характеристика адъювантов и механизм их действия (часть 2)

Н. А. Алпатова*, Ж. И. Авдеева, С. Л. Лысикова, О. В. Головинская, Л. А. Гайдерова, В. П. Бондарев

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

Одна из основных задач здравоохранения в настоящее время заключается в разработке новых вакцин и технологий, которые оптимизируют процесс вакцинации. Растет научный интерес к адъювантам вакцин, усиливающим их иммуногенность. В настоящий момент проводятся многочисленные исследования по разработке вакцин для профилактики COVID-19, в том числе инактивированных и субъединичных вакцин, в состав которых для эффективной индукции иммунного ответа и формирования напряженного иммунитета включаются адъюванты. Цель работы — систематизация данных литературы по анализу структуры, механизмов действия и стимулирующих свойств адъювантов вакцин (синтетические олигодезоксинуклеотиды, виросомы, полиоксидоний, совидон), а также обобщение данных об эффектах адъювантов, используемых в исследованиях по разработке вакцин против коронавирусов SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2. Освещены сведения о перспективах усиления стимулирующего действия рассматриваемых адъювантов при их использовании в комбинации с соединениями с иным механизмом действия. Проанализированы выводы по результатам исследований по разработке адъювантных вакцин против вирусов SARS-CoV и MERS-CoV, которые могут быть полезными при выборе адъювантов с оптимальным профилем эффективности и безопасности для разрабатываемых вакцин против SARS-CoV-2. Сделан вывод о том, что понимание механизмов действия адъювантов, опосредующих их стимулирующее влияние на иммунную систему организма, будет способствовать безопасному и эффективному использованию адъювантов для усиления иммуногенности как ранее зарегистрированных, так и новых вакцин.

Ключевые слова: адъювант; иммуногенность вакцин; коронавирусная инфекция; вирус SARS-CoV-2; антиген; антитела; Т-клетки; В-клетки; иммунитет

Для цитирования: Алпатова НА, Авдеева ЖИ, Лысикова СЛ, Головинская ОВ, Гайдерова ЛА, Бондарев ВП. Общая характеристика адъювантов и механизм их действия (часть 2). *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2021;21(1):20–30. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2021-21-1-20-30>

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

General characteristics of adjuvants and their mechanisms of action (part 2)

N. A. Alpatova*, Zh. I. Avdeeva, S. L. Lysikova, O. V. Golovinskaya, L. A. Gayderova, V. P. Bondarev

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

One of the major public health challenges today is development of new vaccines and technologies to optimize the vaccination process. There is a growing scientific interest in vaccine adjuvants that enhance vaccine immunogenicity. At present, numerous studies are underway to develop COVID-19 vaccines, including inactivated and subunit vaccines which contain adjuvants for efficient induction of immune response and solid immunity. The aim of the study was to systematise literature related to the analysis of the structure, mechanisms of action and stimulating properties of vaccine adjuvants (synthetic oligodeoxynucleotides, virosomes, polyoxidonium, sovidone), as well as to summarise data on the effects of adjuvants used in SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2 vaccine development studies. The paper analyses the prospects for enhancing the stimulating effect of the adjuvants when used in combination with compounds having a different mechanism of action. It also analyses the results of studies of adjuvanted vaccines against SARS-CoV and MERS-CoV, which may be useful when selecting adjuvants with optimal efficacy and safety profiles to be used in SARS-CoV-2 vaccines under development. It was concluded that understanding of the mechanisms of action of adjuvants that mediate their stimulating effect on the body's immune system will contribute to safe and effective use of adjuvants to enhance the immunogenicity of both authorised and new vaccines.

Key words: adjuvant; vaccine immunogenicity; coronavirus infection; SARS-CoV-2 virus; antigen; antibodies; T cells; B cells; immunity

For citation: Alpatova NA, Avdeeva ZhI, Lysikova SL, Golovinskaya OV, Gayderova LA, Bondarev VP. General characteristics of adjuvants and their mechanisms of action (part 2). *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2021;21(1):20–30. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2021-21-1-20-30>

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

Окончание. Начало статьи в журнале «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение» 2020;20(4):245–56.

Известно, что для инактивированных и субъединичных вакцин важным компонентом состава являются адъюванты, поскольку они способствуют формированию более устойчивого и продолжительного специфического иммунного ответа. Выбор адъюванта для конкретной вакцины основывается на нескольких параметрах, включая физическую и химическую природу антигенного компонента вакцины, оптимальный тип иммунного ответа на вакцину, возраст целевой группы вакцинируемых лиц и способ введения вакцины. Проявлению иммунизирующего эффекта каждой конкретной вакцины может способствовать применение адъювантов с определенными свойствами.

В первой части статьи рассмотрены особенности структуры и механизмов действия адъювантов, входящих в состав ряда зарегистрированных вакцин (адъюванты на основе соединений алюминия, масляных эмульсий, а также адъювантные системы, включающие комбинации из нескольких адъювантов). Кроме указанных адъювантов, вакцины, применяемые в медицинской практике, также содержат в своем составе олигодезокси-нуклеотиды, содержащие неметилированные CpG динуклеотиды (CpG-ODNs), виросомы, полиоксидоний, совидон. Некоторые из адъювантов рассматриваются в качестве перспективных кандидатов для включения в вакцины против вируса SARS-CoV-2 и изучаются на разных этапах доклинических и клинических исследований.

Одной из стратегий для борьбы с пандемией новой коронавирусной инфекции 2019 г. (COVID-19) является разработка вакцин с использованием различных технологических платформ, таких как инактивированные вакцины, субъединичные вакцины, живые аттенуированные вакцины, вирусные векторные (аденовирусные) вакцины, ДНК-вакцины и мРНК-вакцины [1, 2].

При вспышке в 2002 г. тяжелого острого респираторного синдрома (SARS), вызванного вирусом SARS-CoV, отмечено более 8 тыс. подтвержденных случаев инфицирования с общим уровнем летальности 10% [3]. С 2012 г. увеличивается географическое распространение ближневосточного респираторного синдрома, вызываемого вирусом MERS-CoV¹.

По данным ВОЗ, при инфицировании указанным возбудителем инфекции отмечаются смертельные случаи (уровень летальности составляет 34,4%)².

Коронавирусная инфекция COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, распространилась по всему миру, и по состоянию на начало февраля 2021 г. зарегистрировано более 100 млн подтвержденных случаев инфицирования, общий уровень летальности составляет 2,2%³.

Во всем мире прилагаются усилия для разработки эффективной вакцины против SARS-CoV-2. По сведениям на начало февраля 2021 г. не менее 63 вакцин-кандидатов проходят стадии клинических исследований и 175 вакцин находится на этапе доклинического изучения, из которых 80 являются субъединичными и 20 — инактивированными вакцинами против SARS-CoV-2⁴. При этом приведенные данные постоянно обновляются.

Следует отметить, что при разработке вакцин против коронавируса изучались несколько адъювантов, включая соедине-

ния алюминия, эмульсии и агонисты Toll-подобных рецепторов (TLRs), которые входили в состав разрабатываемых вакцин против вирусов SARS-CoV и MERS-CoV. В настоящее время указанные адъюванты используются и в исследованиях по созданию адъювантных вакцин против SARS-CoV-2.

Цель работы — систематизация данных литературы по анализу структуры, механизмов действия и стимулирующих свойств адъювантов вакцин (синтетические олигодезокси-нуклеотиды, виросомы, полиоксидоний, совидон), а также обобщение данных об эффектах адъювантов, используемых в исследованиях по разработке вакцин против коронавирусов SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2.

Характеристика адъювантов и их иммуностимулирующих свойств

Синтетические олигодезокси-нуклеотиды (CpG-ODNs)

Бактериальная ДНК, как и другие патоген-ассоциированные молекулярные паттерны бактерий, способна активировать систему врожденного, так и адаптивного иммунитета. Это опосредовано наличием в молекуле бактериальной ДНК неметилированных CpG динуклеотидов, которые распознаются TLR9 и инициируют сигнальный каскад реакций, приводящий к синтезу провоспалительных цитокинов иммунокомпетентными клетками и активации механизмов иммунологической защиты организма [4]. CpG динуклеотиды — это участки ДНК, в которых нуклеотиды G и C соединены фосфатом в линейную последовательность (дезоксцитидин-фосфат-дезоксигуанозин) при помощи фосфодиэстеразной связи. Отмечается, что у позвоночных животных метилированы 70–80% сайтов CpG; сайты CpG бактериальной ДНК метилированию не подвергаются [4]. При этом установлено, что именно неметилированные CpG динуклеотиды бактериальной ДНК вызывают активацию иммунной системы [5].

В синтетических одноцепочечных олигодезокси-нуклеотидах (ODNs), содержащих неметилированные CpG динуклеотиды, природная фосфодиэфирная межнуклеотидная связь заменена на фосфоротиоатную, которая более устойчива к действию нуклеаз [6]. В зависимости от структуры и биологических функций CpG-содержащие последовательности разделяют на несколько классов (A, B, C, P и S) [7]. Представители класса CpG-B имеют модифицированные фосфоротиоатные нуклеотидные последовательности, а их иммуностимулирующая активность в 10–100 раз превышает активность CpG-ODNs с фосфодиэстеразной связью. Отмечается, что наиболее активные ODNs имеют два или три CpG-мотива [4].

CpG-ODNs, являясь агонистами TLR9, потенцируют развитие иммунного ответа, опосредованного TLR9. В неактивном состоянии указанные рецепторы находятся в виде мономеров, а при активации специфическим лигандом, неметилированной CpG-ODN, димеризуются, что приводит к последующей передаче сигналов внутрь клетки [4]. При этом происходит стимуляция целого ряда факторов врожденного и адаптивного иммунитета, в том числе увеличивается выработка интерферона (IFN) и провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухолей альфа (TNF α), а также повышается функциональная активность натуральных киллеров (NK-клеток) и усиливается процесс дифференцировки Th1-лимфоцитов [8].

¹ [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov))

² MERS situation update. September 2019. WHO. <https://applications.emro.who.int/docs/EMROPub-MERS-SEP-2019-EN.pdf?ua=1&ua=1>

³ Статистика коронавируса в мире. <https://coronavirus-monitoring.ru/mir/statistika-koronavirusa-v-mire-3-fevralja-2021/>

⁴ Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines. WHO; 2021.

Иммуностимулирующие эффекты CpG-ODNs в большей степени связаны с активацией TLR9 на плазматоцитидных дендритных клетках (ДК) и В-лимфоцитах, которые конститутивно экспрессируют данный рецептор [5]. Активация TLR9 на В-клетках стимулирует секрецию IL-6, а также IL-10, который обладает противовоспалительной активностью. Увеличивается чувствительность В-клеток к антигенной стимуляции и активируется их дифференцировка в плазматические клетки, секретирующие антитела (АТ) [4]. Активация TLR9 плазматоцитидных ДК способствует повышению секреции IFN типа 1, который активирует NK-клетки, моноциты и другие антиген-презентирующие клетки (АПК). Кроме того, CpG-ODNs стимулируют созревание плазматоцитидных ДК в более эффективные АПК, способные активировать Т-клетки. TLR9 рецепторы участвуют в активации MyD88 зависимого сигнального пути, общего для членов семейства TLR [9].

Отмечается, что активация TLR9 с помощью CpG-ODNs усиливает развитие специфического клеточного и гуморального иммунного ответа на антиген (АГ), под их воздействием наблюдается повышение секреции цитокинов IL-6 и IL-12, стимуляция продукции иммуноглобулинов класса G (IgG2a) [5, 10]. Показана способность CpG-ODNs усиливать иммуностимулирующее действие АГ, вызывая инициацию каскадов передачи сигналов, приводящих к активации факторов транскрипции, таких как ядерный фактор каппа В (NF-κB), а также регуляторный фактор IFN3 (IRF3); отмечена способность CpG-ODNs активировать АПК и ускорять развитие иммунного ответа [11]. CpG-ODNs повышают уровень экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС), костимулирующих молекул CD40 и CD86 на плазматоцитидных ДК и способствуют улучшению процессинга и презентации АГ [12]. Т. Sparwasser с соавт. [13] в своих исследованиях показали, что введение CpG-ODN способствует созреванию ДК. Среди адъювантных свойств CpG-ODNs выделяют способность индуцировать развитие ответов Th1, оказывать влияние на формирование цитотоксических Т-лимфоцитов и секрецию IFNγ [14]. В качестве адъювантов вакцин наиболее изучены и перспективны представители класса CpG-B (например, CpG 1018, 1826, 2007) [7].

В 2017 г. FDA зарегистрирована новая вакцина против гепатита В HEPLISAV-B (Dynavax Technologies), которая является первой вакциной с адъювантом CpG-ODN 1018⁵. По сравнению с Engerix-B[®], вводимой трехкратно, в которой HBsAg адсорбирован на гидроксиде алюминия, двукратная вакцинация HEPLISAV-B способствовала повышению уровня серопротекции и развитию выраженного гуморального иммунного ответа в более короткие сроки. Отмечается, что CpG-ODN 1018 в сочетании с HBsAg значительно усиливает иммуногенность вакцины [15].

Профиль безопасности HBsAg-1018 был аналогичен профилю безопасности HBsAg-Eng (Engerix-B[®]). В связи с этим подчеркивается, что применение вакцины HEPLISAV-B, обладающей более высокой иммуногенностью при введении меньших доз и обеспечивающей формирование иммунного ответа в более короткий срок, будет способствовать повышению показателей серопротекции у лиц в возрасте 18 лет и старше, что принесет значительную пользу для общественного здравоохранения [15].

Проводятся исследования по изучению возможности применения CpG-ODN в комбинации с другими адъювантами с целью повышения их адъювантной активности. Так, E. J. Ко с соавт. [16] изучали адъювантный эффект CpG-ODN в сочетании с монофосфорилированным липидом А (MPL) при им-

мунизации мышей линий C57BL/6 и BALB/c инактивированным расщепленным вирионом, оцениваемый по усилению защиты мышей как от гомологичного, так и от гетеросубтипического вирусов гриппа [16]. Установлено, что комбинация адъювантов способствовала повышению уровня защиты иммунизированных животных при их заражении указанными вирусами, о чем свидетельствуют более высокие титры гомологичных и перекрестно-реагирующих связывающих АТ, а также АТ, подавляющих гемагглютинацию [16].

Таким образом, использование CpG-ODNs в качестве адъюванта стимулирует синтез цитокинов Th1 и провоспалительных цитокинов, непосредственно активирует В-клетки и плазматические ДК. Кроме того, CpG-ODNs, способствуя созреванию плазматических ДК, усиливают процессинг и презентацию АГ, повышают уровень продукции IgG2a АТ и способствуют развитию клеточного иммунного ответа.

В настоящее время адъюванты на основе CpG-ODNs входят в состав находящихся на разных стадиях разработки вакцин-кандидатов против различных инфекций, в том числе и вируса SARS-CoV-2.

Виросомы

Виросомы представляют собой вирусоподобные частицы, состоящие из восстановленных оболочек вирусов, в которых отсутствует генетический материал нативного вируса. Их, как правило, получают путем экстракции мембранных белков и липидов вирусов с помощью процедуры солиubilизации и восстановления при использовании детергентов [17, 18]. Виросомы могут быть получены из различных оболочечных вирусов, включая вирус гриппа, причем полученные частицы сходны с исходным вирусом с точки зрения морфологии и характеристик проникновения в клетки. Основная концепция создания виросом — это контролируемая сборка вирусоподобных частиц из очищенных компонентов *in vitro*.

Функционально восстановленные виросомы гриппа сохраняют рецептор-связывающую и мембрано-связывающую активность вирусного гемагглютинина. Эти характеристики виросом составляют основу их повышенной иммуногенности. Во-первых, повторяющееся расположение молекул гемагглютинина на поверхности виросомы опосредует взаимодействие АГ с рецепторами иммуноглобулина на В-лимфоцитах, стимулируя развитие гуморального иммунного ответа. Виросомы эффективно взаимодействуют с АПК, такими как ДК, что приводит к активации Т-лимфоцитов и индукции сбалансированного ответа Th1/Th2. Кроме того, в результате слияния виросом с эндосомальной мембраной часть виросомальной АГ получает доступ к основному пути презентации с участием молекул МНС класса I, тем самым активируя цитотоксические Т-лимфоциты [17]. Благодаря характерным размерам, виросомы эффективно поглощаются фагоцитарными клетками иммунной системы. Отмечается, что иммунизация виросомами гриппа вызывает формирование специфических АТ в высоких титрах [19].

Предполагается, что виросомы можно использовать в качестве систем презентации неродственных АГ, связанных с поверхностью виросомы. Из-за присущей им адъювантной активности виросомы стимулируют образование АТ и индукцию ответов Т-хелперов против поверхностно-ассоциированных АГ [19].

Виросомы гриппа первого поколения, разработанные два десятилетия назад, успешно применяются в составе лицензированных вакцин, подтверждая клиническую эффективность и безопасность этой технологии. Виросомы гриппа второго

⁵ <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/heplisav-b>

поколения рассматриваются как носитель АГ и адъювантная система и применяются при разработке профилактических и терапевтических вакцин [20].

Вакцина против гриппа (Inflexal V), содержащая виросомы в качестве адъюванта, одобрена в Европе и Российской Федерации, а вакцина против гепатита А (Eрахal) одобрена в Азии, Европе и Южной Америке. Вакцина Inflexal V успешно применяется у лиц всех возрастных групп, включая детей, взрослых и пожилых лиц. Вакцина против гепатита А обладает высокой иммуногенностью, отмечен высокий уровень серопротекции (от 88 до 97%) через 2 недели после введения первой дозы, вакцина хорошо переносится. Указанную вакцину можно вводить одновременно с другими вакцинами, не вызывая антигенной конкуренции. При сравнении с вакциной против гепатита А, адсорбированной на гидроксиде алюминия, показано, что иммуногенность вакцин была аналогичной, но при введении Eрахal отмечено меньшее количество местных реакций [21].

К основным преимуществам использования виросом в вакцинах относятся такие как конформационная стабилизация АГ, защита АГ от деградации, приемлемый профиль безопасности, возможность применения у особых групп населения (младенцы, пациенты с ослабленным иммунитетом и пожилые люди).

Виросомы представляют собой платформу для разработки новых адъювантов, включая липофильные адъюванты, с целью улучшения качества иммунного ответа, индуцированного виросомами. Показано, что виросомальная вакцина, содержащая низкую дозу АГ, при добавлении GPI-0100, полусинтетического производного сапонина с амфифильной структурой, обеспечивала полную защиту мышей от летальной дозы вируса гриппа. Авторы подчеркивают, что комбинация GPI-0100 и виросомальной вакцины против гриппа повышает иммуногенность вакцины и позволяет уменьшить дозу АГ без снижения защитного потенциала вакцины [22].

Индукция CD8⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов против консервативных АГ вируса гриппа, таких как нуклеопротеины (NP), является одной из стратегий разработки вакцин против гриппа с перекрестной защитой. Для формирования NP-специфического иммунитета разрабатывается новая вакцина против гриппа, состоящая из виросом, MPL и липида DOGS-NTA-Ni, который хелатирует ионы металлов, встроенных в мембрану. Отмечается, что виросомы с конъюгированным АГ и адъювантом, включенным в мембрану, эффективны при праймировании цитотоксических Т-лимфоцитов и индукции ответа специфических АТ в условиях *in vivo* [23].

Таким образом, виросомы представляют собой перспективный класс адъювантов для инактивированных противогриппозных вакцин, которые индуцируют продукцию вируснейтрализующих АТ в высоких титрах и активируют клеточное звено иммунной системы.

Полиоксидоний

Полиоксидоний (ПО) — азоксимера бромид, представляет собой сополимер N-окисленного 1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксиил)-1,4-этиленпиперазина бромида с молекулярной массой 60–100 кДа. ПО обладает иммуномодулирующими свойствами и применяется в качестве адъюванта вакцин. Авторы подчеркивают, что для выбора оптимального состава с целью минимизации токсичности, обычно свойственной полиаминам, а также для поддержания иммуностимулирующей активности введение N-окисленных групп является критически важным [24].

Имуностимулирующее действие ПО проявляется в активирующем влиянии на фагоцитоз, продукцию провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF α и IL-6), процесс образования АТ. Отмечается, что ПО обладает способностью стимулировать как спонтанный, так и индуцированный синтез указанных цитокинов. При этом усиление ПО продукции IL-1 β и TNF α лежит в основе его способности повышать резистентность организма к инфекциям, так как данные цитокины влияют на функциональную активность фагоцитарных клеток [25]. Адъювантные эффекты ПО связаны с активацией миелоидных клеток, ПО увеличивает количество костимулирующих молекул на ДК, которые активируют Т-клетки, способствуя созреванию эффекторных Т-клеток [26]. Помимо иммуномодулирующего эффекта, ПО обладает детоксицирующим, антиоксидантным и мембранопротекторным действием, обусловленным его полимерной природой и рядом особенностей его химической структуры. Отмечается, что ПО как полиэлектролит относится к адъювантам, в отношении которых, как известно, до настоящего времени не показана роль TRLs в их адъювантном действии [27].

Одним из первых клинических применений ПО была коммерческая вакцина против гриппа, в которой адъювант был ковалентно конъюгирован с антигенными компонентами вакцины — гемагглютинином и нейраминидазой вируса. Введение ПО в состав гриппозной субъединичной вакцины Гриппол® позволило в три раза уменьшить вакцинирующую дозу АГ без снижения иммуногенности вакцины [28].

Вакцина против гриппа Гриппол® Квадривалент (Grippol® Quadrivalent, GQ) — это новая вакцина, содержащая адъювант ПО и рекомбинантные гемагглютинины из 4 штаммов вируса гриппа в количестве 5–6 мкг каждого гемагглютинина на дозу для человека. Указанные дозы АГ примерно в 3 раза меньше стандартной дозы, рекомендованной ВОЗ. В исследованиях V. Talayev с соавт. [29] при изучении особенностей развития иммунного ответа на вакцину GQ определяли вклад адъюванта в этот ответ при иммунизации мышей BALB/c вакциной или смесями АГ, не содержащими адъюванта [29]. Отмечается, что вакцина GQ является иммуногенной при использовании низкой дозы АГ, индуцирует Th2-поляризованный Т-клеточный ответ и созревание CD4⁺ Т-клеток памяти, активирует выработку АТ к гемагглютинином четырех штаммов вируса гриппа и увеличивает активность NK-клеток. Показано, что иммунизация вакциной GQ повышала уровень АГ-индуцированной пролиферации и продукции цитокинов Th2 *ex vivo*. Уровни выявленных эффектов были сопоставимы с эффектами, достигаемыми при введении стандартных доз АГ. Авторы отмечают, что выраженного ответа Th1 и ответа CD8⁺ Т-клеток при введении вакцины не наблюдалось. В условиях *in vitro* вакцина стимулировала созревание ДК человека, повышая экспрессию молекул HLA-DR, CD80, CD83, CD86 и ICOSL [29].

В настоящее время результаты международного клинического исследования по предложенному ВОЗ протоколу, запущенному в апреле 2020 г., подтвердили, что лекарственный препарат Полиоксидоний®, производителем которого является НПО «Петровакс Фарм», обладает высоким профилем безопасности при лечении пациентов с COVID-19⁶.

Совидон

Совидон является сополимером N-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпирридина, представляет собой водорастворимый нетоксичный полимер, обладающий иммуностимулирующими свойствами. Частицы совидона имеют размер

⁶ <https://pharmvestnik.ru/content/news/Petrovaks-startoval-s-mejdunarodnym-klinicheskim-issledovaniem-preparata-dlya-lecheniya-COVID-19.html>

80–350 нм. Совидон может формировать наночастицы с вирусными субъединицами в составе вакцины [30].

Показано, что данный адъювант обладает широким спектром биологического действия — антибактериальным, противовирусным, противоопухолевым. Отмечается, что сополимер активирует фагоцитоз, стимулирует выработку цитокинов IL-1 α и IL-1 β ⁷. В качестве иммуноадъюванта совидон входит в состав зарегистрированной инактивированной субъединичной вакцины СОВИГРИПП® отечественного производства⁸.

Потенциальные адъюванты вакцин для профилактики COVID-19

Коронавирусы (CoV) — это одноцепочечные РНК-вирусы, характеризующиеся наличием булавовидных шипов; потенциально могут вызывать тяжелые респираторные заболевания у человека [1].

При разработке адъювантной вакцины против вируса SARS-CoV-2 выбор эффективного адъюванта имеет важное значение, учитывая, что эффективная вакцина, защищающая от указанного возбудителя инфекции, должна быстро индуцировать выработку нейтрализующих АТ в высоких титрах, способных предотвратить связывание вируса с рецепторами клеток хозяина, при наименьшем количестве используемого АГ [31].

SARS-CoV-2 является членом семейства *Coronaviridae*, к которому относятся также коронавирусы SARS-CoV и MERS-CoV. При этом SARS-CoV-2 относится к роду *Betacoronavirus*, как и SARS-CoV. Рецептор-связывающий домен (RBD) S-белка вируса SARS-CoV-2 с высокой аффинностью связывается с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) на поверхности клеток человека [32]. Данные о секвенировании генома SARS-CoV-2 свидетельствуют о том, что он имеет идентичность 79,6% с SARS-CoV на уровне нуклеотидной последовательности [33]. Однако RBD вируса SARS-CoV-2 по сравнению с SARS-CoV имеет другой аминокислотный состав (с отличием в пяти из шести аминокислотных остатков RBD-домена), что имеет решающее значение для повышения аффинитета связывания АГ вируса с рецептором ACE2 [34].

SARS-CoV-2 содержит линейную одноцепочечную РНК, кодирующую белки шипа (S), оболочки (E), мембраны (M) и нуклеокапсида (N). Белок S, который связывается с рецепторами клетки хозяина, имеет примерно 72% сходства на уровне аминокислотной последовательности с аналогичным белком SARS-CoV. Белок S состоит из двух субъединиц S1 и S2, при этом S1 взаимодействует с поверхностным рецептором, а S2 участвует в слиянии вирусной и клеточной мембран и последующем проникновении вируса в клетку хозяина [32, 34].

В исследованиях по созданию вакцин против вируса SARS-CoV были протестированы экспериментальные вакцины на основе инактивированного цельного вируса, препараты рекомбинантного белка S, вирусоподобных частиц (VLP), плазмидной ДНК и несколько вирусных векторов, содержащих гены белков SARS-CoV [35, 36]. В экспериментальных и доклинических исследованиях вакцин-кандидатов против коронавирусов на различных моделях животных использовались такие адъюванты, как соединения алюминия, масляные эмульсии, агонисты TLRs и др. Результаты данных исследований могут быть полезны при выборе адъювантов для разрабатываемых вакцин против SARS-CoV-2.

Адъюванты на основе соединений алюминия

Адъюванты на основе соединений алюминия широко используются в зарегистрированных вакцинах для человека из-за их способности усиливать иммунный ответ и подтвержденного профиля безопасности. Указанные адъюванты применяются и при разработке вакцин против коронавирусных инфекций. L. Tang с соавт. [37], используя инактивированный SARS-CoV и гидроксид алюминия, продемонстрировали, что у мышей линии BALB/c, получивших вакцину с адъювантом, уровень АТ к SARS-CoV был выше по сравнению с группой животных, иммунизированных вакциной без адъюванта. Очищенная инактивированная вакцина против SARS-CoV с гидроксидом алюминия при введении макакам *Cynomolgus* и *Rhesus* защищала обезьян от заражения SARS-CoV, не вызывая каких-либо побочных реакций [37].

Стимуляция гуморального иммунного ответа, в результате которой у мышей наблюдалось повышение титров IgG1 в сыворотке крови, а также повышение аффинности вируснейтрализующих АТ и генерация В-клеток долговременной памяти, отмечена при иммунизации животных вакцинами, содержащими S-белок или рецептор-связывающий домен (RBD) вируса SARS-CoV и гидроксид алюминия в качестве адъюванта [38, 39].

Кроме того, при включении гидроксида алюминия в состав инактивированных вакцин и вакцин на основе вирусоподобных частиц (VLP), содержащих белки E, M и N вируса, отмечено повышение титров IgG1 и нейтрализующих АТ, а также усиление иммунологической памяти [40, 41]. В исследованиях Z. Zhou с соавт. [42] показано, что адъюванты на основе соединений алюминия также способствуют снижению дозы вакцины против SARS-CoV [42].

Однако в нескольких отчетах сообщается о синдроме антителозависимого усиления инфекции (ADE) или возникновении иммунопатологических изменений в легких в ответ на заражение живым вирусом после иммунизации разрабатываемыми инактивированными вакцинами [41, 43]. Отмечается, что возникновение ADE или иммунопатологических изменений может быть связано с наличием анти-N-антител или ненейтрализующих АТ, а также нейтрализующих АТ с низкой аффинностью, индуцированных иммунизацией вакцинами, как содержащими адъювант, так и без адъюванта [31]. Следует отметить, что введение вакцин на основе инактивированного SARS-CoV или S-белка связывают с развитием иммунопатологии Th2-типа, которая характеризуется увеличением эозинофилов и воспалительных инфильтратов. При этом добавление гидроксида алюминия в качестве адъюванта усиливало проявление иммунопатологических реакций [44]. Эти наблюдения вызывают серьезные опасения в отношении безопасности адъювантных вакцин против коронавирусов.

С другой стороны, отмечается, что адъюванты на основе алюминия не способствуют развитию иммунопатологических реакций. В недавних исследованиях было показано, что химически инактивированная вирусная вакцина (PiCoVacc) и вакцина на основе рекомбинантного белка RBD SARS-CoV (CoV-RBD219N1) вызывают высокий уровень защиты нечеловекообразных приматов (макаки-резус) или мышей при их заражении гомологичным вирусом SARS-CoV-2 или SARS-CoV соответственно. У всех макак, которым вводили PiCoVacc, после заражения SARS-CoV-2 не было обнаружено вируса в глот-

⁷ Алексеев КВ, Грицкова ИА, Кедик СА. Полимеры для фармацевтической технологии: учебное пособие. Кедик СА, ред. М.: Институт фармацевтических технологий, 2011.

⁸ <http://grls.rosminzdrav.ru/>

ке или в легких, а в группе мышей, получивших CoV-RBD219N1, отмечена 100% выживаемость после заражения SARS-CoV по сравнению с контрольной группой, иммунизированной только адъювантом, в которой все животные погибли [45, 46].

Потенциальные сомнения в отношении безопасности использования алюминиевых адъювантов основаны на предположении, что развитие иммунного ответа Th2-типа при введении вакцины может способствовать усилению респираторного заболевания (VAERD) [47]. Однако доказательств того, что вакцины против коронавирусов, содержащие соединения алюминия, проявляют такой эффект, пока нет.

При использовании соединений алюминия в качестве адъюванта в разрабатываемых вакцинах против коронавирусов не наблюдалось развития иммунного ответа типа Th1 (CD4⁺ Т-клеток и цитотоксических CD8⁺ Т-клеток), что характерно для вакцин, содержащих указанные адъюванты [48]. Предполагается, что снизить вероятность развития иммунопатологии типа Th2 можно при включении в состав вакцины адъюванта, который способствует развитию ответа Th1 на вакцину, содержащую цельный инактивированный вирус [49]. Подчеркивается, что это необходимо учитывать при разработке адъювантной вакцины для профилактики COVID-19 с использованием инактивированного вируса.

Адъюванты на основе масляных эмульсий

Адъюванты на основе масляной эмульсии (MF59 и AS03) входят в состав зарегистрированных вакцин [50]. MF59 и AS03 способствуют формированию более выраженного иммунитета по сравнению с соединениями алюминия, возможно, за счет улучшения процессов поглощения АГ, усиления миграции иммунокомпетентных клеток и активированных АПК [51, 52].

Указанные адъюванты использовались в доклинических исследованиях вакцин против коронавирусов. MF59, входящий в состав инактивированных вакцин против вирусов, вызывающих заболевания SARS и MERS, а также вакцин, содержащих домен RBD белка S вируса MERS-CoV, продемонстрировал выраженный адъювантный эффект, стимулируя развитие гуморального и клеточного иммунного ответа. При иммунизации мышей указанными вакцинами отмечено формирование нейтрализующих АТ в высоких титрах, а также клеточно-опосредованного иммунитета [42, 53]. Отмечается, что клеточный иммунитет, индуцированный MF59, различается в зависимости от типа АГ вакцины. При введении с белком S вируса MERS-CoV MF59 способствовал развитию эффективного иммунного ответа как CD4⁺, так и CD8⁺ Т-клеток. А в сочетании с инактивированным вирусом SARS-CoV MF59 индуцировал развитие ответа CD4⁺ Т-клеток, но не влиял на ответ CD8⁺ Т-клеток [54, 55].

Совместное введение MF59 с субъединичными вакцинами на основе белка S1 и эпитопов RBD вируса MERS-CoV значительно повышало иммуногенность вакцин, которая проявлялась в выраженной индукции выработки IgG и нейтрализующих АТ в высоких титрах. Кроме того, введение вакцин способствовало защите мышей при заражении летальной дозой вируса [55]. Повышение протективного эффекта инактивированной вакцины против вируса SARS-CoV наблюдалось также при ее введении мышам в сочетании с MF59. Продукция нейтрализующих АТ в высоких титрах отмечена у экспериментальных животных после введения двух доз вакцины [56].

В исследовании Y. S. Kim с соавт. [57] показано, что гибридный белок на основе белка S MERS-CoV и бактериоферритина в сочетании с MF59 стимулировал процесс образования АТ, в том числе продукцию IgA АТ в высоких титрах, что способствовало выраженному иммунному ответу, который развивался в слизистых оболочках [57].

Показано, что при подкожном или интраназальном введении мышам гликозилированного полипептида, содержащего аминокислоты в позиции 14–762 белка S коронавируса SARS-CoV, совместно с сапонином Q-21, наблюдалась продукция связывающих и нейтрализующих АТ в высоких титрах, что повышало уровень защиты экспериментальных животных от интраназальной инфекции SARS-CoV, обеспечивая полную защиту верхних и нижних дыхательных путей [58].

Адъювантные системы AS01 и AS03 также использовались с вакциной, содержащей инактивированный цельный вирион SARS-CoV (WI-SARS), при иммунизации мышей BALB/c и золотистых сирийских хомячков. Разовая доза вакцины с адъювантом AS03 или без него была слабо иммуногенной для мышей, однако при введении второй дозы вакцины даже без адъюванта наблюдалось повышение уровня АТ. При введении вакцины с адъювантом отмечено формирование АТ в более высоких титрах. Более того, в присутствии AS03 при иммунизации вакциной, содержащей 0,5 или 1,5 мкг белка S SARS-CoV, наблюдалось развитие ответа специфических CD4⁺ Т-клеток одинакового уровня независимо от указанной дозы АГ. Вероятно, добавление AS03 способствует усилению иммунного ответа на меньшую дозу АГ [59].

При введении хомячкам двух доз WI-SARS с AS01 и без него отмечена защита всех животных в случае заражения вирусом дикого типа через 4 недели после иммунизации. Титры АТ снизились во всех группах иммунизированных хомячков через 18 недель после введения второй дозы, но частично животные были защищены от заражения. При этом в группах хомячков, иммунизированных вакциной с адъювантом, уровень защиты был выше, чем при использовании вакцины без адъюванта. Авторы подчеркивают, что после заражения вирусом SARS-CoV у животных не наблюдалось обострения заболевания независимо от уровня нейтрализующих АТ [59].

В исследованиях N. Iwata-Yoshikawa с соавт. [60] установлено, что цельная, инактивированная ультрафиолетовым излучением, вакцина против вируса SARS-CoV (UV-V), содержащая нуклеокапсидный белок, индуцирует инфильтрацию эозинофилов в легкие мышей BALB/c после заражения живым вирусом. Иммунизация взрослых мышей указанной вакциной с гидроксидом алюминия или без него способствовала частичной защите животных в случае заражения летальными дозами SARS-CoV, но при этом наблюдалась обширная инфильтрация эозинофилов в легкие мышей. Напротив, при добавлении к вакцине UV-V агонистов TLRs, таких как липополисахарид и полирибоинозиновая кислота–полирибозитидиловая кислота (Poly I:C), отмечено выраженное снижение уровня инфильтрации эозинофилов в легкие, а также снижение уровня продукции цитокинов IL-4 и IL-13. Авторы подчеркивают, что у мышей, иммунизированных UV-V, наблюдалась активация генов, связанных с хемотаксисом, миграцией эозинофилов, привлечением клеток и поляризацией ответа Th2, в отличие от животных, иммунизированных вакциной UV-V с агонистами TLRs [60]. При интраназальном введении вакцины с Poly I:C, агонистом TLR3, отмечена индукция выработки IFN β и IFN γ , а также проявление протективного эффекта вакцины при заражении животных вирусом SARS-CoV [61].

Адъюванты на основе агонистов TLRs

Известно, что TLRs имеют решающее значение для распознавания возбудителей инфекции. Агонисты TLRs широко изучались в качестве адъювантов вакцин [62]. CpG, Poly I:C, глюкопиранозил липид А (GLA) и резиквимод (R848) являются агонистами TLR9, TLR3, TLR4 и TLR7/8 соответственно. Эти адъюванты были протестированы в кандидатных вакцинах против SARS-CoV.

Предполагается, что для оптимальной защиты от коронавируса необходимо формирование высокоаффинных нейтрализующих АТ, развитие ответа CD4⁺ Т-клеток и цитотоксических CD8⁺ Т-клеток. При этом формирование CD8⁺ Т-клеток памяти способствует увеличению длительности протективного клеточного иммунитета в отличие от нейтрализующих АТ, которые обеспечивают защиту в течение короткого периода времени [63]. Отмечается, что среди агонистов TLRs CpG усиливает иммунный ответ CD8⁺ Т-лимфоцитов в более высокой степени по сравнению с адьювантами Poly I:C и R848 [64].

При иммунизации мышей инактивированным SARS-CoV с адьювантом CpG отмечено присутствие специфических IgA АТ в слизистой оболочке и нейтрализующих АТ в сыворотке крови экспериментальных животных. Это важно в плане формирования защитной иммунной реакции на двух уровнях: в месте проникновения вируса и при попадании вируса в кровотоки [65]. Аналогичные результаты получены другими авторами. При интраназальном введении животным инактивированной вакцины с адьювантом CpG-ODN 2006 в сыворотке крови отмечен высокий уровень IgG АТ, специфических к SARS-CoV, а также обнаруживаемый уровень IgA АТ в сыворотке крови и секретах слизистой оболочки [66].

Отмечается, что CpG способствует развитию как клеточного, так и гуморального иммунного ответа, но при этом преимущественно он индуцирует развитие ответа по типу Th1. Более того, CpG может вызывать поляризацию ответа Th2 на фенотип Th1, что является основанием для возможной комбинации CpG с другими адьювантами, чаще всего гидроксидом алюминия [67].

Комбинация рекомбинантного белка S вируса SARS-CoV или N-концевого домена (rNTD) вируса MERS-CoV с гидроксидом алюминия и CpG при введении мышам способствовала продукции IgG2a АТ в высоких титрах и выработке IFN γ [39, 68]. Отмечается, что включение в состав вакцины лиганда TLR, стимулирующего развитие ответа Th1, является перспективным, поскольку снижает вероятность развития ADE и способствует активации обоих звеньев иммунной системы.

В исследованиях А. N. Zakhartchouk с соавт. [39] и J. Lan с соавт. [69] установлено, что при введении субъединичных вакцин против SARS-CoV или MERS-CoV с комбинацией гидроксида алюминия и CpG наблюдалось формирование нейтрализующих АТ в более высоких титрах и более устойчивого клеточного иммунного ответа по сравнению с группами животных, которым указанные вакцины вводили только с гидроксидом алюминия или с гидроксидом алюминия в сочетании с другими агонистами TLRs [39, 69].

При разработке вакцин против возбудителей коронавирусной инфекции применяются и новые адьюванты. В исследованиях С. М. Coleman с соавт. [38] установлено, что адьювант на основе сапонина Matrix M1 более эффективен, чем гидроксид алюминия, в индукции выработки высокого титра нейтрализующих АТ к белку S SARS-CoV или MERS-CoV [38].

Применение нового полисахаридного адьюванта на основе дельта-инулина (Advax), как показано в исследованиях Y. Honda-Okubo с соавт. [70], в сочетании с вакцинами, содержащими рекомбинантный белок S SARS-CoV или инактивированный цельный вирион SARS-CoV, способствует повышению титров нейтрализующих АТ и защите животных от развития эозинофильной иммунопатологии легких. Кроме того, при введении адьюванта Advax у животных отмечено развитие ответа Т-клеток, опосредованного IFN γ . Авторы подчеркивают, что применение адьювантов на основе дельта-инулина способствует формированию более продолжительного им-

мунитета, что может быть полезным для преодоления естественной тенденции быстрого снижения иммунитета к коронавирусам [70].

Следует отметить, что адьюванты AS03, MF59 и CpG 1018 входят в состав зарегистрированных вакцин и в настоящее время компаниями-производителями указанных адьювантов (GlaxoSmithKline, Seqirus и Dynavax) разрешено их использование для разработки вакцин для профилактики COVID-19 [71].

Разработка инактивированных и субъединичных вакцин для профилактики COVID-19

SARS-CoV-2 — новый штамм коронавируса, об эпидемиологии и патогенезе вызванного им заболевания в настоящее время информации представлено недостаточно. Поэтому проявляется особая осторожность при разработке вакцин, которые могут обеспечить желаемый профиль эффективности и безопасности [1].

При выборе подходящих адьювантов следует учитывать уровень продуцируемых АТ, их аффинность и изотип, а также длительность гуморального иммунитета, которые имеют решающее значение для разработки эффективной вакцины против коронавируса [72]. Следует отметить, что низкий уровень продукции АТ может вызвать усиление ADE, в отличие от высокоаффинных нейтрализующих АТ в высоких титрах [73]. Кроме того, для правильного выбора адьюванта нужно учитывать особенности используемого АГ вакцины. Полноразмерный белок S с большей вероятностью может провоцировать развитие ADE из-за низкого уровня продуцируемых АТ [74]. Для сравнения, белок N обычно является высококонсервативным и способен индуцировать ответ цитотоксических Т-лимфоцитов. Однако отмечается, что белок N может усиливать выработку провоспалительных цитокинов, что может привести к тяжелой патологии легких [44]. Таким образом, следует выбирать соответствующие адьюванты для АГ, которые будут обеспечивать оптимальные профили их иммуногенности. Доступные в настоящее время исследования продемонстрировали возможность составления рецептур на основе белка S, домена RBD, белка M и белка N со специфическими адьювантами.

Результаты проводимых исследований свидетельствуют о том, что для формирования защитного иммунитета против SARS-CoV-2 необходимы как выработка высокого уровня нейтрализующих АТ, так и ответ SARS-CoV-2-специфических CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток [72, 75].

В исследованиях Т. Y. Kuo с соавт. [76] при разработке вакцин против вируса SARS-CoV-2 применили технологию получения белка шипа S-2P, ранее использованную при изучении MERS-CoV. Для повышения иммуногенности вакцины и снижения риска развития вакцино-индуцированной иммунопатологии, в качестве адьюванта был выбран CpG 1018. Установлено, что рекомбинантный белок S-2P в сочетании с CpG 1018 и гидроксидом алюминия индуцирует продукцию нейтрализующих АТ в высоких титрах у иммунизированных мышей. Кроме того, нейтрализующие АТ были способны перекрестно нейтрализовать псевдовирус, содержащий белок шипа варианта D614G, что свидетельствует о наличии потенциала защиты широкого спектра. Кроме того, отмечен выраженный ответ цитокинов Th1, секретируемых спленоцитами иммунизированных мышей [76].

При исследовании диапазона доз вакцины у крыс, которым вводили однократную или двукратную дозу S-2P в сочетании с одним CpG 1018 или с CpG 1018 и гидроксидом алюминия, серьезных побочных эффектов, связанных с введением вак-

цины, не было обнаружено. Эти данные подтверждают возможность разработки вакцины, содержащей белок S-2P, CpG 1018 и гидроксид алюминия, в качестве вакцины-кандидата для предотвращения заболевания COVID-19 [76].

В связи с тем что SARS-CoV-2 поражает поверхность слизистой оболочки верхних дыхательных путей, критически важно стимулировать развитие иммунных реакций в слизистой оболочке. В качестве адъювантов мукозальных вакцин использовались агонисты TLRs, такие как флагеллин и CpG-ODN [77, 78]. Отмечается, что CpG-ODN индуцирует выработку нейтрализующих АТ в слизистой оболочке при использовании в составе вакцины, содержащей инактивированный SARS-CoV [66].

Таким образом, разные адъюванты (соединения алюминия, агонисты TLRs, масляные эмульсии, новые адъюванты), обладают различными физико-химическими и иммуностимулирующими свойствами, которые имеют значение для регулирования типа и выраженности иммунного ответа, а также продолжительности сформированного специфического иммунитета.

Заключение

Обобщая сведения, приведенные в 1-й и 2-й частях обзора, можно заключить, что изучение механизмов, способствующих развитию эффективной защиты от возбудителей инфекции, а также способов стимулирования защитных реакций организма с помощью адъювантов, в первую очередь путем воздействия на систему врожденного иммунитета, является ключевым направлением исследований в области повышения эффективности вакцинации.

Адъюванты, входящие в состав зарегистрированных вакцин (соединения алюминия, MF59, AS01, AS03, AS04, CpG-ODN, виросомы, полиоксидоний), способствуют повышению их иммуногенности, меняют динамику развития иммунного ответа, стимулируют формирование гуморального иммунитета, индуцируют развитие клеточно-опосредованного иммунного ответа, усиливают иммунный ответ у иммунологически незрелых или пожилых лиц, а также лиц с наличием иммунной недостаточности, способствуют развитию выраженного иммунного ответа при снижении дозы вакцины и кратности ее введения.

Однако в настоящее время спектр адъювантов, которые одновременно соответствуют всем требованиям по безопасности и эффективности, чрезвычайно узок. При разработке новых адъювантов следует учитывать, что адъювант не должен вызывать поликлональную стимуляцию, приводящую к гиперактивации иммунной системы; усиливать реактогенность вакцины (развитие местных и общих воспалительных реакций); проявлять тератогенность и вызывать индукцию аутоиммунных процессов и др. В связи с этим понимание потенциальных механизмов действия адъювантов поможет установлению взаимосвязи их структуры и проявляемой активности, что является важным для разработки более эффективных и безопасных адъювантов и вакцин с адъювантами.

Снижение количества АГ в вакцине является крайне важным для удовлетворения повышенного спроса на вакцины против SARS-CoV-2 в условиях пандемии и обеспечения безопасности при сохранении эффективности вводимой дозы АГ. В исследованиях, является ли гуморальный иммунный ответ достаточным для защиты от SARS-CoV-2 или ответ эффекторных Т-клеток может повысить уровень защиты от инфекции, установлено, что в формировании протективного эффекта вакцин Т-клеточный иммунный ответ играет важную роль. Следовательно, включение в вакцину на основе рекомбинантного белка S или рецептор-связывающего домена в качестве адъюванта MF59 или AS03, стимулирующих развитие иммунного

ответа смешанного типа, может быть оправданным. Поскольку CpG 1018, MF59 и AS03 уже одобрены для использования в вакцинах для человека, их применение может ускорить процесс разработки адъювантных вакцин против SARS-CoV-2.

Вклад авторов. *Н. А. Алпатова* — анализ и обобщение данных литературы, касающихся адъювантов, используемых при разработке вакцин против COVID-19, написание текста статьи; *Ж. И. Авдеева* — идея и формулировка выводов исследования, редактирование статьи; *С. Л. Лысикова* — сбор и систематизация данных, касающихся механизмов действия адъювантов вакцин; *О. В. Головинская* — обобщение материала, редактирование текста статьи; *Л. А. Гайдерова* — концепция и дизайн исследования; *В. П. Бондарев* — критический пересмотр материалов по вопросам использования адъювантов при разработке вакцин против COVID-19, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Authors' contributions. *Natalia A. Alpatova*—analysis and systematisation of literature on adjuvants used in COVID-19 vaccine development, writing of the text; *Zhanna I. Avdeeva*—elaboration of the study idea, formulation of the study findings, editing of the paper; *Svetlana L. Lysikova*—collection and systematisation of data on mechanisms of action of vaccine adjuvants; *Olga V. Golovinskaya*—systematisation of literature, editing of the text of the paper; *Lidia A. Gayderova*—elaboration of the study concept and design; *Vladimir P. Bondarev*—review of the data on the use of adjuvants in COVID-19 vaccine development to be included in the paper, final approval of the paper for publication.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00005-21-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022000147-4).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00005-21-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121022000147-4).

Конфликт интересов. В. П. Бондарев является заместителем главного редактора журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение», Ж. И. Авдеева является членом редакционной коллегии журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение».

Conflict of interest. Vladimir P. Bondarev is Deputy Editor-in-Chief of the *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. Zhanna I. Avdeeva is a member of the Editorial Board of the *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*.

Литература/References

- Liang Z, Zhu H, Wang X, Jing B, Li Z, Xia X, et al. Adjuvants for coronavirus vaccines. *Front Immunol.* 2020;11:589833. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.589833>
- Онищенко ГГ, Сизикова ТЕ, Лебедев ВН, Борисевич СВ. Анализ перспективных направлений создания вакцин против COVID-19. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2020;20(4):216–27. [Onishchenko GG, Sizikova TE, Lebedev VN, Borisevich SV. Analysis of promising approaches to COVID-19 vaccine development. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2020;20(4):216–27 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-4-216-227>
- Lau EH, Hsiung CA, Cowling BJ, Chen CH, Ho LM, Tsang T, et al. A comparative epidemiologic analysis of SARS in Hong Kong, Beijing and Taiwan. *BMC Infect Dis.* 2010;10:50. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-50>

4. Половинкина ВС, Марков ЕЮ. Структура и иммуноаdjувантные свойства СРГ-ДНК. *Медицинская иммунология*. 2010;12(6):469–76. [Polovinkina VS, Markov EYu. Structure and immune adjuvant properties of CPG-D. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*. 2010;12(6):469–76 (In Russ.)] <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2010-6-469-476>
5. Vollmer J, Krieg AM. Immunotherapeutic applications of CpG oligodeoxynucleotide TLR9 agonists. *Adv Drug Deliv Rev*. 2009;61(3):195–204. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2008.12.008>
6. Scheiermann J, Klinman DM. Clinical evaluation of CpG oligonucleotides as adjuvants for vaccines targeting infectious diseases and cancer. *Vaccine*. 2014;32(48):6377–89. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.06.065>
7. Campbell JD. Development of the CpG adjuvant 1018: a case study. In: Fox C, ed. *Vaccine Adjuvants. Methods in Molecular Biology*. V. 1494. New York: Humana Press; 2017. P. 15–27. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6445-1_2
8. Свитич ОА, Лавров ВФ, Кукина ПИ, Скандарян АА, Ганковская ЛВ, Зверев ВВ. Перспективы использования агонистов рецепторов врожденного иммунитета и дефектных вирусных интерферирующих частиц в качестве адъювантов нового поколения. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2018;17(1):76–86. [Svitich OA, Lavrov VF, Kukina PI, Iskandaryan AA, Gankovskaya LV, Zverev VV. Agonists of receptors of the innate immunity and defective viral particles as new generation of adjuvants. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018;17(1):76–86 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-1-76-86>
9. Barton GM, Kagan JC. A cell biological view of Toll-like receptor function: regulation through compartmentalization. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(8):535–42. <https://doi.org/10.1038/nri2587>
10. Klinman DM. Immunotherapeutic uses of CpG oligodeoxynucleotides. *Nat Rev Immunol*. 2004;4(4):249–59. <https://doi.org/10.1038/nri132>
11. Bode C, Zhao G, Steinhagen F, Kinjo T, Klinman DM. CpG DNA as a vaccine adjuvant. *Expert Rev Vaccines*. 2011;10(4):499–511. <https://doi.org/10.1586/erv.10.174>
12. Krieg AM. CpG motifs in bacterial DNA and their immune effects. *Annu Rev Immunol*. 2002;20:709–60. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.20.100301.064842>
13. Sparwasser T, Vabulas RM, Villmow B, Lipford GB, Wagner H. Bacterial CpG-DNA activates dendritic cells in vivo: T helper cell-independent cytotoxic T cell responses to soluble proteins. *Eur J Immunol*. 2000;30(12):3591–7. [https://doi.org/10.1002/1521-4141\(200012\)30:12%3C3591::aid-immu3591%3E3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/1521-4141(200012)30:12%3C3591::aid-immu3591%3E3.0.co;2-j)
14. Lipford GB, Sparwasser T, Zimmermann S, Heeg K, Wagner H. CpG-DNA-mediated transient lymphadenopathy is associated with a state of Th1 predisposition to antigen-driven responses. *J Immunol*. 2000;165(3):1228–35. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.165.3.1228>
15. Hyer R, McGuire DK, Xing B, Jackson S, Janssen R. Safety of a two-dose investigational hepatitis B vaccine, HBsAg-1018, using a toll-like receptor 9 agonist adjuvant in adults. *Vaccine*. 2018;36(19):2604–11. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.03.067>
16. Ko EJ, Lee Y, Lee YT, Kim YJ, Kim KH, Kang SM. MPL and CpG combination adjuvants promote homologous and heterosubtypic cross protection of inactivated split influenza virus vaccine. *Antiviral Res*. 2018;156:107–15. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.06.004>
17. Huckriede A, Bungener L, Stegmann T, Daemen T, Medema J, Palache AM, Wilschut J. The virosome concept for influenza vaccines. *Vaccine*. 2005;23(Suppl 1):S26–38. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.04.026>
18. Bron R, Ortiz A, Dijkstra J, Stegmann T, Wilschut J. Preparation, properties, and applications of reconstituted influenza virus envelopes (virosomes). *Methods Enzymol*. 1993;220:313–31. [https://doi.org/10.1016/0076-6879\(93\)20091-g](https://doi.org/10.1016/0076-6879(93)20091-g)
19. Wilschut J. Influenza vaccines: the virosome concept. *Immunol Lett*. 2009;122(2):118–21. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2008.11.006>
20. Moser C, Müller M, Kaeser MD, Weydemann U, Amacker M. Influenza virosomes as vaccine adjuvant and carrier system. *Expert Rev Vaccines*. 2013;12(7):779–91. <https://doi.org/10.1586/14760584.2013.811195>
21. Bovier PA. Epaxal®: a virosomal vaccine to prevent hepatitis A infection. *Expert Rev Vaccines*. 2008;7(8):1141–50. <https://doi.org/10.1586/14760584.7.8.1141>
22. Liu H, de Vries-Idema J, Ter Veer W, Wilschut J, Huckriede A. Influenza virosomes supplemented with GPI-0100 adjuvant: a potent vaccine formulation for antigen dose sparing. *Med Microbiol Immunol*. 2014;203(1):47–55. <https://doi.org/10.1007/s00430-013-0313-2>
23. Dong W, Bhide Y, Marsman S, Holtrop M, Meijerhof T, de Vries-Idema J, et al. Monophosphoryl lipid A-adjuvanted virosomes with Ni-chelating lipids for attachment of conserved viral proteins as cross-protective influenza vaccine. *Biotechnol J*. 2018;13(4):e1700645. <https://doi.org/10.1002/biot.201700645>
24. Kabanov VA. From synthetic polyelectrolytes to polymer-subunit vaccines. *Pure Appl Chem*. 2004;76(9):1659–77. <https://doi.org/10.1351/pac200476091659>
25. Пинегин БВ, Некрасов АВ, Хаитов РМ. Иммуномодулятор Полиоксидоний: механизмы действия и аспекты клинического применения. *Цитокины и воспаление*. 2004;3(3):41–7. [Pinegin BV, Nekrasov AV, Khaitov RM. Immunomodulator Polyoxidonium: mechanisms of action and aspects of clinical application. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*. 2004;3(3):41–7 (In Russ.)]
26. Alexia C, Cren M, Louis-Pence P, Vo DN, El Ahmadi Y, Dufourcq-Lopez E, et al. Polyoxidonium® activates cytotoxic lymphocyte responses through dendritic cell maturation: clinical effects in breast cancer. *Front Immunol*. 2019;10:2693. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02693>
27. Powell BS, Andrianov AK, Fusco PC. Polyionic vaccine adjuvants: another look at aluminum salts and polyelectrolytes. *Clin Exp Vaccine Res*. 2015;4(1):23–45. <https://doi.org/10.7774/cevr.2015.4.1.23>
28. Лусс ЛВ. Роль Полиоксидония как иммуномодулятора и иммуноаdjуванта при профилактике гриппа. *Медицинский совет*. 2013;(8):50–5. [Luss LV. The role of Polyoxidonium as immunomodulating and immunoadjuvant agent in flu prevention. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2013;(8):50–5 (In Russ.)]
29. Talayev V, Zaichenko I, Svetlova M, Matveichev A, Babaykina O, Voronina E, Mironov A. Low-dose influenza vaccine Grippol Quadrivalent with adjuvant Polyoxidonium induces a T helper-2 mediated humoral immune response and increases NK cell activity. *Vaccine*. 2020;38(42):6645–55. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.07.053>
30. Никифорова АН, Миронов АН. Вакцинопрофилактика и поиск новых адъювантов. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2011;104(5):15–9. [Nikiforova AN, Mironov AN. Vaccinal prevention and search of new adjuvants. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2011;104(5):15–9 (In Russ.)]
31. Gupta T, Gupta SK. Potential adjuvants for the development of a SARS-CoV-2 vaccine based on experimental results from similar coronaviruses. *Int Immunopharmacol*. 2020;86:106717. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106717>
32. Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, et al. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell Host Microbe*. 2020;27(3):325–8. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.02.001>
33. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of

- probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270–3. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
34. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565–74. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
 35. Du L, Tai W, Zhou Y, Jiang S. Vaccines for the prevention against the threat of MERS-CoV. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(9):1123–34. <https://doi.org/10.1586/14760584.2016.1167603>
 36. Jiang S, He Y, Liu S. SARS vaccine development. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(7):1016–20. <https://doi.org/10.3201/1107.050219>
 37. Tang L, Zhu Q, Qin E, Yu M, Ding Z, Shi H, et al. Inactivated SARS-CoV vaccine prepared from whole virus induces a high level of neutralizing antibodies in BALB/c mice. *DNA Cell Biol*. 2004;23(6):391–4. <https://doi.org/10.1089/104454904323145272>
 38. Coleman CM, Liu YV, Mu H, Taylor JK, Massare M, Flyer DC, et al. Purified coronavirus spike protein nanoparticles induce coronavirus neutralizing antibodies in mice. *Vaccine*. 2014;32(26):3169–74. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.04.016>
 39. Zakhartchouk AN, Sharon C, Satkunarajah M, Auperin T, Viswanathan S, Mutwiri G, et al. Immunogenicity of a receptor-binding domain of SARS coronavirus spike protein in mice: implications for a subunit vaccine. *Vaccine*. 2007;25(1):136–43. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.06.084>
 40. Takasuka N, Fujii H, Takahashi Y, Kasai M, Morikawa S, Itamura S, et al. A subcutaneously injected UV-inactivated SARS coronavirus vaccine elicits systemic humoral immunity in mice. *Int Immunol*. 2004;16(10):1423–30. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxh143>
 41. Bolles M, Deming D, Long K, Agnihothram S, Whitmore A, Ferris M, et al. A double-inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine provides incomplete protection in mice and induces increased eosinophilic proinflammatory pulmonary response upon challenge. *J Virol*. 2011;85(23):12201–15. <https://doi.org/10.1128/jvi.06048-11>
 42. Zhou Z, Post P, Chubet R, Holtz K, McPherson C, Petric M, Cox M. A recombinant baculovirus-expressed S glycoprotein vaccine elicits high titers of SARS-associated coronavirus (SARS-CoV) neutralizing antibodies in mice. *Vaccine*. 2006;24(17):3624–31. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.01.059>
 43. Agrawal AS, Tao X, Algaissi A, Garron T, Narayanan K, Peng BH, et al. Immunization with inactivated Middle East Respiratory Syndrome coronavirus vaccine leads to lung immunopathology on challenge with live virus. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(9):2351–6. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1177688>
 44. Yasui F, Kai C, Kitabatake M, Inoue S, Yoneda M, Yokochi S, et al. Prior immunization with severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus (SARS-CoV) nucleocapsid protein causes severe pneumonia in mice infected with SARS-CoV. *J Immunol*. 2008;181(9):6337–48. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.9.6337>
 45. Gao Q, Bao L, Mao H, Wang L, Xu K, Yang M, et al. Development of an inactivated vaccine for SARS-CoV-2. *Science*. 2020;369(6499):77–81. <https://doi.org/10.1101/2020.04.17.046375>
 46. Chen WH, Tao X, Agrawal AS, Algaissi A, Peng BH, Pollet J, et al. Yeast-expressed SARS-CoV recombinant receptor-binding domain (RBD219-N1) formulated with aluminum hydroxide induces protective immunity and reduces immune enhancement. *Vaccine*. 2020;38(47):7533–41. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.09.061>
 47. Graham BS. Rapid COVID-19 vaccine development. *Science*. 2020;368(6494):945–6. <https://doi.org/10.1126/science.abb8923>
 48. Rydzynski Moderbacher C, Ramirez SI, Dan JM, Grifoni A, Hastie KM, Weiskopf D, et al. Antigen-specific adaptive immunity to SARS-CoV-2 in acute COVID-19 and associations with age and disease severity. *Cell*. 2020;183(4):996–1012. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.038>
 49. Tseng CT, Sbrana E, Iwata-Yoshikawa N, Newman PC, Garron T, Atmar RL, et al. Immunization with SARS coronavirus vaccines leads to pulmonary immunopathology on challenge with the SARS virus. *PLoS One*. 2012;7(4):e35421. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035421>
 50. Harandi AM. Systems analysis of human vaccine adjuvants. *Semin Immunol*. 2018;39:30–4. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2018.08.001>
 51. Shi S, Zhu H, Xia X, Liang Z, Ma X, Sun B. Vaccine adjuvants: Understanding the structure and mechanism of adjuvanticity. *Vaccine*. 2019;37(24):3167–78. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.04.055>
 52. O'Hagan DT, Ott GS, De Gregorio E, Seubert A. The mechanism of action of MF59 — an innately attractive adjuvant formulation. *Vaccine*. 2012;30(29):4341–8. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.09.061>
 53. Zhang N, Channappanavar R, Ma C, Wang L, Tang J, Garron T, et al. Identification of an ideal adjuvant for receptor-binding domain-based subunit vaccines against Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Cell Mol Immunol*. 2016;13(2):180–90. <https://doi.org/10.1038/cmi.2015.03>
 54. Kong WP, Xu L, Stadler K, Ulmer JB, Abrignani S, Rappuoli R, Nabel GJ. Modulation of the immune response to the severe acute respiratory syndrome spike glycoprotein by gene-based and inactivated virus immunization. *J Virol*. 2005;79(22):13915–23. <https://doi.org/10.1128/jvi.79.22.13915-13923.2005>
 55. Tang J, Zhang N, Tao X, Zhao G, Guo Y, Tseng CT, et al. Optimization of antigen dose for a receptor-binding domain-based subunit vaccine against MERS coronavirus. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(5):1244–50. <https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1021527>
 56. Stadler K, Roberts A, Becker S, Vogel L, Eickmann M, Kolesnikova L, et al. SARS vaccine protective in mice. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(8):1312–4. <https://doi.org/10.3201/eid1108.041003>
 57. Kim YS, Son A, Kim J, Kwon SB, Kim MH, Kim P, et al. Chaperna-Mediated Assembly of ferritin-based Middle East respiratory syndrome-coronavirus nanoparticles. *Front Immunol*. 2018;9:1093. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01093>
 58. Bisht H, Roberts A, Vogel L, Subbarao K, Moss B. Neutralizing antibody and protective immunity to SARS coronavirus infection of mice induced by a soluble recombinant polypeptide containing an N-terminal segment of the spike glycoprotein. *Virology*. 2005;334(2):160–5. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2005.01.042>
 59. Roberts A, Lamirande EW, Vogel L, Baras B, Goossens G, Knott I, et al. Immunogenicity and protective efficacy in mice and hamsters of a β -propiolactone inactivated whole virus SARS-CoV vaccine. *Viral Immunol*. 2010;23(5):509–19. <https://doi.org/10.1089/vim.2010.0028>
 60. Iwata-Yoshikawa N, Uda A, Suzuki T, Tsunetsugu-Yokota Y, Sato Y, Morikawa S, et al. Effects of Toll-like receptor stimulation on eosinophilic infiltration in lungs of BALB/c mice immunized with UV-inactivated severe acute respiratory syndrome-related coronavirus vaccine. *J Virol*. 2014;88(15):8597–614. <https://doi.org/10.1128/jvi.00983-14>
 61. Zhao J, Wohlford-Lenane C, Zhao J, Fleming E, Lane TE, McCray PB Jr, Perlman S. Intranasal treatment with poly(I:C) protects aged mice from lethal respiratory virus infections. *J Virol*. 2012;86(21):11416–24. <https://doi.org/10.1128/jvi.01410-12>
 62. 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>

63. Channappanavar R, Fett C, Zhao J, Meyerholz DK, Perlman S. Virus-specific memory CD8 T cells provide substantial protection from lethal severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Virol.* 2014;88(19):11034–44. <https://doi.org/10.1128/jvi.01505-14>
64. Zhao K, Wang H, Wu C. The immune responses of HLA-A*0201 restricted SARS-CoV S peptide-specific CD8⁺ T cells are augmented in varying degrees by CpG ODN, PolyI:C and R848. *Vaccine.* 2011;29(38):6670–8. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.06.100>
65. Duthie MS, Windish HP, Fox CB, Reed SG. Use of defined TLR ligands as adjuvants within human vaccines. *Immunol Rev.* 2011;239(1):178–96. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065x.2010.00978.x>
66. Gai W, Zou W, Lei L, Luo J, Tu H, Zhang Y, et al. Effects of different immunization protocols and adjuvant on antibody responses to inactivated SARS-CoV vaccine. *Viral Immunol.* 2008;21(1):27–37. <https://doi.org/10.1089/vim.2007.0079>
67. Weeratna RD, Brazolot Millan CL, McCluskie MJ, Davis HL. CpG ODN can re-direct the Th bias of established Th2 immune responses in adult and young mice. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2001;32(1):65–71. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2001.tb00535.x>
68. Jiaming L, Yanfeng Y, Yao D, Yawei H, Linlin B, Baoying H, et al. The recombinant N-terminal domain of spike proteins is a potential vaccine against Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection. *Vaccine.* 2017;35(1):10–8. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.11.064>
69. Lan J, Deng Y, Chen H, Lu G, Wang W, Guo X, et al. Tailoring subunit vaccine immunity with adjuvant combinations and delivery routes using the Middle East respiratory coronavirus (MERS-CoV) receptor-binding domain as an antigen. *PLoS One.* 2014;9(11):e112602. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112602>
70. Honda-Okubo Y, Barnard D, Ong CH, Peng BH, Tseng CT, Petrovsky N. severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus vaccines formulated with delta inulin adjuvants provide enhanced protection while ameliorating lung eosinophilic immunopathology. *J Virol.* 2015;89(6):2995–3007. <https://doi.org/10.1128/jvi.02980-14>
71. Thanh Le T, Andreadakis Z, Kumar A, Gómez Román R, Tolleson S, Saville M, Mayhew S. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19(5):305–6. <https://doi.org/10.1038/d41573-020-00073-5>
72. Iwasaki A, Yang Y. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):339–41. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0321-6>
73. Wang Q, Zhang L, Kuwahara K, Li L, Liu Z, Li T, et al. Immunodominant SARS coronavirus epitopes in humans elicited both enhancing and neutralizing effects on infection in non-human primates. *ACS Infect Dis.* 2016;2(5):361–76. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.6b00006>
74. Wan Y, Shang J, Sun S, Tai W, Chen J, Geng Q, et al. Molecular mechanism for antibody-dependent enhancement of coronavirus entry. *J Virol.* 2020;94(5):e02015–19. <https://doi.org/10.1128/JVI.02015-19>
75. Heaton PM. The Covid-19 vaccine-development multiverse. *N Engl J Med.* 2020;383(20):1986–8. <https://doi.org/10.1056/nejme2025111>
76. Kuo TY, Lin MY, Coffman RL, Campbell JD, Traquina P, Lin YJ, et al. Development of CpG-adjuvanted stable prefusion SARS-CoV-2 spike antigen as a subunit vaccine against COVID-19. *Sci Rep.* 2020;10(1):20085. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77077-z>
77. V'kovski P, Gultom M, Kelly J, Steiner S, Russeil J, Manganat B, et al. Disparate temperature-dependent virus — host dynamics for SARS-CoV-2 and SARS-CoV in the human respiratory epithelium. *BioRxiv.* 2020.04.27.062315. <https://doi.org/10.1101/2020.04.27.062315>
78. Uematsu S, Fujimoto K, Jang MH, Yang BG, Jung YJ, Nishiyama M, et al. Regulation of humoral and cellular gut immunity by lamina propria dendritic cells expressing Toll-like receptor 5. *Nat Immunol.* 2008;9(7):769–76. <https://doi.org/10.1038/ni.1622>

Об авторах / Authors

Алпатова Наталья Александровна, д-р биол. наук. *Natalia A. Alpatova*, Dr. 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>

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

Головинская Ольга Вячеславовна, канд. мед. наук. *Olga V. Golovinskaya*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-6966-9859>

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

Бондарев Владимир Петрович, д-р мед. наук, проф. *Vladimir P. Bondarev*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-6472-6386>

Поступила 18.01.2021

После доработки 03.02.2021

Принята к публикации 26.02.2021

Received 18 January 2021

Revised 3 February 2021

Accepted 26 February 2021