



Оценка полноты сорбции адсорбированных вакцин для профилактики дифтерии и столбняка

Е.И. Комаровская  , К.А. Лыско 

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

✉ Комаровская Елена Игоревна; Komarovskaya@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Степень адсорбции компонентов вакцины на адъюванте определяет эффективность вакцины. Требования к показателю степени адсорбции антигенов в готовом продукте не установлены ВОЗ, тогда как в Государственной фармакопее Российской Федерации регламентированы. Разница в требованиях налагает ограничения для равнозначной оценки качества АКДС-вакцин различных производителей, а отсутствие международных требований вызывает сложности в адекватной оценке качества большого разнообразия вакцин.

ЦЕЛЬ. Анализ данных литературы и требований нормативных документов к определению полноты сорбции дифтерийного и столбнячного анатоксинов в составе комбинированных вакцин для совершенствования системы контроля качества и гармонизации национальных требований с мировыми стандартами качества.

ОБСУЖДЕНИЕ. В настоящее время отсутствуют международные требования к качеству геля алюминия гидроксида, используемого для адсорбции, и к величине степени адсорбции компонентов АКДС-вакцины. В ведущих фармакопеех мира установлены стандарты качества для геля алюминия гидроксида, тогда как в Российской Федерации требования не разработаны. Требования к степени адсорбции антигенов производители самостоятельно устанавливают для каждого продукта и определяют эту величину как минимум на стадии получения адсорбированного антигена. В спецификации на готовый препарат этот показатель качества может отсутствовать. Существуют три основных метода оценки степени адсорбции, которые определяют количество несвязанного антигена в супернатанте, при этом чувствительность и стоимость методов отличаются. Содержание антигенов выражают в общепринятых единицах флокуляции – Lf (limit of flocculation). Российские вакцины отличаются от зарубежных методами определения степени адсорбции антигенов и единицами выражения количественного содержания столбнячного анатоксина. Из-за разницы подходов и единиц выражения степени адсорбции отечественные вакцины уступают зарубежным, что, тем не менее, не указывает на низкую эффективность вакцин на основе АКДС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Стандартизация требований к качеству геля алюминия гидроксида для адсорбции, методов контроля степени адсорбции антигенов и единиц выражения количественного содержания антигенов в настоящее время имеет решающее значение для гармонизации фармакопейных требований. Внедрение актуальных требований к адъюванту и современных методов контроля качества степени адсорбции антигенов позволит упростить нормативное регулирование вакцин на основе АКДС.

Ключевые слова: полнота сорбции; степень адсорбции; адъювант; алюминия гидроксид; АКДС-вакцина; методы; *in vivo*; *in vitro*; контроль качества; фармакопейные требования

Для цитирования: Комаровская Е.И., Лыско К.А. Оценка полноты сорбции адсорбированных вакцин для профилактики дифтерии и столбняка. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2026;26(2):208–219. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2026-26-2-208-219>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00061-26-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022200103-5).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evaluation of the degree of adsorption of vaccine components in diphtheria and tetanus vaccines adsorbed

Elena I. Komarovskaya , Ksenia A. Lysko 

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

✉ Elena I. Komarovskaya; Komarovskaya@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. The degree of adsorption of vaccine components on the adjuvant determines vaccine efficacy. Requirements for the degree of adsorption of antigen in the finished product have not been established by the WHO, whereas they are regulated in the Russian State pharmacopoeia. These differences in requirements limit the comparable quality assessment of DTP vaccines from different manufacturers, and the lack of international standards complicates adequately assessing the quality of a wide variety of vaccines.

AIM. To analyze regulatory requirements and literature data for determining the completeness of adsorption of diphtheria and tetanus toxoids in combined vaccines in order to improve quality control systems and harmonize national requirements with global quality standards.

DISCUSSION. Currently, there are no international requirements for the quality of aluminum hydroxide gel for adsorption or for the degree of adsorption of components of DTP vaccine. Leading global pharmacopoeias establish quality standards for aluminum hydroxide gel used for adsorption; however, no requirements have been developed in the Russian Federation. Manufacturers independently establish requirements for the degree of adsorption of antigen for each product, determining this value at least at the stage of obtaining the adsorbed antigen. This quality indicator may not be included in the specifications for the finished product. There are three main methods for assessing the degree of adsorption. They determine the amount of unbound antigen in the supernatant; their sensitivity and cost vary. Antigen content is expressed in generally accepted flocculation units – Lf (Limit of Flocculation). Domestic vaccines differ from foreign ones in the methods for determining the degree of antigen adsorption and the units used to express the quantitative content of tetanus toxoid. Due to the differences in approaches and units for expressing the degree of adsorption, domestic vaccines are inferior to foreign ones. However, this fact does not indicate the low efficacy of domestic DTP-based vaccines.

CONCLUSIONS. Standardizing aluminum hydroxide gel quality requirements for adsorption, antigen adsorption monitoring methods, and units for expressing quantitative antigen content is crucial for harmonizing pharmacopoeial requirements. Implementing current adjuvant requirements and current antigen adsorption quality control methods will simplify regulatory frameworks for DTP-based vaccines.

Keywords: degree of adsorption; adjuvant; aluminum hydroxide; DTP vaccine; *in vivo* methods; *in vitro* methods; quality control; pharmacopoeial requirements

For citation: Komarovskaya E.I., Lysko K.A. Evaluation of the degree of adsorption of vaccine components in diphtheria and tetanus vaccines adsorbed. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2026;26(2):208–219. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2026-26-2-208-219>

Funding. This study was conducted at the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00061-26-00 (R&D state registration No. 124022200103-5).

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Адьюванты вакцин стимулируют формирование сильного и продолжительного иммунного ответа, а их использование в вакцинах позволяет уменьшить концентрацию антигенов, повысить эффективность и снизить производственные затраты [1–4]. Соединения на основе алюминия (алюминия гидроксид, алюминия фосфат, алюминиево-калиевые квасцы) используют в вакцинах практически сто лет. Адьювантный эффект соединений на основе алюминия впервые описал в 1926 г. А. Гленни, который получил адсорбированный дифтерийный анатоксин и доказал, что его эффективность выше неадсорбированного анатоксина. Такие адьюванты в настоящее время широко используют в вакцинах против гепатита А и В, дифтерии, столбняка, коклюша, гемофильной инфекции типа b, вируса папилломы человека, менингококковой инфекции (серогруппы В и ABCWY), а также пневмококковой инфекции [5, 6].

Вакцины производят как монопрепараты, но в основном как комбинированные препараты, состоящие из двух и более антигенов. Первая комбинированная адсорбированная вакцина для профилактики дифтерии, столбняка и коклюша (АКДС-вакцина) широко применяется с середины 40-х годов прошлого столетия. АКДС-вакцина является ключевой в календаре прививок в каждой стране мира. Начиная с 1990-х годов реализация стратегии профилактики и контроля инфекционных заболеваний привела к созданию новых комбинаций вакцин на основе АКДС-вакцины [7]. Новые комбинированные вакцины предусматривают профилактику бактериальных и вирусных инфекций, некоторые из них предназначены для людей без ограничения по возрасту. В настоящее время известно около 15 различных комбинаций вакцин на основе АКДС¹.

Применение комбинированных многокомпонентных вакцин позволяет обеспечить широкий

охват населения вакцинацией, эффективнее соблюдать режим вакцинации, сократить количество инъекций и визитов к врачу и снизить логистические издержки, особенно в странах с ограниченными ресурсами [8, 9]. Несмотря на преимущества многокомпонентных вакцин, существует ряд нерешенных проблем, связанных с антигенной интерференцией, выбором совместимых адьювантов, сложностями производства и различиями в требованиях национальных регуляторных органов. Каждый антиген в составе комбинированной вакцины производится отдельно в соответствии со своими правилами и стандартами контроля качества. Затем антигены объединяют в единый препарат, что делает общий процесс производства достаточно сложным и дорогостоящим. Это ограничивает число производителей, способных осуществить крупномасштабное производство поливалентных вакцин [5].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и регуляторные органы некоторых стран разработали ряд нормативных документов, включая руководства и рекомендации по производству и контролю качества комбинированных вакцин². Документы ВОЗ составляют основу для услуги преквалификации ВОЗ и закупки вакцин для глобальных программ иммунизации Организацией Объединенных Наций. Эти документы также могут быть приняты национальными регуляторными органами и производителями в качестве основных требований к производству и контролю качества препаратов.

При производстве вакцин соблюдаются строгие требования контроля качества для каждого этапа производственного цикла, обеспечивающие безопасность и эффективность от партии к партии. Одним из важных показателей качества является степень адсорбции антигенов на адьюванте (в Российской Федерации используется термин «полнота сорбции»)³.

¹ Diphtheria, tetanus, pertussis containing vaccines: Market and supply. UNICEF; 2023. <https://www.unicef.org/supply/media/17606/file/Diphtheria-Tetanus-Pertussis-Vaccine-Containing-Market-and-Supply-Update-June-2023.pdf>
Gavi vaccine funding guidelines. <https://www.gavi.org/sites/default/files/support/guidelines-2026/gavi-60-funding-guidelines-annexes.pdf>

² Technical report series, No. 800. WHO; 1990.
Technical report series, No. 980. WHO; 2012.

Manual for quality control of diphtheria, tetanus and pertussis vaccines. WHO; 2013.

³ ОФС.1.7.1.0004.15 Вакцины и анатоксины. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

Постоянный уровень степени адсорбции компонентов вакцины от серии к серии также указывает на стабильность процесса производства вакцины. Требования к показателю степени адсорбции компонентов АКДС-вакцины менялись на протяжении всего периода существования препарата. В Руководстве ВОЗ по производству и качеству вакцины против столбняка (1977 г.) упоминается, что должно быть адсорбировано не менее 80% анатоксина⁴. Согласно существующим требованиям ВОЗ и Европейской фармакопеи (Ph. Eur.) степень адсорбции компонентов вакцины должна соответствовать степени адсорбции серий, безопасность и эффективность которых была подтверждена в клинических испытаниях⁵. В рекомендациях ВОЗ для АКДС-вакцины нет прямого указания на величину степени адсорбции дифтерийного (ДА) и столбнячного (СА) анатоксинов, а есть только указания на то, что требования должны быть утверждены национальным контрольным органом. В США минимальные требования к СА и ДА для взрослых составляют не менее 75% адсорбции дифтерийного компонента. Отсутствие международных требований к полноте сорбции вызывает сложности в адекватной оценке качества большого разнообразия АКДС-вакцин, присутствующих на современном фармацевтическом рынке.

Цель работы – анализ данных литературы и требований нормативных документов к определению полноты сорбции дифтерийного и столбнячного анатоксинов в составе комбинированных вакцин для совершенствования системы контроля качества и гармонизации национальных требований с мировыми стандартами качества.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Значение адсорбции антигена на адъюванте и механизм действия

Несмотря на то что адъюванты на основе алюминия используются в широкой медицинской практике с 1940-х годов, точный механизм действия остается до сих пор неясным. Адъювантное действие **гидроксида алюминия** проявляется в эффекте депо, стимуляции фагоцитоза антиген-презентирующими клетками, дестабилизации мембраны дендритных клеток, активации системы комплемента, стимуляции и дифференцировке CD4⁺ Т-клеток [5, 10, 11]. В экспериментах было показано, что адсорбированный ДА может сохраняться в месте инъекции

более 7 нед. [5]. Исследования последних десятилетий продемонстрировали, что адъюванты избирательно стимулируют дендритные клетки, индуцируя выработку цитокинов и стимулируя высвобождение антигена. Таким образом, адъюванты оказывают прямое или косвенное воздействие на клетки, участвующие в формировании иммунного ответа.

Иммуностимулирующий ответ выражается в развитии воспалительной реакции в месте инъекции адсорбированной вакцины. Воспалительная реакция на введение вакцины играет ведущую роль в формировании иммунного ответа [1, 12, 13]. В экспериментах на мышах было показано, что через несколько часов в месте инъекции появлялись нейтрофилы и макрофаги. Макрофаги поглощают частицы адъюванта, что стимулирует активную миграцию эозинофилов, макрофагов и антигенпрезентирующих клеток [14]. G.L. Morefield с соавт. [10] и M.W. Munks с соавт. [15] продемонстрировали что введение вакцины индуцирует миграцию нейтрофилов, которые выделяют цитокины: интерлейкин-1 бета, интерлейкин-5 и хемокиновый лиганд 2. В свою очередь, это ведет к активации Т-клеток, моноцитов и тучных клеток, привлекая к очагу воспаления нейтрофилы и эозинофилы. Адъюванты усиливают ответы как Т-, так и В-лимфоцитов, что приводит к увеличению пула В-клеток памяти и долгоживущих плазматических клеток, секретирующих антитела.

Адъювант может усиливать способность моноцитов и дендритных клеток к захвату антигена в макрофагах и периферической крови. Комплексы, содержащие адъюванты на основе алюминия, способствуют активации и созреванию антигенпрезентирующих клеток [1, 10, 16, 17]. Результаты исследований [1, 10, 18] показали, что адъюванты активируют дифференцировку моноцитов в дендритные клетки, тем самым увеличивая способность к захвату антигена. Зрелые антигенпрезентирующие макрофаги особенно важны для формирования иммунного ответа, который обеспечивает долгосрочную защиту. Адъювант также способствует переносу антигенпрезентирующих клеток в лимфоидную ткань. После подкожной или внутримышечной инъекции такие клетки продолжают мигрировать в отдаленные лимфатические узлы и селезенку [19]. Кроме того, дендритные клетки попадают в кровь через грудной проток лимфатической

⁴ Manual for the production and control of vaccines: tetanus toxoid. WHO; 1977. <https://iris.who.int/handle/10665/70166>

⁵ Technical report series, No. 980. WHO; 2012.

Manual for quality control of diphtheria, tetanus and pertussis vaccines. WHO; 2013.

системы и мигрируют в различные органы. Адъювант на основе алюминия также может индуцировать выработку интерлейкина-1 бета и интерлейкина-18 [1, 10, 17], способствуя дифференцировке CD4⁺ Т-клеток в Th2-клетки и усиливая выработку антител.

Таким образом, иммунный ответ, вызываемый адсорбированными вакцинами, формируется посредством комплекса механизмов. Результаты современных исследований механизмов действия вакцин, адсорбированных на адъювантах на основе алюминия, еще раз доказывают, что степень адсорбции антигенов является одним из важных показателей качества вакцины, которому должна соответствовать вакцина в течение всего срока годности.

Технологии адсорбции антигенов в вакцинах

Антигены, входящие в состав многокомпонентных комбинированных вакцин, отличаются по своей природе. Вследствие чего производство комбинированных адсорбированных вакцин является сложным процессом. Известно, что компоненты вакцины могут оказывать взаимное влияние друг на друга из-за физических, химических и иммунологических взаимодействий. Проблема заключается и в том, что число возможных взаимодействий между различными компонентами в комбинированных вакцинах не увеличивается линейно по мере добавления антигенов. Эффект взаимного влияния компонентов вакцины непредсказуем и должен быть изучен для каждого продукта [11, 20, 21]. Тщательное изучение взаимодействия антигена и адъюванта имеет основополагающее значение для предотвращения непредвиденных результатов взаимодействия и для обеспечения стабильности вакцины после процесса сорбции. Выбор технологии адсорбции может отчасти способствовать решению проблемы.

Существуют следующие технологии адсорбции антигенов в комбинированных вакцинах: последовательная адсорбция, конкурентная адсорбция, раздельная адсорбция.

Последовательная адсорбция заключается в том, что адъювант помещают в реактор, куда последовательно добавляют антигены. В данной технологии степень адсорбции зависит от адъюванта, последовательности вносимых антигенов, условий сорбции – pH и изоэлектрической точки антигена. Эта технология достаточно проста, но имеет риски, связанные с тем, что в зависимости от очередности внесения компонентов может происходить частичная десорбция уже сорбированных [22, 23].

Конкурентная адсорбция – сорбция *in situ*, когда в реактор вносят сразу все компоненты вакцинной смеси. В этом случае антигены конкурируют за место на поверхности адъюванта. Такая технология сорбции была разработана одной из первых в истории вакцинного дела, когда была установлена способность солей алюминия усиливать иммунный ответ [24]. Однако в подобном процессе существуют серьезные риски, так как на этапе установления термодинамического равновесия ранее адсорбированные антигены могут снова десорбироваться. Кроме того, одни антигены могут маскировать другие посредством образования «белковой короны», которая из-за высокой плотности адсорбированных антигенов может блокировать или уменьшать доступ клеток иммунной системы к целевому антигену. В исследованиях степени адсорбции некоторых вакцин [24] в надосадочной жидкости доля неадсорбированных антигенов составила более 50% и количество неадсорбированного антигена в супернатанте менялось в процессе хранения.

Раздельная адсорбция – адсорбция антигенов в индивидуально оптимизированных и контролируемых условиях. Раздельная адсорбция каждого антигена является лучшим способом достижения стабильной и полной адсорбции. Применение полностью сорбированных антигенов для сведения всех компонентов вакцины в готовую форму, а именно их разбавление, смешивание и корректировка значения pH, не приведут к десорбции антигенов в течение срока годности вакцины [24].

Таким образом, производство адсорбированных вакцин является сложным процессом, но при соблюдении определенных условий возможно производство вакцин с полной адсорбцией антигенов в течение всего срока годности. Для каждой новой комбинированной вакцины необходима индивидуальная разработка условий адсорбции, даже если вакцина содержит хорошо известные компоненты.

Анализ нормативных требований к качеству адъюванта

Безопасность, эффективность и стабильность вакцины являются основными требованиями для обеспечения ожидаемой иммунологической защиты в течение всего срока годности вакцинного препарата. Учитывая, что в комбинированных вакцинах все еще существуют неизученные взаимодействия между компонентами вакцины, минимальным требованием является производство безопасного и стабильного препарата. При производстве препарата процесс

адсорбции антигенов зависит не только от характеристик антигенов. Значительное влияние оказывают размер и тип используемого соединения алюминия, заряды адъювантов и антигенов. Физико-химические свойства частиц, такие как размер, заряд, гидрофобность, морфология, шероховатость поверхности, кривизна, гибкость, влияют на характер и степень адсорбции белкового антигена [11, 21, 25].

На процесс адсорбции влияют некоторые технические параметры производственных условий, таких как порядок добавления реагентов, скорость смешивания, геометрия лопастей [20], и качественные характеристики самого адсорбента. Для АКДС-вакцины в качестве адъюванта часто используют гель алюминия гидроксида (АлГ). Одни производители вакцин производят гель АлГ самостоятельно, другие используют коммерчески доступные продукты, например Alhydrogel (Дания), или сочетают производство геля АлГ и адсорбцию антигенов в процессах *in situ*. Единые требования к качеству геля АлГ для адсорбции антигена не установлены ВОЗ. Тем не менее в документе ВОЗ № 987⁶ уделено внимание ключевым качественным характеристикам адъюванта, которые должны быть установлены: размер частиц и адсорбционная способность — важные показатели качества адъюванта для формирования иммунного ответа, стабильность pH и отсутствие посторонних примесей (например, сульфатов, хлоридов и др.), апиrogenность и изоэлектрическая точка. Некоторые из них должны контролироваться для каждой партии адъюванта, в том числе по ряду биохимических и биологических характеристик. В других исследованиях показано, что размер частиц адъюванта оказывает значительное влияние на формирование специфических антител, а именно, чем меньше размер частиц, тем сильнее иммунный ответ [5, 10, 11, 23, 26, 27].

В связи с отсутствием международных нормативных требований к гелю АлГ каждый производитель может разработать частные нормы и критерии оценки, вследствие чего сравнить физико-химические и биологические свойства АлГ различных производителей не представляется возможным. Кроме того, какие-либо упоминания о прямых сравнениях коммерчески

доступных АлГ в рецензируемой научной литературе авторами не обнаружены. В свою очередь, в Ph. Eur. и Фармакопее США установлены требования к гелю АлГ, используемому для адсорбции. С требованиями Ph. Eur. гармонизированы требования к адъювантам на основе соединений алюминия в Китайской фармакопее. В Индийской фармакопее⁷ (монография, посвященная адъювантам) описываются основные физико-химические свойства, которые должны быть изучены и определены, при этом нормативы не установлены. В Российской Федерации в настоящее время отсутствуют фармакопейные требования к качеству геля АлГ, используемого в качестве адъюванта. Опубликован проект общей фармакопейной статьи⁸, который полностью гармонизирован с Ph. Eur. Сравнение нормативных требований к гелю АлГ Европейской и Китайской фармакопей, фармакопее США представлено в *таблице 1*.

В фармакопеях определены требования не только к физико-химическим и биологическим качественным характеристикам (*табл. 1*), но и в отношении содержания примесей. Тесты на сорбционную активность и седиментацию являются критически важными. Сорбционная активность — показатель, по которому определяют максимальное количество антигена, которое может прочно связаться с единицей массы адъюванта. Тест с бычьим сывороточным альбумином (BSA) является «золотым стандартом» для оценки сорбционной способности геля АлГ⁹. BSA — модельный белок, для которого хорошо изучен и детально описан механизм электростатического взаимодействия с гелем АлГ [28]. Определение скорости седиментации не является сложным в выполнении тестом: в градуированный цилиндр наливают гель АлГ и оставляют на ровной поверхности, а через 24 ч визуально определяют объем надосадочной жидкости. Скорость седиментации — важный индикатор качества структуры геля, который показывает, насколько частицы склонны к агрегации, а также является косвенным показателем размера частиц и стабильности суспензии.

В России не разработаны фармакопейные требования к гелю АлГ. Производители адсорбированных вакцин закупают коммерчески доступный гель АлГ или производят *in-house*.

⁶ Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines. Technical Report Series No. 987, Annex 2. WHO; 2014.

⁷ 2.7.16 Adjuvants for vaccines. Indian Pharmacopoeia. IX ed; 2022.

⁸ Алюминия гидроксид гидратированный для адсорбции. Проект ОФС. <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia-projects/izdanie-15/alyuminiya-gidroksid-gidratirovannyi-dlya-adsorbtsii/?vers=6513>

⁹ Guidelines on the quality, safety and efficacy of vaccines prepared by recombinant DNA technology. Technical Report Series No. 927, Annex 1. WHO; 2005.

USP <1149> "Vaccine Adjuvants". United States Pharmacopeia. USP-NF/PF. Rockville; 2024.

Таблица 1. Сравнение нормативных требований к качеству геля алюминия гидроксида для адсорбции, представленных в Европейской фармакопее, Китайской фармакопее и фармакопее США

Table 1. Comparison of the regulatory requirements for the quality of aluminum hydroxide gel for adsorption as specified in the European Pharmacopoeia, the Chinese Pharmacopoeia, and the United States Pharmacopoeia

№ п/п No.	Наименование показателя качества Specification	Европейская фармакопея (11 изд.) Ph. Eur. (11th ed.)	Китайская фармакопея, 2020 г. ChP (2020)	Фармакопея США USP
1	Описание Appearance	Белый или почти белый полупрозрачный вязкий коллоидный гель; при отстаивании может образоваться надосадочная жидкость <i>White or almost white, translucent, viscous, colloidal gel; a supernatant may be formed upon standing</i>	Светло-голубая или молочно-белая коллоидная суспензия, не содержащая посторонних примесей или комков, не рассеивающаяся при встряхивании <i>A light blue or milky white colloidal suspension, free from foreign impurities or lumps, which does not disperse when shaken</i>	-
2	Подлинность Identification	Качественная реакция с раствором соляной кислоты <i>Qualitative reaction with hydrochloric acid solution</i>		
3	Содержание алюминия Aluminum content	90–110%	Должно соответствовать утвержденной спецификации <i>It must comply with the approved specification</i>	90–110%
4	pH	5,5–8,5	Должен отвечать утвержденным техническим условиям <i>It must meet the approved technical specifications</i>	5,5–8,0
5	Размер частиц Particle size	-	1–10 мкм <i>1–10 μm</i>	1–10 мкм <i>1–10 μm</i>
6	Скорость седиментации Sedimentation rate	Объем надосадочной жидкости после отстаивания в течение 24 ч должен составлять не более 20% от общего объема <i>The volume of supernatant liquid after settling for 24 hours should be no more than 20% of the total volume</i>		-
7	Сорбционная активность Adsorption capacity	Тест с бычьим сывороточным альбумином <i>Bovine serum albumin test</i>		
8	Сульфаты Sulfates	≤0,5%	≤0,5%	≤0,6%
9	Нитраты Nitrates	≤100 мкг/мл <i>≤100 μg/mL</i>	≤100 мкг/мл <i>≤100 μg/mL</i>	-
10	Аммоний Ammonium	≤50 мкг/г <i>≤50 μg/g</i>	≤50 мкг/г <i>≤50 μg/g</i>	-
11	Хлориды Chlorides	≤0,33%	≤0,33%	≤0,47%
12	Мышьяк Arsenic	Исключен из Ph. Eur. 11 изд. (в Ph. Eur. 7 изд. — ≤1 мкг/г) <i>Excluded from Ph. Eur. 11th ed. (in Ph. Eur. 7th ed.: ≤1 μg/g)</i>	≤0,0001%	≤0,0008%
13	Железо Iron	≤15 мкг/0,67 г <i>≤15 μg/0.67 g</i>	≤15 мг/л <i>≤15 mg/L</i>	-
14	Тяжелые металлы (как Pb) Heavy metals (as Pb)	Исключен из Ph. Eur. 11 изд. (в Ph. Eur. 7 изд. — ≤20 мкг/мл) <i>Excluded from Ph. Eur. 11th ed. (in Ph. Eur. 7th ed.: ≤20 μg/mL)</i>	≤0,002%	≤0,0083%
15	Стерильность Sterility	-	Должен быть стерильным <i>It must be sterile</i>	
16	Бактериальные эндотоксины Bacterial endotoxins	Менее 5 ЕЭ эндотоксина на 1 мг алюминия <i>Less than 5 EU of endotoxin per milligram of aluminum</i>		

Таблица подготовлена авторами по данным Европейской фармакопеи, Китайской фармакопеи и фармакопеи США / The table was prepared by the authors based on data from the European Pharmacopoeia, the Chinese Pharmacopoeia, and the United States Pharmacopoeia

Примечание. «-» — показатель отсутствует.

Note. -, no requirements established.

В основном представлены коммерчески доступные гели алюминия гидроксида, например Alhydrogel (Дания) фармакопейного качества и продукт производства ФКП «Щелковский биокомбинат»¹⁰, на официальном сайте которого указаны способ получения и описание продукта.

В открытом доступе авторы данной статьи не обнаружили информации о спецификациях на гели АлГ, производимые *in-house*. В работах, посвященных получению АлГ и изучению его свойств [29–32], сорбционную активность геля АлГ оценивали по способности сорбировать краситель конго красный методом колориметрии. Очевидно, что методы, применяемые для оценки качественных характеристик геля АлГ, должны быть адекватными для обеспечения безопасности и стабильности конечного продукта¹¹, следовательно, должны быть валидированы и стандартизированы. Поскольку в Государственной фармакопее Российской Федерации (ГФ РФ) требования к гелю АлГ, используемому в качестве адъюванта, не сформулированы, следует полагать, что российские производители вакцин для контроля качества геля АлГ применяют требования и методы *in-house*.

Гель АлГ для адсорбции антигенов является одним из ключевых компонентов вакцины, который напрямую взаимодействует с иммунной системой, и его чистота, стабильность и стандартизованность по качественным характеристикам определяют главные свойства вакцины – безопасность и эффективность на протяжении всего срока годности. В то же время нормативные требования в Российской Федерации к АлГ как к адъюванту основаны только на общей фармакопейной статье¹², что является недостаточным для формирования практических регуляторных подходов по надзору за качеством адъювантов в вакцинах на основе АКДС.

Методы контроля степени адсорбции

В настоящее время отсутствуют международные требования к величине степени адсорбции компонентов АКДС-вакцины. Тем не менее производители АКДС-вакцин устанавливают требования и определяют эту величину как минимум на стадии получения адсорбированного антигена и/или на стадии сведения компонентов.

Существуют три метода¹³, пригодных для определения содержания адсорбированных ДА и СА: иммуноферментный анализ (ИФА); ракетный иммуноэлектрофорез (РИФ); реакция флокуляции по Рамону.

Метод РИФ основан на электрофоретическом движении антигена в геле, содержащем специфические антитела. При действии электрического тока антиген мигрирует, образуя преципитат с антителами, формируя пики в виде «ракет». Высота «ракеты» прямо пропорциональна концентрации антигена.

Методы ИФА и РИФ предусматривают испытание целого образца вакцины (вакцину десорбируют для удаления адъюванта) и надосадочной жидкости, которую получают путем центрифугирования. Для постановки методов требуется специальное оборудование и соответствующие критичные реагенты, такие как моноклональные и/или поликлональные антитела, а также стандартные сыворотки. Величину степени адсорбции рассчитывают как отношение содержания анатоксина в надосадочной жидкости (супернатант) к содержанию анатоксина в целом образце вакцины и выражают в процентах (формула (1))¹⁴:

$$\text{Степень адсорбции (\%)} = \frac{A - B}{A} \times 100, \quad (1)$$

где А – количество анатоксина в целом образце вакцины, Лф/мл; В – количество анатоксина в супернатанте, Лф/мл.

Содержание неадсорбированных анатоксинов в реакции флокуляции определяют в надосадочной жидкости. При взаимодействии антигена с антителом, взятых в эквивалентном количестве, происходит образование видимых хлопьев – флокулятов. Метод является полуколичественным; результат выражают как содержание неадсорбированного анатоксина в надосадочной жидкости, значение которого не должно превышать регламентированного содержания. Степень адсорбции выражают в общепринятых международных единицах флокуляции Лф (limit of flocculation, flocculation value, флокулирующая единица). Согласно Рекомендациям ВОЗ¹⁵ по производству и контролю качества АКДС-вакцины методом РИФ и в реакции флокуляции по Рамону, определяют активность, чистоту

¹⁰ Гель гидроксида алюминия. <https://biocombinat.ru/catalog/8/93/>

¹¹ Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on adjuvants in vaccines for human use. London: EMA; 2005. Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines. Technical Report Series No. 987, Annex 2. WHO; 2014.

¹² ОФС.1.1.0006 Субстанции для фармацевтического применения. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2025.

¹³ Manual for quality control of diphtheria, tetanus and pertussis vaccines. WHO; 2013.

¹⁴ Там же.

¹⁵ Там же.

и содержание антигена. Для оценки степени адсорбции ДА и СА рекомендован метод ИФА.

В Ph. Eur. требование к контролю степени адсорбции анатоксинов в готовой форме вакцины отсутствует, количественное содержание неадсорбированных анатоксинов в надосадочной жидкости не лимитируется. В Российской Федерации подход к оценке данного показателя качества иной – установлены строгие требования к полноте сорбции антигенов в готовом препарате¹⁶. В отношении ДА этот показатель должен составлять не более 1 Лф/мл в надосадочной жидкости; показатель определяют в реакции флокуляции по Рамону; СА – не более 1 ЕС/мл в надосадочной жидкости (ЕС – единица связывания). ЕС представляет собой такое количество анатоксина, которое способно связать 1 МЕ (международная единица) соответствующей антитоксической сыворотки; показатель определяют в тесте *in vivo* на белых мышах¹⁷. Если исследование удовлетворяет этим условиям, считают, что сорбция антигена полная.

Сравнение существующих методов определения степени адсорбции ДА и СА в АКДС-вакцине представлено в *таблице 2*. Метод определения степени адсорбции СА на мышах не отражен, поскольку применяется только в Российской

Федерации и результат выражается не в общепринятых международных единицах.

ИФА является наиболее высокочувствительным из трех рассматриваемых методов и характеризуется пределом количественного определения¹⁸: ДА – 0,005 Лф/мл, СА – 0,002 Лф/мл. Для контроля степени адсорбции возможно применение как прямого, так и непрямого теста ИФА. Критичными реагентами (два или три наименования) являются международные стандарты NIBSC (The National Institute for Biological Standards and Control), которые можно заменить на стандарты *in-house* при условии их калибровки относительно международных стандартов. Метод РИФ считают менее точным и чувствительным по сравнению с ИФА. Постановка реакции флокуляции не связана с использованием специального оборудования, но для работы необходимы стандартные сыворотки, откалиброванные относительно международных стандартов. Реакция флокуляции непригодна для количественного определения антигенов, сорбированных на АлГ. Таким образом, несмотря на высокую стоимость постановки метода ИФА, только данный метод позволяет с наибольшей точностью определить количество адсорбированных антигенов.

Таблица 2. Сравнение методов контроля степени адсорбции дифтерийного и столбнячного анатоксинов

Table 2. Comparison of methods for controlling the degree of adsorption of diphtheria and tetanus toxoids

Реакция флокуляции по Рамону <i>Ramon flocculation test</i>	Иммуноферментный анализ <i>ELISA</i>	Ракетный иммуноэлектрофорез <i>Rocket immunoelectrophoresis</i>
Достоинства / <i>Advantages</i>		
Простота исполнения; учет реакции проводят визуально «невооруженным глазом» – фиксируют появление флокулятов; низкая стоимость. Результат – в течение 1 сут, длительность испытания – от 1,5 до 2 ч <i>Simplicity of execution; the reaction is monitored visually “with the naked eye” by detecting the formation of flocculates; low cost. Results within 24 h; test duration 1.5–2 h</i>	Количественный метод. Высокочувствительный метод <i>Quantitative method. Highly sensitive method</i>	Количественный метод. Чувствительный метод <i>Quantitative method. Sensitive method</i>
Ограничения / <i>Restrictions</i>		
Метод полуколичественный; результаты могут значительно варьировать в зависимости от опыта «насмотренности» исследователя <i>Semi-quantitative method; results may vary significantly depending on the researcher’s experience</i>	Относительно высокая стоимость; необходимость использования критических реагентов – международные стандартные образцы и препараты антител; требуется наличие специального оборудования; длительность испытания не менее 2 сут <i>Relatively high cost; need for critical reagents (international standards and antibodies); requires specialized equipment; test duration at least 2 days</i>	

Таблица составлена авторами на основе данных WHO⁹ / The table was prepared by the authors using the WHO data⁹

⁹ Manual for quality control of diphtheria, tetanus and pertussis vaccines. WHO; 2013.

¹⁶ ФС.3.3.1.0010.15 Вакцина коклюшно-дифтерийно-столбнячная адсорбированная (АКДС-вакцина). Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

¹⁷ ОФС.1.7.2.0032.15 Определение содержания анатоксинов в реакции антитоксинсвязывания. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

¹⁸ Manual for quality control of diphtheria, tetanus and pertussis vaccines. WHO; 2013.

ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка качества адъюванта и степени адсорбции антигенов на нем имеет решающее значение для безопасности и эффективности вакцины. Необходимость адсорбции компонентов АКДС-вакцин на адъювантах и важность ее количественной оценки являются предметом рассмотрения с точки зрения эффективности конечного вакцинного продукта [22, 26, 33, 34]. Данные некоторых исследований свидетельствуют о том, что количество антигена, адсорбированного на адъюванте, не коррелирует с титром антител, полученных в результате вакцинации, из чего следует вывод, что подход к оценке качества вакцины по данному показателю может быть пересмотрен. Вне зависимости от современных исследований производители АКДС-вакцин не планируют отказываться от определения степени адсорбции антигенов на определенных стадиях производственного цикла. Этот показатель остается важным маркером стабильности производства и качества вакцины не только для производителей, но и для регуляторных органов.

Сравнительная оценка современных требований к показателю степени адсорбции ДА и СА в АКДС-вакцине выявила, что в Российской Федерации не выработаны нормативные требования к качеству геля алюминия как адъюванту. Применяемые в производстве адсорбированных препаратов коммерчески доступные препараты АлГ имеют существенные различия в качественных характеристиках. Кроме того, производитель вакцины должен самостоятельно определять их перечень, нормы, профиль безопасности и оценивать соответствие качеству. Ввиду критического влияния качества АлГ на безопасность и иммуногенность вакцины качественные характеристики и методы их контроля должны быть установлены в ГФ РФ, что позволит более системно понимать процесс адсорбции и надежно гарантировать стабильность производственного процесса.

В вакцинах российского производства содержание столбнячного компонента и степень его адсорбции оценивают методом *in vivo* на белых мышцах, выражают в единицах связывания (ЕС), а не в Lf, как установлено ВОЗ. Разница подходов к оценке качества и единиц выражения степени адсорбции ограничивает конкурентоспособность отечественных вакцин по сравнению с зарубежными. Следует отметить, что эффективность российских вакцин против дифтерии и столбняка отвечает международным

требованиям, о чем также свидетельствует низкая заболеваемость дифтерией и столбняком среди всех групп населения¹⁹. Для гармонизации требований к содержанию СА необходимо провести сравнительные испытания активности образцов столбнячных анатоксинов в реакции флокуляции и в реакции связывания антитоксина для оценки возможности перехода от ЕС к Lf. Результаты данной работы будут иметь научно-практическую значимость для гармонизации требований к выражению содержания СА, исключения необходимости работы с патогенным материалом при заражении животных, а также замены метода *in vivo* на *in vitro* в русле следования принципам 3Rs.

Степень адсорбции антигенов в реакции флокуляции по Рамону определяют не только в Российской Федерации, но и, например, в Таиланде [23]. С целью соответствия производства и контроля АКДС-вакцины рекомендациям ВОЗ Государственная фармацевтическая организация Таиланда провела сравнительные испытания реакции флокуляции и ИФА. Полученные результаты позволили сделать вывод, что ИФА является наиболее подходящим методом для оценки степени адсорбции анатоксинов. В ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России были проведены предварительные испытания степени сорбции ДА и СА в отечественных вакцинах методом ИФА, которые показали, что степень адсорбции для каждого из анатоксинов составила более 90%. В настоящее время существуют объективные предпосылки и возможности для замены применяемых в Российской Федерации методик определения степени адсорбции ДА и СА на количественную и более робастную методику ИФА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ требований нормативных документов и данных литературы указывает на необходимость изменения используемых в Российской Федерации подходов к контролю степени адсорбции антигенов в комбинированных АКДС-вакцинах. Целесообразно формирование отдельных нормативных требований к гелю алюминия гидроксида, в том числе требований к ключевым показателям (размер частиц, сорбционная активность, наличие посторонних примесей).

Очевидна потребность усовершенствования существующих методик определения степени адсорбции дифтерийного и столбнячного

¹⁹ Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, <https://www.rospotreb-nadzor.ru>

анатоксинов. Стандартизация требований к качеству геля алюминия гидроксида для адсорбции и переход на более точные методы исследований позволят уменьшить различия в нор-

мативных требованиях к комбинированным АКДС-вакцинам, принимая во внимание современные подходы к регистрации и взаимному признанию вакцин.

Литература/References

- Raponi A, Brewer JM, Garside P, Laera D. Nanoalum adjuvanted vaccines: Small details make a big difference. *Semin Immunol.* 2021;56:101544. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2021.101544>
- Amini Y, Moradi B, Fasihi-Ramandi M. Aluminum hydroxide nanoparticles show strong activity to stimulate Th-1 immune response against tuberculosis. *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.* 2017;45:1331–5. <https://doi.org/10.1080/21691401.2016.1233111>
- Oyewumi MO, Kumar A, Cui Z. Nano-microparticles as immune adjuvants: Correlating particle sizes and the resultant immune responses. *Expert Rev Vaccines.* 2010;9(9):1095–107. <https://doi.org/10.1586/erv.10.89>
- O'Hagan DT, Fox CB. Are we entering a new age for human vaccine adjuvants? *Expert Review of Vaccines.* 2015;14(7):909–11. <https://doi.org/10.1586/14760584.2015.1043273>
- Lan J, Feng D, He X, et al. Basic properties and development status of aluminum adjuvants used for vaccines. *Vaccines.* 2024;12:1187. <https://doi.org/10.3390/vaccines12101187>
- Facciola A, Visalli G, Laganà A, Di Pietro A. An overview of vaccine adjuvants: Current evidence and future perspectives. *Vaccines (Basel).* 2022;10(5):819. <https://doi.org/10.3390/vaccines10050819>
- He X, Pu Y, Li Z, et al. The global regulatory landscape for combined vaccines: A comparative case study of registration strategies for diphtheria-tetanus-pertussis-containing vaccines. *Vaccine.* 2025;54:127017. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2025.127017>
- Fatima M, Hong KJ. Innovations, challenges, and future prospects for combination vaccines against human infections. *Vaccines (Basel).* 2025;13(4):335. <https://doi.org/10.3390/vaccines13040335>
- Marshall GS, Petigara T, Liu Z, et al. Timing of monovalent vaccine administration in infants receiving DTaP-based combination vaccines in the United States. *Pediatr Infect Dis J.* 2022;41(9):775–81. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003609>
- Morefield GL, Sokolovska A, Jiang D, et al. Role of aluminum-containing adjuvants in antigen internalization by dendritic cells *in vitro*. *Vaccine.* 2005;23(13):1588–95. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2004.07.050>
- He P, Zou Y, Hu Z. Advances in aluminum hydroxide-based adjuvant research and its mechanism. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(2):477–88. <https://doi.org/10.1080/21645515.2014.1004026>
- Tritto E, Mosca F, De Gregorio E. Mechanism of action of licensed vaccine adjuvants. *Vaccine.* 2009;27(25–26):3331–4. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.01.084>
- Lu F, Hogenesch H. Kinetics of the inflammatory response following intramuscular injection of aluminum adjuvant. *Vaccine.* 2013;31(37):3979–86. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.05.107>
- McKee AS, Munks MW, MacLeod MK, et al. Alum induces innate immune responses through macrophage and mast cell sensors, but these sensors are not required for alum to act as an adjuvant for specific immunity. *J Immunol.* 2009;183(7):4403–14. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0900164>
- Munks MW, McKee AS, MacLeod MK, et al. Aluminum adjuvants elicit fibrin-dependent extracellular traps *in vivo*. *Blood.* 2010;116(24):5191–9. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-03-275529>
- Laera D, Hogenesch H, O'Hagan DT. Aluminum adjuvants-back to the future. *Pharmaceutics.* 2023;15(7):1884. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15071884>
- Алпатова НА, Авдеева ЖИ, Лысикова СЛ и др. Общая характеристика адъювантов и механизм их действия (часть 1). *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2020;20(4):245–56. Alpatova NA, Avdeeva ZhI, Lysikova SL, et al. General characteristics of adjuvants and their mechanism of action (part 1). *BIOPreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2020;20(4):245–56 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-4-245-256>
- Ho NI, Huis in 't Veld LGM, Raaijmakers TK, Adema GJ. Adjuvants enhancing cross-presentation by dendritic cells: The key to more effective vaccines? *Front Immunol.* 2018;9:2874. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02874>
- Aradottir Pind AA, Dubik M, Thorsdottir S, et al. Adjuvants enhance the induction of germinal center and antibody secreting cells in spleen and their persistence in bone marrow of neonatal mice. *Front Immunol.* 2019;10:2214. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02214>
- Awate S, Babiuk LA, Mutwiri G. Mechanisms of action of adjuvants. *Front Immunol.* 2013;4:114. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00114>
- Cerofolini L, Giuntini S, Ravera E, et al. Structural characterization of a protein adsorbed on aluminum hydroxide adjuvant in vaccine formulation. *NPJ Vaccines.* 2019;4:20. <https://doi.org/10.1038/s41541-019-0115-7>
- Clapp T, Siebert P, Chen D, Jones Braun L. Vaccines with aluminum-containing adjuvants: Optimizing vaccine efficacy and thermal stability. *J Pharm Sci.* 2011;100(2):388–401. <https://doi.org/10.1002/jps.22284>
- Laera D, Scarpellini C, Tavarini S, et al. Maturation of aluminum adsorbed antigens contributes to the creation of homogeneous vaccine formulations. *Vaccines (Basel).* 2023;11(1):155. <https://doi.org/10.3390/vaccines11010155>
- Matheis W, Zott A, Schwanig M. The role of the adsorption process for production and control combined adsorbed vaccines. *Vaccine.* 2001;20(1–2):67–73. [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(01\)00317-6](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(01)00317-6)
- Gupta RK, Siber GR. Adjuvants for human vaccines – current status, problems and future prospects. *Vaccine.* 1995;13(14):1263–76. [https://doi.org/10.1016/0264-410x\(95\)00011-o](https://doi.org/10.1016/0264-410x(95)00011-o)
- Hogenesch H, O'Hagan DT, Fox CB. Optimizing the utilization of aluminum adjuvants in vaccines: You might just get what you want. *NPJ Vaccines.* 2018;3:51. <https://doi.org/10.1038/s41541-018-0089-x>
- Mbhele Z, Thwala L, Khoza T, Ramagoma F. Evaluation of aluminium hydroxide nanoparticles as an efficient adjuvant to potentiate the immune response against *Clostridium botulinum* serotypes C and D toxoid vaccines. *Vaccines (Basel).* 2023;11(9):1473. <https://doi.org/10.3390/vaccines11091473>
- Hem SL, White JL. Structure and properties of aluminum-containing adjuvants. *Pharm Biotechnol.* 1995;6:249–76. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-1823-5_9
- Степанова ЕВ, Шарыгин ДЕ, Швалев ЮБ. Влияние условий осаждения на физико-химические характеристики геля

- гидроксида алюминия. *Известия Томского политехнического университета*. 2004;307(1):99–101. Stepanova EV, Sharygin DE, Shvalev YuB. Effect of precipitation conditions on the physicochemical characteristics of aluminum hydroxide gel. *News of Tomsk Polytechnic University*. 2004;307(1):99–101 (In Russ.). EDN: [HTLMKE](#)
30. Стась НФ. Зависимость свойств гидроксида алюминия от способа его получения, *Современные проблемы науки и образования*. 2012;(3):121. Stas NF. Dependence of aluminum hydroxide properties from the method of its synthesis. *Modern Problems of Science and Education*. 2012;(3):121 (In Russ.). EDN: [PAAEKF](#)
31. Кадничанский ЭГ, Бадаев СВ, Храмов ВГ. Адсорбент и способ его получения. Патент Российской Федерации № 2293744 С1; 2005. Kadnichanskij EG, Badaev SV, Hramov VG. Adsorbent and a method for preparation thereof. Patent of the Russian Federation No. 2293744 С1; 2005 (In Russ.). EDN: [FCCITT](#)
32. Быстрицкий ЛД, Долженко НН, Ставицкая НХ и др. Способ получения геля алюминия гидроксида для производства медицинских иммунобиологических препаратов. Патент Российской Федерации № 2171678 С1; 2000. Bystrickij LD, Dolzhenko NN, Stavitskaja NKh, et al. Method of preparing aluminium hydroxide gel for production of medicinal immunobiological preparations. Patent of the Russian Federation No. RU2171678 С1; 2000 (In Russ.). EDN: [GCTIED](#)
33. Chang M, Shi Y, Nail SL, et al. Degree of antigen adsorption in the vaccine or interstitial fluid and its effect on the antibody response in rabbits. *Vaccine*. 2001;19(20–22):2884–9. [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(00\)00559-4](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(00)00559-4)
34. Hansen B, Belfast M, Soung G, et al. Effect of the strength of adsorption of hepatitis B surface antigen to aluminum hydroxide adjuvant on the immune response. *Vaccine*. 2009;27(6):888–92. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.11.078>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: **Е.И. Комаровская** — концепция работы, написание текста рукописи, формулировка выводов; **К.А. Лыско** — идея исследования, формулировка выводов.

Благодарности. Коллектив авторов благодарит О.В. Проскуруину (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России) за выполнение экспериментальной части.

Использование генеративного искусственного интеллекта. Авторы заявляют, что не использовали генеративный ИИ при подготовке рукописи.

Author contributions. All authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. **E.I. Komarovskaya** conceptualised the study, drafted the manuscript, formulated the conclusions. **K.A. Lysko** conceptualized the research idea and formulated the conclusions.

Acknowledgements. The authors thank to O.V. Proskurina (Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products) for performing the experimental part.

Use of generative artificial intelligence. The authors declare that no generative AI was used during the preparation of this manuscript.

Об авторах / Authors

Комаровская Елена Игоревна / Elena I. Komarovskaya

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9035-6072>

Лыско Ксения Андреевна, канд. техн. наук / **Ksenia A. Lysko**, Cand. Sci. (Techn.)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-4276-4744>

Поступила 11.09.2025

После доработки 28.04.2026

Принята к публикации 19.06.2026

Received September 11, 2025

Revised April 28, 2026

Accepted June 19, 2026