

УДК 615.371

ИММУНОАДЬЮВАНТЫ, КЛАССИФИКАЦИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ

Д.В. Васильева^{1*}, М.С. Григорьева¹, Е.В. Ворфоломеева¹, А.В. Панов¹,
С.А. Кедик¹

Резюме. Данный обзор посвящен изучению иммуноадьювантов. Рассмотрены основные свойства адьювантов, их виды и причины их использования в вакцинах. Приведена классификация адьювантов.

Ключевые слова: адьюванты, классификация адьювантов, адьювантные соединения.

IMMUNOADJUVANTS, ITS CLASSIFICATION AND APPLICATION IN PHARMACEUTICAL INDUSTRY

D.V. Vasilyeva^{1*}, M.S. Grigoryeva¹, E.V. Vorfolomeeva¹, A.V. Panov¹, S.A. Kedik¹

Abstract. The present review is devoted to the investigation of immunoadjuvants. The main properties of adjuvants, their species and reasons of the use in vaccines are considered. Adjuvant classification is described.

Keywords: adjuvants; adjuvant classification; adjuvant combinations.

1 – ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (Институт тонких химических технологий), 119571, Россия, г. Москва, пр-т Вернадского, 86

1 – Moscow Technological University (MITHT), 86, Vernadsky prosp., Moscow, 119571, Russia

* адресат для переписки:

E-mail: VasilyevaDarya@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Вакцины, по мнению многих учёных, являются одной из наиболее успешных медицинских мер против инфекционных заболеваний [1]. Для эффективности вакцины решающее значение имеет включение иммунных усилителей – адьювантов, которые вызывают ранние врожденные иммунные ответы, чтобы помочь в генерации надежных и долговечных адаптивных иммунных реакций [2].

Адьюванты, широко используемые в настоящее время как для человека, так и для животных, по большей части были разработаны эмпирически, без четкого понимания клеточных и молекулярных механизмов их действия. Тем не менее последние данные показывают, что большинство, если не все адьюванты повышают Т- и В-клеточные ответы путем привлечения компонентов иммунной системы, а не путем прямого воздействия на сами лимфоциты [3–5].

В борьбе с инфекционными заболеваниями наряду с созданием эффективных вакцин, способных вызвать стойкий иммунитет, актуальным остается дальнейшее усовершенствование существующих и разработка новых веществ, способных усиливать эффект иммунизации. Необходимость применять адьюванты, которые

оказывают иммуностимулирующее действие, обусловлено слабой иммуногенностью некоторых препаратов (например, противомаларийная, пневмококковая и другие вакцины) [6].

ПОНЯТИЕ АДЬЮВАНТОВ

Адьюванты (от лат. *adjuvare* – помогать, усиливать) – это вещества, повышающие иммунный потенциал вакцин. Они являются вспомогательными компонентами различного происхождения и различной химической природы, оказывающими неспецифическое стимулирующее действие на иммунный ответ при совместном их применении со специфическими антигенами [6].

Адьюванты используют для повышения иммуногенности высокоочищенных бактериальных и вирусных антигенов, анатоксинов, рекомбинантных и синтетических антигенов. Включение адьювантов в состав вакцин обеспечивает более быстрое формирование выраженного и длительного специфического иммунитета. Целесообразность использования адьювантов в вакцинах заключается в повышении иммуногенности вакцин, изменении характера иммунного ответа, снижении количества антигена, необходимого для успешной иммунизации, уменьшении кратности введения вакцины и повышении интенсивности иммунного ответа у лиц со сниженной им-

мунологической активностью, в том числе у пожилых лиц [7].

В идеальном случае адъюванты должны быть стабильными, иметь длительный срок хранения, быть биodeградируемыми, безопасными и усиливать соответствующий иммунный ответ (клеточный или гуморальный иммунитет в зависимости от требований защиты организма) [8].

ВИДЫ АДЪЮВАНТОВ

В настоящее время известно множество веществ органической и неорганической природы, которые способны оказывать адъювантное действие. В качестве адъювантов используют минеральные соединения (гели гидроксида и фосфата алюминия); полимерные вещества; сложные химические смеси (липополисахариды, белково-липополисахаридные комплексы, мурамилдипептид и его производные); бактерии и компоненты бактерий (вытяжки вакцины БЦЖ); липиды и эмульгаторы (ланолин, арлацел); вещества, вызывающие воспалительную реакцию (сапонин, скипидар).

Как видно, адъюванты имеют различный химический состав и происхождение, сходство их состоит в том, что все они способны усиливать иммуногенность антигена, изменять степень гуморального ответа на иммуноген, являясь при этом чужеродными для организма веществами [6].

ПРИЧИНЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АДЪЮВАНТОВ

Адъюванты традиционно используются для повышения интенсивности адаптивного ответа на вакцины, основанной на титре антител или способности предотвращать инфекцию, вторая роль адъювантов – это направление адаптационной реакции для получения наиболее эффективной формы иммунитета для каждого конкретного возбудителя.

Адъюванты в настоящее время используются в клинике для:

- 1) увеличения отклика на вакцину в общей популяции с помощью увеличения среднего титра антител и/или доли субъектов, которые становятся иммунизированными;
- 2) увеличения сероконверсии в популяциях с уменьшенной ответной реакцией из-за возраста (как детей, так и пожилых людей), болезней или терапевтических вмешательств [9, 10];
- 3) содействия использованию небольших доз антигена [11–13], потому что способность адъюванта разрешить сопоставимые ответы с существенно меньшими количествами антигена может быть важна в условиях, в которых широкомасштабная

вакцинация является срочной и ограниченной по производственной мощности, например в случае появления пандемического штамма вируса гриппа;

- 4) иммунизации с меньшим количеством доз вакцины: необходимость в многократных инъекциях для многих вакцин вызывает в большинстве стран мира значительные логистические проблемы – адъюванты могут уменьшить число доз, необходимых для достижения защиты [12, 13].

Вторая причина для включения адъюванта в вакцину – достижение качественного изменения иммунного ответа. Для вакцин, находящихся в разработке в настоящее время, адъюванты всё чаще используются для поддержания тех видов иммунитета, которые неэффективно вызваны неадъювантными антигенами. Например, в доклинических и клинических исследованиях адъюванты были использованы, чтобы:

- 1) обеспечить функционально подходящие типы иммунного ответа (например, клетки Т-хелперы-1 (Th1) по сравнению с клетками Th2, Т-клетки CD8⁺ по сравнению с CD4⁺, специфические изотипы антител);
- 2) увеличить выработку памяти, особенно Т-клеточной памяти [14–16];
- 3) увеличить скорость начальной реакции, которая может иметь решающее значение во вспышках пандемической инфекции [17–19];
- 4) изменять широту, специфичность или сродство иммунного ответа [19, 20].

КЛАССИФИКАЦИЯ АДЪЮВАНТОВ

Адъюванты могут быть классифицированы по происхождению, механизму действия и физико-химическим свойствам.

Минеральные соли

Соли алюминия, главным образом гидроксид алюминия $Al(OH)_3$ или фосфат алюминия $AlPO_4$, наиболее широко применяются в качестве адъювантов для человека [21]. Механизм, по которому действуют соли алюминия, остается неизвестным, хотя существует предположение, что они работают, образуя депо антигена на месте прививки [22]. Другие возможные механизмы действия могут включать активацию комплемента или эозинофилов или активацию макрофагов [23].

Что касается алюминиевых квасцов, то они являются относительно слабыми адъювантами, особенно для вызывания клеточного иммунного ответа. Когда квасцы вводят подкожно или внутримышечно, а не внутримышечно, появляются гранулемы. Другие побочные эффекты квасцов – увеличение уровня имму-

ноглобулина Е (IgE), аллергенность и потенциальная нейротоксичность. Обычно алюминий выводится почками, хотя при определенных условиях, таких как низкое функционирование почек, алюминий накапливается в организме и может стать токсичным. Высокие уровни алюминия в организме влияют преимущественно на мозг и костные ткани, вызывая фатальный неврологический синдром и диализную деменцию. Интоксикация алюминием также потенциально связана с боковым амиотрофическим склерозом и болезнью Альцгеймера. Соли других металлов, таких как кальций, железо и цирконий, также используются для адсорбции антигенов. В частности, фосфат кальция был использован в вакцине от коклюша [24, 25].

Поверхностно-активные соединения

Квил-А (Quil A®) – это сапонин, полученный из водного экстракта коры квиллайи мыльной (*Quillaja saponaria*). Фракции, выделенные из этого экстракта с помощью обращенно-фазовой хроматографии, такие как QS-21, имеют способность индуцировать сильные клеточные ответы против ВИЧ-1 и других патогенов производных антигенов [26, 27].

Квил-А (Quil A®) представляет собой натуральный продукт, который состоит из более чем 23 различных сапонинов и является слишком токсичным для человека. В дополнение к тяжелым местным реакциям и гранулемам токсичность вызывает тяжелый гемолиз [28–32]. Производный сапонин QS-21 менее токсичен, чем Quil A®, но имеет ряд недостатков, что делает его непригодным для применения в составе вакцин. Его употребление возможно лишь в случаях приемлемости высокой токсичности (вакцины от рака) или использования в низких дозах [33].

Адъюванты, производные микроорганизмов

Учитывая сильный иммуностимулирующий потенциал бактериальных или грибковых веществ, можно сделать заключение, что они являются продуктивным источником потенциальных адъювантов. Пептидогликан клеточной стенки бактерии или липополисахариды (ЛПС) усиливают иммунную реакцию, в то время как сами по себе не являются высокоиммуногенными. Эта адъювантная активность опосредуется через активацию Толл-подобных рецепторов (TLRs), которые обеспечивают сигналы опасности, активирующие системы иммунной защиты [34].

Различные виды бактерий используются в качестве источников адъювантов: *Mycobacterium* spp., *Corynebacterium parvum*, *C. granulorum*, *Bordetella pertussis* и *Neisseria meningitidis*. В целом убитые микроорганизмы слишком токсичны для использования в качестве адъювантов для человека [35].

Однако, по-видимому, основная адъювантная активность этих бактерий опосредуется N-ацетилмурамил-L-аланил-D-изоглутамином, также называемым мурамилдипептидом (MDP). В физиологическом растворе MDP усиливает основной гуморальный иммунитет, а будучи включенным в липосомы или в смеси с глицерином, вызывает сильный клеточный иммунитет. Соединения с адъювантной активностью, полученные из MDP, включают треонил-MDP [36].

Другой важной группой соединений, полученных из клеточной стенки грамотрицательных бактерий, являются липополисахариды (ЛПС). Основным структурным элементом ЛПС, ответственным за их адъювантный эффект, является липид А. В условиях низкой кислотности липид А можно гидролизовать с получением монофосфорилированного липида А (MPL), соединения, которое совмещает адъювантную активность липида А с пониженной токсичностью [37].

Эмульсии

Этот класс включает эмульсии типа «масло в воде» или «вода в масле», такие как неполный адъювант Фрейнда (FIA), Монтанид (Montanide®), адъювант-65 [38–40] или Липовант (Lipovant®) [41]. Механизм действия адъювантной эмульсии включает в себя формирование депо в месте инъекции, что обеспечивает медленное высвобождение антигена и стимуляцию клеток плазмы, производящих антитела [42].

В общем, эти адъюванты слишком токсичны для повседневного использования в качестве человеческой профилактической вакцины, хотя они могут быть пригодны для использования в таких случаях, как рак, где сохраняется большая терпимость к побочным эффектам. Частые побочные эффекты эмульсий: воспалительные реакции, гранулемы и язвы в месте введения. Например, Montanide® – совокупность масляных адъювантов, которые были использованы в пробных вакцинах против ВИЧ, малярии и рака молочной железы [43].

Системы доставки крупнодисперсных антигенов

Из наиболее изученных адъювантов в категорию «системы доставки крупнодисперсных антигенов» могут быть включены липосомы, полимерные микросферы, наночастицы, вирусоподобные частицы (VLPs), как наиболее важные из систем доставки антигенов. Эти адъюванты широко используются в качестве носителей субъединиц белка и ДНК-вакцин. Существует обширное понимание их биологических взаимодействий и механизмов действия, связанное с их размерами и химической природой [44].

Липосомы

Липосомы – синтетические сферические наночастицы, состоящие из липидного бислоя, которые могут инкапсулировать антигены и действовать как в качестве механизма доставки вакцины, так и в качестве адъюванта [45].

Активность липосом зависит от количества липидных слоев, электрического заряда, состава и способа их создания. Недавние результаты показали, что соединенные с поверхностью липосомальные антигены могут быть применимы для разработки противоопухолевых вакцин для доставки опухолевых антигенов до антигенпрезентирующих клеток (APC) и индукции противоопухолевой реакции [46].

Хотя липосомы являются одной из наиболее изученных систем доставки антигенов, они по-прежнему являются источником новых результатов по активизации стратегии иммунной защиты. Синергетический эффект липосом совместно с ДНК и белком превышает известные адъювантные эффекты плазмидной ДНК и липосомы. Этот новый подход к вакцинации был назван «ко-доставка» («co-delivery»). Тем не менее стабильность, производство и обеспечение качества являются основными факторами, препятствующими использованию липосом в качестве адъювантов для человека [47, 48].

Полимерные микросферы

Среди гранулированных и полимерных систем широко изучены поли-(D,L-лактид-ко-гликолид)-микросферы. Эти биологически совместимые и биодеградируемые микросферы размером от 1 до 1000 нанометров способны включать различные антигены. Одним из их преимуществ является способность манипулировать кинетикой деградации за счет изменения относительной концентрации их компонентов, тем самым управляя временем выпуска антигена [49, 50].

Приготовление катионных и анионных микрочастиц полилактид-ко-гликолида (PLG), которые были использованы для адсорбции различных веществ, в том числе плазмидной ДНК, рекомбинантных белков и иммуностимулирующих олигонуклеотидов, приводит к индукции существенно улучшенных иммунных реакций по сравнению с квасцами. Адсорбция на поверхности микросферы позволяет использовать альтернативный и оригинальный способ доставки антигенов в вакцинных препаратах [51].

Наночастицы

Твердые инертные наночастицы с поверхностно-адсорбированным антигеном ранее использовались для стимулирования CD8⁺-Т-клеточных ответов с оптимальным диаметром 1 мкм [52]. В последнее время использование твердых инертных частиц нанометро-

вого размера (0,04–0,05 мкм) является очень перспективной стратегией для достижения эффективной доставки антигена к антигенпрезентирующим клеткам (APC), создавая мощный и комбинированный гуморальный и CD8⁺-Т-клеточный иммунитет [53].

Наночастицы в отличие от квасцов индуцируют существенный клеточный ответ наряду с умеренным гуморальным ответом в ходе масштабных испытаний на животных. Таким образом, данные адъюванты потенциально полезны для внутриклеточных патогенов в организме человека и животных в лечебных и профилактических целях [54].

Вирусоподобные частицы (VLPs)

Вирусоподобные частицы – это инертные, пустые капсиды вирусов, которые не содержат ДНК/РНК самого вируса. Однако они сохраняют структуру вируса и могут быть сконструированы с прикрепленными антигенами. Частицы аналогичного размера и формы, что и вирусы, и полученные генно-инженерным способом, с включением антигенов из вирусных или невирусных источников, относятся также к VLPs. Антигены вирусоподобных частиц (VLPs) эффективно поглощаются дендритными клетками (DC) и вызывают сильные иммунные ответы после парентеральной иммунизации, иммунизации через кожу, а также после иммунизации слизистых оболочек [55–57].

Цитокины

Как правило, цитокины включают в современную классификацию адъювантов. Например, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) повышает первичный иммунный ответ путем активации антигенпрезентирующих клеток (APC) [58].

Тем не менее практическое применение GM-CSF в качестве адъюванта ограничено требованием по количеству доз, токсичности и иммуногенности гетерологичных цитокинов. Цитокины могут иметь особый потенциал для ДНК-вакцин, где цитокин может быть совместно экспрессирован с антигеном с помощью одного вектора. С другой стороны, непосредственное применение интерлейкина-12 (IL-12) и других цитокинов в виде растворимых белков доказало свою эффективность в качестве мукозного адъюванта [59, 60].

Полисахариды

Инулин – углевод, получаемый из корней растений семейства Compositae, – в виде микрочастиц является мощным гуморальным и клеточным иммунным адъювантом. Микрочастица инулина (MPI) является мощным активатором альтернативного пути комплемента и тем самым активирует врожденную иммунную систему [61].

MPI особенно эффективна в повышении клеточного иммунного ответа без токсичности, которая обычно присуща другим адъювантам, таким как полный адъювант Фрейнда (FCA), Montanide или QS-21. Микрочастицу инулина (MPI) можно сочетать с другими компонентами для получения ряда адъювантов с различными степенями активности Th1 и Th2. Например, алгаммулин представляет собой сочетание MPI и гидроксида алюминия. Алгаммулин проявляет более высокую активность Th2 и Th1, чем просто MPI, причем общий эффект эквивалентен эффекту квасцов, несмотря на более низкое общее содержание солей алюминия [62, 63].

Адъюванты на основе MPI успешно тестируются на многих животных моделях, включая дифтерию, анатоксин столбняка, респираторно-синцитиальный вирус, белок E7 ВПЧ, гликопротеин D вируса герпеса 2-го типа, гемагглютинин гриппа, гемофильную инфекцию и малярийный плазмодий. Микрочастица инулина (MPI) преимущественно индуцирует иммунные ответы как Th1-, так и Th2-типа, не вызывая повышения иммуноглобулина E (IgE), и не связана с какой-либо значительной локальной или системной токсичностью. Инулин метаболизируется в простые сахара – фруктозу и глюкозу и, следовательно, безопасен [64].

Адъювантные препараты

Новые адъювантные препараты представляют собой смесь двух или более адъювантов с различными механизмами действия. Целью этого метода является усиление в дальнейшем и/или модулирование иммунного ответа на данный антиген и в некоторых случаях улучшение доставки и модуляции. Эффективный адъювантный препарат, содержащий монофосфориллипид А (MPL) и квасцы, недавно был включен в утвержденный состав вакцины Fendrix®, используемой для профилактики иммунизации против гепатита В у пациентов с заболеваниями почек, в том числе пациентов на гемодиализе. Эта вакцина развивает более быстрый, интенсивный и продолжительный иммунный ответ по сравнению с контрольной вакциной в группах высокого риска, демонстрируя безопасность и клинически приемлемые местные реакции, как и другие лицензированные вакцины против гепатита В [65].

Адъювантный препарат AS04 был протестирован также в рамках развития перспективной вакцины против ВПЧ [66, 67].

Синтетические иммуoadъюванты

Перспективным направлением в разработке новых адъювантов является получение высокомолекулярных полимеров, обладающих иммуномодулирующей активностью, которые используются в качестве адъювантов, увеличивающих эффективность приме-

нения консервативных средств профилактики заболеваний [68].

Для использования в качестве синтетических иммуoadъювантов и иммуномодуляторов большой интерес представляют сополимеры N-оксидов (например, полиоксидоний) [69] и сополимеры на основе N-винилпирролидона с различными производными пиридина (например, сополимер N-винилпирролидона с 2-метил-5-винилпиридином) [70].

Синтетический иммуoadъювант — физиологически активное высокомолекулярное соединение, обладающее выраженной иммуномодулирующей активностью. Иммуномодуляторы – это лекарственные средства, обладающие иммуностропной активностью, которые в терапевтических дозах восстанавливают функции иммунной системы [71].

Полиоксидоний

Полиоксидоний® – препарат класса синтетических полиэлектролитов, который представляет собой N-оксидированное производное полиэтиленпиперозина с высокой молекулярной массой [72] и используется для лечения и профилактики заболеваний, связанных с нарушениями иммунной системы [73].

На рисунке 1 представлена формула полиоксидония.

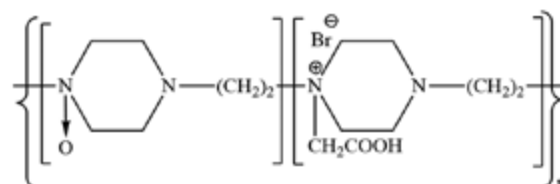


Рисунок 1. Полиоксидоний – производное N-окси 1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксиил)-1,4-этиленпиперазиния бромид

Полиоксидоний® был разработан в ГНЦ Институт иммунологии Министерства здравоохранения Российской Федерации [74] и включен в качестве адъюванта в состав субъединичной гриппозной вакцины (Гриппол®) [68]. Включение полиоксидония в состав вакцины Гриппол® позволило снизить количество антигена (по 5 мкг гемагглютинаина серотипов А/Н1N1 и А/Н3N2 и 11 мкг серотипа В) [75]. Однако имеются публикации, указывающие на недостаточную иммуногенность данной вакцины, главным образом для лиц пожилого возраста [76, 77].

По классификации токсичности Полиоксидоний® относится к 5 классу, то есть к практически нетоксичным соединениям. Высокую степень безопасности полиоксидония подтверждают и результаты доклини-

ческого изучения. Полиоксидоний® в дозе, в 50 раз превышающей терапевтическую, не проявляет пирогенных, раздражающих, токсических, аллергенных, мутагенных, эмбриотоксических, тератогенных и канцерогенных свойств [78].

Сополимер N-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина

Сополимеры на основе N-винилпирролидона с различными производными пиридина находят широкое применение в медицине и фармации [79–81] вследствие проявления ими выраженной физиологической активности [82]. К числу перспективных относится сополимер N-винилпирролидона с 2-метил-5-винилпиридином, обладающий иммуномодулирующими свойствами [83].

На рисунке 2 представлена его химическая формула.

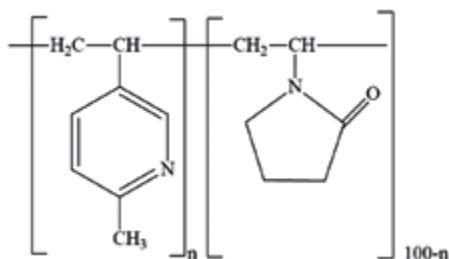


Рисунок 2. Сополимер 2-метил-5-винилпиридина и N-винилпирролидона:

n – доля (мольный процент) звеньев мономера 2-метил-5-винилпиридина в сополимере; $100-n$ – доля (мольный процент) звеньев мономера N-винилпирролидона в сополимере

Сополимер 2-метил-5-винилпиридина и N-винилпирролидона – это водорастворимый полимер, который со средневязкостной молекулярной массой $M_n=30000\div55000$ дальтон проявляет высокую антигенную активность и может использоваться как адъювант в вакцинах [84, 85].

Сополимер N-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина был синтезирован по методике радикальной сополимеризации, разработанной профессором С.А. Кедиком и его сотрудниками [86], и включен в состав инактивированной вакцины для профилактики гриппа Совигрипп® в качестве иммуoadъюванта.

Группой ученых под руководством профессора С.А. Кедика были осуществлены широкие доклинические исследования сополимера N-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина. На различных биообъектах было доказано, что данный сополимер обладает низкой токсичностью, отсутствием тератогенного и канцерогенного действия, является эффективным им-

муномодулятором, проявляющим собственные антибактериальные и противовирусные свойства [87].

Перспективным оказалось введение данного полимера в вакцины для повышения их эффективности, возможного снижения дозы антигена и реактогенности вакцины (т.е. снижение каких-либо побочных эффектов при введении вакцины в организм). Было определено, что препарат в дозе 5000 мг/кг не вызывал гибели мышей F1(CBAxС57B1). При подкожном введении мышам препарата в дозе 500 мг/кг отсутствовали признаки раздражающего действия и выпадение волоса-ного покрова. В опыте по изучению миграционной активности колонии образующихся клеток селезенки с отрицательным контролем (физиологический раствор) и положительным контролем (продигиозан) было подтверждено, что сополимер 2-метил-5-винилпиридина и N-винилпирролидона обладает выраженным иммуномодулирующим действием [87].

В опытах на грызунах, собаках, обезьянах, овцах и свиньях были изучены фармакологическая активность, безвредность и противолучевая эффективность сополимера 2-метил-5-винилпиридина и N-винилпирролидона: в дозах до 100 мг/кг он не оказывает эмбриотоксического действия и не нарушает репродуктивную функцию крыс и кроликов. Кроме того, сополимер 2-метил-5-винилпиридина и N-винилпирролидона не оказывает влияния на функцию центральной нервной системы, имеет слабое сосудорасширяющее действие и несколько ослабляет сосудосуживающий эффект α -адреномиметиков [88]. Препарат выводится главным образом через почки. Было показано, что данный препарат обладает широким спектром биологической активности: противоопухолевым, антибактериальным, противовирусным действием, а также тормозит аутоиммунные процессы и стимулирует кроветворение [88–90].

На основании этих данных можно с большой долей уверенности говорить о его высоком уровне безопасности для использования у человека. Сополимер 2-метил-5-винилпиридина и N-винилпирролидона является перспективным в качестве иммуoadъюванта в составе различных профилактических и терапевтических вакцин и препаратов как против соматических, так и против инфекционных заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время повышения эффективности вакцин в основном добиваются благодаря использованию неспецифических стимуляторов. Актуальным остается улучшение существующих и создание новых профилактических препаратов. Это значит, несмотря на существующие достижения, разработки перспективных адъювантов продолжаются.

ЛИТЕРАТУРА

1. M.R. Hilleman. Vaccines in historic evolution and perspective: a narrative of vaccine discoveries // *Vaccine*. 2000. V. 18. № 15. P. 1436–1447.
2. D.T. O'Hagan. Recent developments in vaccine delivery systems // *New Generation Vaccines*, 2nd / Ed. by M.M. Levine, J.B. Kaper, R. Rappuoli, M. Liu, M.F. Good. – New York: Marcel Dekker, 2004. P. 259–270.
3. S. McCartney, W. Vermi, S. Gilfillan, M. Cella, T.L. Murphy, R.D. Schreiber, K.M. Murphy, M. Colonna. Distinct and complementary functions of MDA5 and TLR3 in poly (I: C)-mediated activation of mouse NK cells // *J. Exp. Med.* 2009. V. 206. № 13. P. 2967–2976.
4. A.S. McKee, M.W. Munks, P. Marrack. How do adjuvants work? Important considerations for new generation adjuvants // *Immunity*. 2007. V. 27. № 5. P. 687–690.
5. D.T. O'Hagan, E. De Gregorio. The path to a successful vaccine adjuvant – 'The long and winding road' // *Drug Discovery Today*. 2009. V. 14. P. 541–551.
6. Е.Ю. Исаенко, Е.М. Бабич, И.В. Елисева, Л.А. Ждамарова, В.И. Белозерский, С.А. Колпак. Адъюванты в современной вакцинологии // *Annals of Mechnikov Institute*. 2013. № 4. С. 5–21.
7. Ж.И. Авдеева, Н.А. Алпатова, В.П. Бондарев, Р.А. Волкова, Н.И. Лонская, Е.В. Лебединская, Н.В. Медуницын, А.Н. Миронов, Н.А. Озерецковский, А.А. Солдатов, В.А. Шевцов. Вакцины с адъювантами. Доклинические исследования // *Биопрепараты*. 2015. № 1(53). С. 15–20.
8. R. Edelman. Vaccine adjuvants // *Rev. Infect. Dis.* 1980. V. 2. P. 370–383.
9. J. Beran. Safety and immunogenicity of a new hepatitis B vaccine for the protection of patients with renal insufficiency including pre-haemodialysis and haemodialysis patients // *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2008. V. 8. № 2. P. 235–247.
10. A. Podda. The adjuvanted influenza vaccines with novel adjuvants: Experience with the MF59-adjuvanted vaccine // *Vaccine*. 2001. V. 19. P. 2673–2680.
11. A. Banzhoff, R. Gasparini, F. Laghi-Pasini, T. Staniscia, P. Durando, E. Montomoli, P. Capechi, P. di Giovanni, L. Sticchi, C. Gentile, A. Hilbert, V. Brauer, S. Tilman, A. Podda. MF59-adjuvanted H5N1 vaccine induces immunologic memory and heterotypic antibody responses in non-elderly and elderly adults // *PLoS ONE*. 2009. V. 4. № 2. P. e4384.
12. J. Boyle, D. Eastman, C. Millar, S. Camuglia, J. Cox, M. Pearce, J. Good, D. Drane. The utility of ISCOMATRIX adjuvant for dose reduction of antigen for vaccines requiring antibody responses // *Vaccine*. 2007. V. 25. № 14. P. 2541–2544.
13. T.F. Schwarz, T. Horacek, M. Knuf, H.G. Damman, F. Roman, M. Drame, P. Gillard, W. Jilg. Single dose vaccination with AS03-adjuvanted H5N1 vaccines in a randomized trial induces strong and broad immune responsiveness to booster vaccination in adults // *Vaccine*. 2009. V. 27. № 45. P. 6284–6290.
14. G. Galli, D. Medini, E. Borgogni, L. Zedda, M. Bardelli, C. Malzone, S. Nuti, S. Tavarini, C. Sammiceli, A.K. Hilbert, V. Brauer, A. Banzhoff, R. Rappuoli, G. Del Giudice, F. Castellino. Adjuvanted H5N1 vaccine induces early CD4⁺ T cell response that predicts long-term persistence of protective antibody levels // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009. V. 106. P. 3877–3882.
15. I. Leroux-Roels, F. Roman, S. Forgas, C. Maes, F. De Boever, M. Drame, P. Gillard, R. van der Most, M. Van Mechelen, E. Hanon, G. Leroux-Roels. Priming with AS03 A-adjuvanted H5N1 influenza vaccine improves the kinetics, magnitude and durability of the immune response after a heterologous booster vaccination: An open non-randomised extension of a doubleblind randomised primary study // *Vaccine*. 2010. V. 28. № 3. P. 849–857.
16. P. Vandepapeliere, Y. Horsmans, P. Moris, M. Van Mechelen, M. Janssens, M. Koutsoukos, P. Van Belle, F. Clement, E. Hanon, M. Wettendorff, N. Garcon, G. Leroux-Roels. Vaccine adjuvant systems containing monophosphoryl lipid A and QS21 induce strong and persistent humoral and T cell responses against hepatitis B surface antigen in healthy adult volunteers // *Vaccine*. 2008. V. 26. № 10. P. 1375–1386.
17. G. Galli, K. Hancock, K. Hoshler, J. Devos, M. Praus, M. Bardelli, C. Malzone, F. Castellino, C. Gentile, T. McNally, G. Del Giudice, A. Banzhoff, V. Brauer, E. Montomoli, M. Zamboni, J. Katz, K. Nicholson, I. Stephenson. Fast rise of broadly cross-reactive antibodies after boosting long-lived human memory B cells primed by an MF59 adjuvanted prepandemic vaccine // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009. V. 106. P. 7962–7967.
18. J.W. Huleatt, A.R. Jacobs, J. Tang, P. Desai, E.B. Kopp, Y. Huang, L. Song, V. Naikaar, T.J. Powell. Vaccination with recombinant fusion proteins incorporating Toll-like receptor ligands induces rapid cellular and humoral immunity // *Vaccine*. 2007. V. 25. № 4. P. 763–775.
19. S. Khurana, W. Chearwae, F. Castellino, J. Manischewitz, L.R. King, A. Honorkiewicz, M.T. Rock, K.M. Edwards, G. Del Giudice, R. Rappuoli, H. Golding. Vaccines with MF59 adjuvant expand the antibody repertoire to target protective sites of pandemic avian H5N1 influenza virus // *Science Translational Medicine*. 2010. V. 2. № 15. pp. 15ra5.
20. L. Malherbe, L. Mark, N. Fazilleau, L.J. Mc Heyzer-Williams, M.G. Mc Heyzer-Williams. Vaccine adjuvants alter TCR-based selection thresholds // *Immunity*. 2008. V. 28. P. 698–709.
21. A.C. Allison, N.E. Byars. Immunological adjuvants: desirable properties and side-effects // *Mol. Immunol.* 1991. № 28. P. 279–284.
22. N.N. Blagowechensky. Durée du séjour de l'antigène dans l'organisme et immunité // *Rev Immunol Paris*. 1938. № 4. P. 161.
23. R.S. Walls. Eosinophil response to alum adjuvants: involvement of T cells in non-antigen-dependent mechanisms // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1977. V. 156(3). P. 431–435.
24. R.K. Gupta. Aluminum compounds as vaccine adjuvants // *Advanced Drug Delivery Reviews*. 1998. V. 32. № 3. P. 155–172.
25. J.C. Aguilar, E.G. Rodríguez. Review. Vaccine adjuvants revisited. *Vaccine*. V. 25. № 19. 2007. P. 3752–3762.
26. C.R. Kensil. Saponins as vaccine adjuvants // *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*. 1996. № 13. P. 1–55.
27. H. Takahashi, T. Takeshita, B. Morein, S. Putney, R.N. Germain, J.A. Berzofsky. Induction of CD8⁺ cytotoxic T cells by immunization with purified HIV-1 envelope protein in ISCOMs // *Nature*. 1990. V. 344. P. 873–875.
28. H.S. Warren, L.A. Chedid. Future prospects for vaccine adjuvants // *CRC Crit Rev Immunol*. 1986. V. 4. P. 369–388.
29. K. Dalsgaard. Adjuvants // *Vet. Immunol. Immunopathol*. 1987. V. 17. P. 145–153.
30. Bomford RHR. The differential adjuvant activity of Al(OH)₃ and saponin // *Immunopharmacology of infectious diseases: vaccine adjuvants and modulators of non-specific resistance* / Ed. by J. Madje. – New York: Alan R. Liss, 1987. P. 65–70.

31. B. Ronnberg, M. Fekadu, B. Morein. Adjuvant activity of nontoxic *Quillaja saponaria* Molina components for use in iscom-matrix // *Vaccine*. 1995. V. 13. P. 1375–1382.
32. C.R. Kensil, U. Patel, M. Lennick, D. Marciani. Separation and characterization of saponins with adjuvant activity from *Quillaja saponaria* Molina cortex // *Journal of Immunology*. 1991. V. 146. P. 431–437.
33. C.R. Kensil, J.-Y. Wu, S. Soltysik. Structural and immunological characterization of the vaccine adjuvant QS-21. // *Vaccine design: the subunit and adjuvant approach* / Ed. by M.F. Powell, M.J. Newman. – New York: Plenum Press, 1995. P. 525–541.
34. F.M. Audibert, L.D. Lise. Adjuvants: current status, clinical perspectives and future prospects // *Immunol. Today*. 1993. V. 14. P. 281–284.
35. J.M. Brewer, M. Conacher, A. Satoskar, H. Bluethmann, J. Alexander. In interleukin-4-deficient mice, alum not only generates T helper 1 responses equivalent to Freund's complete adjuvant, but continues to induce T helper 2 cytokine production // *European journal of immunology*. 1996. V. 26(9). P. 2062–2066.
36. S. Kotani, Y. Watanabe, T. Shimoto, T. Narita, K. Kato, D.E.S. Stewart-Tull et al. Immunoadjuvant activities of cells walls, their water soluble fractions and peptidoglycan subunits, prepared from various gram-positive bacteria, and of synthetic *N*-acetylmuramyl peptides // *Z Immunitatsforsch*. 1975. 149S. P. 302–305.
37. M.A. Tomai, A.G. Johnson. T cell and interferon-gamma involvement in the adjuvant action of a detoxified endotoxin // *J. Biol. Resp. Modifiers*. 1989. V. 8. P. 625–630.
38. M.R. Hilleman, A.F. Woodhour, A. Friedman, A.H. Phelps. Studies for safety of adjuvant 65 // *Ann. Allergy*. 1972. V. 30. P. 477–480.
39. J.W. Smith, W.B. Fletcher, M. Peters, M. Westwood, F.G. Perkins. Response to influenza vaccine in adjuvant 65-4 // *J. Hyg. (Camb)*. 1975. V. 74. P. 251–259.
40. R.E. Weibel, A. McLean, A.F. Woodhour, A. Friedman, M.R. Hilleman. Ten-year follow-up study for safety of Adjuvant 65 influenza vaccine in man // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med*. 1973. V. 143. P. 1053–1056.
41. N.E. Byars, A.C. Allison. Immunologic adjuvants: general properties, advantages, and limitations // *Laboratory Methods in Immunology* / Ed. by H. Zola. – Boca Raton: CRC Press, 1990. P. 39–51.
42. J. Freund. The mode of action immunological adjuvants // *Adv. Tuberc. Res*. 1956. V. 7. P. 50–55.
43. G.L. Jones. Peptide vaccine derived from a malarial surface antigen: effect of dose and adjuvant on immunogenicity // *Immunol. Lett*. 1990. V. 24. P. 253–260.
44. V.W. Bramwell, Y. Perrie. Particulate delivery systems for vaccines // *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst*. 2005. V. 22. P. 151–214.
45. A.C. Allison, G. Gregoriadis. Liposomes as immunological adjuvants // *Nature*. 1974. V. 252. No. 5480. Article 252.
46. J. De Souza Reboucas, I. Esparza, M. Ferrer, M.L. Sanz, J.M. Irache, C. Gamazo. Review Article. Nanoparticulate Adjuvants and Delivery Systems for Allergen Immunotherapy // *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2011. V. 2012. P. 1–13.
47. M. Taneichi, H. Ishida, K. Kajino, K. Ogasawara, Y. Tanaka, M. Kasai et al. Antigen chemically coupled to the surface of liposomes are crosspresented to CD8+ T cells and induce potent antitumor immunity // *J. Immunol*. 2006. V. 177. P. 2324–2330.
48. A. des Rieux, V. Fievez, M. Garinot, Y.J. Schneider, V. Preat. Nanoparticles as potential oral delivery systems of proteins and vaccines: a mechanistic approach // *Journal of Controlled Release*. 2006. V. 116. № 1. P. 1–27.
49. J.H. Eldrige, J.K. Staas, J.A. Meulbroek, T.R. Tice, R.M. Gilley. Biodegradable microspheres as a vaccine delivery system // *Mol. Immunol*. 1991. V. 28. P. 287–290.
50. J.H. Eldrige, J.K. Staas, J.A. Meulbroek, T.R. Tice, R.M. Gilley. Biodegradable and biocompatible poly (dl-lactide-co-glycolide) microspheres as an adjuvant for Staphylococcal enterotoxin B toxoid which enhances the level of toxin-neutralizing antibodies // *Infect. Immun*. 1991. V. 59. P. 2978–2983.
51. M. Singh, J. Kazzaz, M. Ugozzoli, P. Malyala, J. Chesko, D.T. O'Hagan. Polylactide-co-glycolide microparticles with surface adsorbed antigens as vaccine delivery systems // *Curr. Drug. Deliv*. 2006. V. 3. P. 115–120.
52. L.D. Falo Jr., M. Kovacsovics-Bankowski, K. Thompson, K.L. Rock. Targeting antigen into the phagocytic pathway in vivo induces protective tumour immunity // *Nat. Med*. 1995. V. 1. P. 649–653.
53. T. Fifis, A. Gamvrellis, B. Crimeen-Irwin, G.A. Pietersz, J. Li, P.L. Mottram et al. Size-dependent immunogenicity: therapeutic and protective properties of nano-vaccines against tumors // *J. Immunol*. 2004. V. 173. P. 3148–3154.
54. J.P. Scheerlinck, S. Gloster, A. Gamvrellis, P.L. Mottram, M. Plebanski. Systemic immune responses in sheep, induced by a novel nano-bead adjuvant // *Vaccine*. 2006. V. 24. P. 1124–1131.
55. A.F. Antonis, C.J. Bruschke, P. Rueda, L. Maranga, J.I. Casal, C. Vela et al. A novel recombinant virus-like particle vaccine for prevention of porcine parvovirus-induced reproductive failure // *Vaccine*. 2006. V. 24. P. 5481–5490.
56. S.L. Young, M. Wilson, S. Wilson, K.W. Beagley, V. Ward, M.A. Baird. Transcutaneous vaccination with virus-like particles // *Vaccine*. 2006. V. 24. P. 5406–5412.
57. K. Dell, R. Koesters, M. Linnebacher, C. Klein, L. Gissmann. Intranasal immunization with human papillomavirus type 16 capsomeres in the presence of non-toxic cholera toxin-based adjuvants elicits increased vaginal immunoglobulin levels // *Vaccine*. 2006. V. 24. P. 2238–2247.
58. C. Heufler, F. Koch, G. Schuler. Granulocyte/macrophage colonystimulating factor and interleukin 1 mediate the maturation of murine epidermal Langerhans cells into potent immunostimulatory dendritic cells // *J. Exp. Med*. 1988. V. 167. P. 700–705.
59. J.M. Lynch, D.E. Briles, D.W. Metzger. Increased protection against pneumococcal disease by mucosal administration of conjugate vaccine plus interleukin-12 // *Infect. Immun*. 2003. V. 71. P. 4780–4788.
60. C.P. Bradney, G.D. Sempowski, H.X. Liao, B.F. Haynes, H.F. Staats. Cytokines as adjuvants for the induction of anti-human immunodeficiency virus peptide immunoglobulin G (IgG) and IgA antibodies in serum and mucosal secretions after nasal immunization // *J. Virol*. 2002. V. 76. P. 517–524.
61. P.D. Cooper. Vaccine adjuvants based on gamma inulin // *Vaccine design: the subunit and adjuvant approach* / Ed. by M.F. Powell, M.J. Newman. – New York: Plenum Press, 1995. P. 559–580.
62. P.D. Cooper, E.J. Steele. Algamulin: a new vaccine adjuvant comprising gamma inulin particles containing alum, preparation and in vitro properties // *Vaccine*. 1991. V. 9. P. 351–357.

63. P.D. Cooper, C. McComb, E.J. Steele. The adjuvanticity of algammaulin, a new vaccine adjuvant // *Vaccine*. 1991. V. 9. P. 408–415.
64. D.G. Silva, P.D. Cooper, N. Petrovsky. Inulin-derived adjuvants efficiently promote both Th1 and Th2 immune responses // *Immunol. Cell. Biol.* 2004. V. 82. P. 611–616.
65. N.K. Tong, J. Beran, S.A. Kee, J.L. Miguel, C. Sanchez, J.M. Bayas et al. Immunogenicity and safety of an adjuvanted hepatitis B vaccine in pre-hemodialysis and hemodialysis patients // *Kidney Int.* 2005. V. 68 P. 2298–2303.
66. S.L. Giannini, E. Hanon, P. Moris, M. Van Mechelen, S. Morel, F. Dessy, et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only // *Vaccine*. 2006. V. 24. P. 5937–5949.
67. D.M. Harper, E.L. Franco, C. Wheeler, D.G. Ferris, D. Jenkins, A. Schuid et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial // *Lancet*. 2004. V. 364. P. 1757–1765.
68. А.Н. Никифорова. Безопасность и иммуногенность тривалентной инактивированной гриппозной вакцины с новым адъювантом: дис. ... канд. биол. наук. – СПб. 2015. 136 с.
69. Р.В. Петров, Р.М. Хаитов, А.В. Некрасов, Р.И. Атауллаханов, Б.В. Пинегин, Н.Г. Пучкова, А.С. Иванова. Полиоксидоний – иммуномодулятор последнего поколения: итоги трехлетнего клинического применения // *Аллергия, астма и клиническая иммунология*. 1999. № 3. С. 3–6.
70. С.А. Кедик, А.А. Вагина, А.В. Панов, Е.С. Жаворонок, Е.В. Ворфоломеева, В.В. Суслов. Влияние различных факторов на коэффициент поглощения водных растворов сополимеров N-винилпирролидона с 2-метил-5-винилпирдином // *Химико-фармацевтический журнал*. 2015. Том 49. № 6. С. 47–50.
71. Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин. Основные принципы иммуномодулирующей терапии // *Аллергия, астма и клиническая иммунология*. 2000. № 1. С. 9–16.
72. Л.В. Крамарь, О.А. Карпухина, Ю.О. Хлынина. Современные возможности иммуномодулирующей и иммунокорректирующей терапии при инфекционных заболеваниях у детей // *Лекарственный вестник*. 2011. № 3(43). Т. 6. С. 15–23.
73. Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин. Современные представления о защите организма от инфекции // *Иммунология*. 2000. № 1. С. 7–13.
74. Патент РФ № 2073031. Производное поли-1,4-этиленпиперазина, обладающее иммуномодулирующей, противовирусной и антибактериальной активностью / А.В. Некрасов, Н.Г. Пучкова, А.С. Иванова и др. 1997.
75. Л.В. Лусс, М.П. Костинов. Проблемы терапии и профилактики гриппа: мифы об опасностях поствакцинальных реакций, результаты анализа поствакцинальных осложнений после прививки против гриппа у детей пермского края // *Иммунология*. 2009. № 1. С. 13–21.
76. Е.И. Бурцева, А.Н. Слепушкин, Е.Н. Власова и др. Опыт вакцинопрофилактики гриппа у лиц пожилого возраста. Сообщение I. Реактогенность и иммуногенность инактивированных гриппозных вакцин // *Журн. Микробиол.* 2000. № 5. С. 44–45.
77. Г.А. Ельшина, М.А. Горбунов, В.И. Шерварли и др. Оценка эффективности гриппозной тривалентной полимерсубъединичной вакцины «Гриппол» // *Журн. Микробиол.* 1998. № 3. С. 40–43.
78. А.В. Некрасов, Н.Г. Пучкова. Полиоксидоний: основы синтеза и свойства // *Иммунология*. 2002. № 6. С. 329–333.
79. Ф.П. Сидельковская. Химия N-винилпирролидона и его полимеров. – М.: Наука, 1970. 328 с.
80. Ю.Э. Кирш. Поли-N-винилпирролидон и другие поли- N-виниламиды: синтез и физико-химические свойства. – М.: Наука, 1988. 236 с.
81. Полимеры медицинского назначения / Под ред. С. Манабу. – М.: Медицина, 1981. 218 с.
82. Н.А. Плате, А.Е. Васильев. Физиологические активные полимеры. – М.: Химия, 1986. 302 с.
83. Ю.В. Кочкина. Разработка технологии получения сополимера N-винилпирролидона с 2-метил-5-винилпирдином и разработка лекарственной формы на её основе: дис. ... канд. фарм. наук. – М. 2014. 139 с.
84. Патент РФ № 2415876 С1, МПК C08F226/10, A61K31/79. Сополимеры на основе N-винилпирролидона / С.А. Кедик, В.И. Свергун, Ю.В. Черта и др.; заявитель и патентообладатель С.А. Кедик. – № 2010105912/04; заявл. 19.02.2010; опубл. 10.04.2011, Бюл. № 10. – 10 с.
85. Патент РФ № 2459838 С1, МПК C08F226/10, A61K31/79. Сополимер, содержащий звенья N-винилпирролидона, 2-метил-5-винилпиридина и 4-винилпиридина / С.А. Кедик, А.В. Панов, Ю.В. Кочкина и др.; заявитель и патентообладатель С.А. Кедик. – № 2011140410/04; заявл. 05.10.2011; опубл. 27.08.2012, Бюл. № 24. – 13 с.
86. С.А. Кедик, А.В. Панов, И.В. Сакаева, Ю.В. Кочкина (Черта), Д.В. Еремин, В.В. Суслов. Синтез и молекулярно-массовые характеристики сополимеров N-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина // *Химико-фармацевтический журнал*. 2012. Т. 46, № 8. С. 19–22.
87. Патент РФ № 2000004, МПК А 61К 31/79. Сополимеры 2-метил-5-винилпиридина и N-винилпирролидона, обладающие иммуностимулирующим действием / С.А. Кедик, Е.К. Федоров, В.И. Свергун, В.А. Гаврилов, М.М. Зубаиров. – Заявл. 16.07.1992; опубл. 15.02.1993.
88. В.Г. Калистратов, С.А. Кедик, В.И. Свергун. Противолучевые и другие биологические свойства сополимера 2-метил-5-винилпиридина и N-винилпирролидона // *Медицинская радиология*. 1993. Т. 38. № 10. С. 21–25.
89. Патент РФ № 2415876 С1, МПК C08F226/10, A61K31/79. Сополимеры на основе N-винилпирролидона / С.А. Кедик, В.И. Свергун, Ю.В. Черта и др.; заявитель и патентообладатель С.А. Кедик. – № 2010105912/04; заявл. 19.02.2010; опубл. 10.04.2011, Бюл. № 10. – 10 с.
90. Патент РФ № 2015993 С1, МПК C08F226/10, A61K31/79, C08F226/06. Сополимер 2-метил-5-винилпиридина и N-винилпирролидона, обладающий противоопухолевой активностью / С.А. Кедик, В.И. Свергун, Е.И. Ярцев и др.; заявитель и патентообладатель фармацевтическая фирма «Ковидон». – № 5054916/05; заявл. 16.07.1992; опубл. 15.07.1994, Бюл. № 27-2000. – 10 с.