

А.П.Семакова, Н.И.Микшис

## АДЬЮВАНТНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В СОЗДАНИИ СОВРЕМЕННЫХ ВАКЦИН

ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов. Российская Федерация

Важнейшей задачей вакцинологии является поиск новых адъювантов, действующих непосредственно на иммунокомпетентные клетки и стимулирующих формирование выраженного адаптивного иммунного ответа. Адъюванты применяются в вакцинах для усиления иммунного ответа уже на протяжении столетия. На различных стадиях испытаний находится немало современных адъювантов, способных не только усиливать поглощение антигена антигенпрезентирующими клетками (АПК) или доставлять его в зоны локализации иммунокомпетентных клеток, но и выступать в качестве непосредственных иммуноактиваторов. При выборе адъюванта особое внимание уделяется эффективности активации иммунологической памяти, способности к комплексной стимуляции Th1 и Th2 иммунного ответа, обеспечению выраженного иммунного ответа при снижении дозы вакцины и кратности введения, отсутствию токсичности для организма. На сегодняшний день предпочтение отдается модификаторам функций рецепторов врожденного иммунитета и их сигнальных путей.

**Ключевые слова:** адъюванты, вакцины, врожденный и приобретенный иммунитет.

Корреспондирующий автор: Семакова Анна Петровна, e-mail: rusrapi@microbe.ru

A.P.Semakova, N.I.Mikshis

### Adjuvant Technologies in the Construction of Advanced Vaccines

Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe", Saratov, Russian Federation

Overarching objective of vaccinology is a search of new adjuvants, directly influencing immune-competent cells and stimulating expressed adaptive immune responses. Adjuvants have been used for the enhancement of immune response for over a hundred years. A considerable number of recent adjuvants capable not only to reinforce antigen intake by antigen-presenting cells (APC) or deliver it to the sites of immune-competent cell localization, but also acting as immediate immune activators, are at various stages of trials. When selecting an adjuvant a special attention should be given to the efficacy of immunological memory activation, capacity for complex Th1 and Th2 stimulation, provision for expressed immune response in the context of vaccine dose tapering and lowering of the frequency of administration, and innocuousness for the organism. Nowadays preference is set on the modifiers of functions and signaling pathways of innate immunity receptors.

**Key words:** adjuvants, vaccines, innate and adaptive immunity.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

Corresponding author: Anna P. Semakova, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Citation: Semakova A.P., Mikshis N.I. Adjuvant Technologies in the Construction of Advanced Vaccines. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2016; 2:28–35. (In Russ.). DOI: 10.21055/0370-1069-2016-2-28-35

Создание вакцин нового поколения основано на современных представлениях о физиологии бактерий и вирусов, использовании достижений молекулярной биологии, геномики, протеомики, прикладной и теоретической иммунологии. Новые технологии и подходы становятся неотъемлемой частью конструирования вакцин для защиты от различных инфекционных болезней, в том числе особо опасных, борьбы с пандемиями и актами биотерроризма [37].

Конструирование вакцинных препаратов на основе иммуногенных антигенов, синтезируемых рекомбинантными продуцентами, в значительной мере решило проблему остаточной вирулентности и реактогенности. Однако исследования последних десятилетий показали, что продукты геномных технологий обладают недостаточной иммуногенностью, в том числе вследствие отсутствия у них патоген-ассоциированных молекулярных структур микроорганизмов, взаимодействующих с рецепторами врожденного иммунитета. Стимуляция структур врожденного иммунитета инициирует каскад реакций, запускающих развитие адаптивного иммуните-

та. Следовательно, вакцины на основе рекомбинантных иммуногенных антигенов требуют включения в рецептуру веществ, неспецифически усиливающих иммунный ответ [4]. В современный период важнейшим направлением вакцинологии является поиск и внедрение в практику новых адъювантов, действующих непосредственно на иммунокомпетентные клетки и стимулирующих формирование выраженного адаптивного иммунного ответа.

Разработка адъювантов прошла путь от первых эмпирических экспериментов до целенаправленного конструирования на основе современных представлений о взаимодействиях макро- и микроорганизмов. Слово «адъювант» происходит от латинского глагола «*adjuvare*», который означает «помогать» или «усиливать». Адъюванты применяются в вакцинах уже на протяжении столетия. Еще в 1916 г. Le Moignic и Pinoy опубликовали данные о способности эмульсии минеральных масел повышать иммунный ответ на антигены. Понятие «иммунологический адъювант» введено в двадцатых годах прошлого века. G.Ramon обратил внимание, что у лошадей на месте инъекции

дифтерийного анатоксина в комбинации с определенными веществами образуется абсцесс, при этом отмечается более выраженная и длительная выработка антител. В 1926 г. A. Glenny *et al.* продемонстрировали адъювантный эффект солей алюминия, комбинируя дифтерийный анатоксин с квасцами. В 1936 г. был разработан полный адъювант Фрейнда, в состав которого входили убитые микобактерии в эмульсии из воды и минерального масла. В 1950 г. A. Johnson *et al.* обнаружили, что липополисахариды из грамотрицательных бактерий или родственные соединения, такие как липид А, обладают иммуностимулирующим эффектом [7]. В настоящее время на стадии испытаний находится немало современных адъювантов, способных не только усиливать поглощение антигена антигенпрезентирующими клетками (АПК) или доставлять его в зоны локализации иммунокомпетентных клеток, но и выступать в качестве непосредственных иммуноактиваторов.

Все природные и синтетические соединения, обладающие способностью стимулировать иммунный ответ, как правило, классифицируют по механизму действия, или по физико-химическим свойствам [35]. Классификация по механизму действия делит адъюванты на три группы: активные иммуностимуляторы, действующие непосредственно на иммунокомпетентные клетки, прежде всего АПК; носители – иммуногенные продукты, активирующие Т-клетки; адъюванты, обладающие транспортными свойствами, такие как эмульсии или липосомы, которые служат в качестве матрицы для антигенов и доставляют его к иммунокомпетентным клеткам. Наиболее часто используемая классификация по физико-химическим и биологическим свойствам подразделяет адъюванты на минеральные; бактериальные, комбинированные, масляные эмульсии, корпускулярные, синтетические, цитокиновые. Иногда адъюванты в зависимости от пути введения вакцинного препарата, частью которого они являются, подразделяют на мукозальные (через слизистую оболочку) и парентеральные.

**Минеральные адъюванты.** В группу минеральных адъювантов входят гидроксид алюминия, фосфат алюминия, кальция фосфат и т.д. Соли алюминия многие десятилетия были практически единственным общепринятым адъювантом. Взаимодействуя с антигеном, они функционируют как «депо» иммуногенного вещества, постепенно доставляя его в зоны локализации иммунокомпетентных клеток. Возникающие в области введения адъюванта воспалительные реакции способствуют макрофагальному транспорту антигена к лимфатическим тканям. Адъювантная активность направлена на гуморальный ответ, который развивается по Th2 типу и сопровождается продукцией интерлейкинов (IL), в частности IL-4, IL-5, IL-10, и антител класса G1, E [11]. Механизм сдвига в сторону Th2 фенотипа не связан с функцией дендритных клеток, а является результатом подавления Th1 ответа. Рецепторы врожденного иммунитета, например, толл-подобные рецепторы

(toll-like receptors, TLR) не реагируют на данный адъювант. В свете накапливающихся современных данных механизм действия солей алюминия не может быть объяснен исключительно классической теорией «депо» и, очевидно, будет дополнен. Соли алюминия используют при промышленном производстве большинства вакцин во всем мире. Они входят в состав различных вакцинных препаратов: дифтерийно-коклюшно-столбнячной, дифтерийно-столбнячной, дифтерийно-столбнячно-гепатитной, инактивированной полиомиелитной, пневмококковой конъюгированной, гриппозной вакцин, четырехвалентной вакцины против вируса папилломы человека, вакцин против гепатита А и В, лицензированных сибиреязвенных химических вакцин AVA (anthrax vaccine adsorbed, BioThrax, США) и AVP (anthrax vaccine precipitated, Великобритания), отечественной комбинированной сибиреязвенной вакцины и др. Основные недостатки алюминиевых адъювантов заключаются в отсутствии воздействия на клеточный иммунитет. Несмотря на длительное использование препаратов, ученые продолжают изучать вопросы безопасности соединений алюминия, в частности, взаимодействие между алюминием и ртутью, которая входит в состав некоторых вакцин, и влияние этого сочетания на отдельные органы и ткани организма человека. В последнее время появляется все больше экспериментальных работ, подвергающих сомнению абсолютную безопасность солей алюминия для макроорганизма [39].

**Бактериальные адъюванты.** В качестве бактериальных адъювантов используются субстанции бактерий и грибов. Установлено, что адъювантной активностью обладают различные компоненты бактериальной клеточной стенки. В первую очередь, это пептидогликаны и липополисахариды. Пептидогликаны получают из клеточных стенок таких бактерий, как *Bordetella pertussis* или *Corynebacterium parvum*. Активным началом является мурамил-дипептид, стимулирующий как гуморальный, так и клеточный иммунный ответ [9]. Адъювантную активность липополисахарида (ЛПС) грамотрицательных бактерий связывают со структурным элементом – липидом А. В слабокислой среде он гидролизует в нетоксичный монофосфорилированный липид (MPL). Получают MPL из ЛПС мутантного штамма *Salmonella minnesota*. Безопасность MPL подтверждена многочисленными клиническими исследованиями. MPL входит в состав экспериментальных вакцин против вируса герпеса, вируса папилломы человека и целого ряда противоопухолевых вакцин. Сообщалось, что еженедельные в течение трех месяцев инъекции MPL линейным мышам с заболеванием, аналогичным человеческой болезни Альцгеймера, приводят к существенному сокращению (на 80 %) амилоидных бляшек в тканях мозга и улучшению когнитивной функции у животных [48]. Предположительно MPL может применяться для замедления прогрессирования болезни Альцгеймера и в качестве превентивной

меры для людей с высоким фактором риска развития болезни [33].

Адьюванты на основе компонентов клеточных стенок бактерий способны взаимодействовать с рецепторами системы врожденного иммунитета, включая TLR. Эти распознающие образ рецепторы (pattern recognition receptors, PRRs) широко распространены в клетках макроорганизма. TLR экспрессированы на клетках первой линии защиты от инфекции – макрофагах, эозинофилах, дендритных и тучных клетках, эпителии слизистых оболочек и эндотелии кожи. Они ассоциированы с молекулярными структурами, контролирующими распознавание и деструкцию внедряющихся патогенов. TLR взаимодействуют с высококонсервативными, присущими патогенным микроорганизмам паттернами (pathogen-associated molecular patterns – PAMP) и эндогенными молекулами опасности. В результате активации TLR происходит широкий спектр биологических реакций – от индукции синтеза противовоспалительных цитокинов и интерферона (обеспечивающие реализацию реакций врожденного иммунитета) до экспрессии костимулирующих молекул, которые являются промоторами Т-клеточной активации и определяют развитие адаптивного иммунного ответа [42]. Адьюванты на основе компонентов клеточных стенок бактерий за счет особых молекулярных структур активируют TLR 4 типа, что является сигналом к запуску усиленной секреции воспалительных цитокинов и хемокинов. Сигнализация TLR индуцирует созревание макрофагов и дендритных клеток, экспрессию костимулирующих молекул CD40, CD80, CD86 и направляет развитие иммунного ответа по Th1 типу.

**Комбинированные адьюванты.** Экспериментально установлено, что при комбинации адьювантов суммируется их активность и это ведет к усилению стимулирующего действия [46]. Важно, что, комбинируя адьюванты, можно ориентировать Th ответ по требуемому типу. Комбинация гидроокиси алюминия и MPL зарегистрирована как разрешенный для человека адьювант SBA54 (ранее ASO4). Адьювантная система была тестирована в различных вакцинах. Впервые адьювант ASO4 был включен в состав вакцины против гепатита В, разработанной для пациентов с заболеванием почек. Клинические испытания показали, что использование адьювантной системы ASO4 приводит к повышению титров специфических антител при условии уменьшения количества доз, установленного для подобной вакцины с соединениями алюминия [43]. Адьювант ASO4 входит также в состав вакцины против вируса папилломы человека. Данный препарат индуцирует выраженный гуморальный и клеточный иммунный ответ продолжительностью более 3 лет [21]. Вакцина одобрена в США, Европе и некоторых других странах.

Иммуностимулирующим свойством обладает белковый компонент бактерий, обеспечивающий их подвижность, – флагеллин. Он является агонистом TLR 5-го типа. В частности, в доклинических ис-

пытаниях химической вакцины для специфической профилактики чумы показана эффективность использования в качестве адьюванта флагеллина из рекомбинантного штамма *Salmonella*. В эксперименте у макак циномолгус, иммунизированных прототипом вакцины, отмечали выраженный антительный ответ, при заражении вирулентным штаммом возбудителя чумы выжило 100 % животных [27].

**Масляные адьюванты.** Среди масляно-водных или водно-масляных эмульсионных адьювантов наиболее широко известен адьювант Фрейнда. Полный адьювант Фрейнда (ПАФ) состоит на 85 % из минерального масла. В него входят также моноолеат маннита с термоинактивированными *Mycobacterium tuberculosis*. Механизм действия ПАФ основан на формировании резервуара антигена, защищенного от деградации. Бактериальные компоненты адьюванта активируют Т-клеточный ответ [41]. Существенным недостатком ПАФ являются системные и локальные побочные реакции, в связи с этим он не используется в медицинской и ветеринарной практиках. Применение ПАФ в экспериментах на животных ограничено рамками различных нормативных документов.

В качестве альтернативы ПАФ разработан ряд препаратов с похожим механизмом действия, но менее токсичных. Система TiterMax представляет собой водно-масляную эмульсию кополимера CRL-8041 и масла сквалена. В структуру кополимера входят гидрофобный полиоксипропилен и гидрофильный полиоксиэтилен. Кополимеры, в отличие от других поверхностно-активных антигенов, менее токсичны из-за эластичности структуры, малой гидрофобной активности, слабости межмолекулярных взаимодействий и небольшого количества заряженных групп. Биологическая особенность препарата заключается в концентрации значительно большего количества антигена по сравнению с растворимой формой. Адьювант, воздействуя на комплемент, активизирует иммунореактивные клетки, способствует усиленной экспрессии молекул комплекса гистосовместимости II класса на макрофагах, усиливая презентацию антигена Е-клеткам [24]. Адьювантная система Ribi представлена различными продуктами. В ее составе содержатся минимальные количества масла и поверхностно-активный Tween 80 [14]. В качестве иммуномодуляторов введены поверхностные структуры микроорганизмов – экстракты бактериальной стенки микобактерий, грамотрицательных бактерий (MPL), комплекс высокомолекулярных гликолипидов, экстрагированных из сапрофитов *M. phlei*, компонент эндотоксина грамотрицательных бактерий. Ключевым элементом адьювантной активности системы Ribi является MPL. Адьювант MF59, производимый компанией Novartis, представляет собой масляно-водную микроэмульсию. Он включает сквален и поверхностно-активные вещества Tween 80 и Span 85 [16]. В основе адьювантного действия лежит привлечение в зону инъекции макрофагов и



дендритных клеток. Данная композиция входит в состав инактивированной противогриппозной вакцины FLAUD, которая производится с 1997 г. корпорацией Chiron. Препарат утвержден учреждениями здравоохранения в нескольких европейских странах [45], включен в состав экспериментальных вакцин против ВИЧ-инфекции, вирусов герпеса и гриппа с предполагаемым пандемическим потенциалом. Масляный адъювант Syntex Adjuvant Formulation (SAF) избирательно стимулирует гуморальный иммунный ответ и образование IgG у лабораторных мышей. Лучший эффект достигается при взаимодействии с белками, обладающими гидрофобным эффектом. В эту же группу входят монтаниды – масляные адъюванты, у которых различные поверхностно-активные вещества комбинируются с неметаболизированным или метаболизированным минеральным маслом. Разновидности монтанидов различаются соотношением масляной и водной фаз в масляно-водных или водно-масляно-водных эмульсиях.

**Корпускулярные адъюванты.** В особую группу выделяют корпускулярные адъюванты. Установлено, что некоторые природные частицы помогают формировать депо антигенов, тем самым усиливая иммунный ответ на них. В частности, инкапсулировать и транспортировать антигены способны липосомы – двухслойные структуры, содержащие холестерол и фосфолипид [36]. Присоединенные к оболочке иммуногенные антигены стимулируют продукцию цитотоксичных Т-лимфоцитов. Активность липосом повышается при сочетании их с растворимыми иммуномодуляторами. В качестве адъювантов используются также наночастицы и иммуностимулирующие комплексы.

Разработка адъювантов на основе частиц фитовирусов является перспективным направлением в области новых биотехнологий в медицине. Использование природных биodeградируемых белковых фитовирусных структур дает преимущество в эффективности иммунного ответа и в технологии производства (в сравнении с минеральными и масляными адъювантами). Фитовирусы являются доступным, дешевым и удобным объектом для разработки новых биотехнологий. Из-за отсутствия общих патогенов у растений и человека такие частицы биологически безопасны, кроме того они биodeградируемы, высокостабильны, высокоиммуногенны и не имеют аналогов и прототипов в природе и технике [30]. Растительное происхождение имеет гликозид сапонин, его экстрагируют из коры деревьев. Неочищенный водный экстракт коры растения *Guillaja saponaria* токсичен, а получаемый из него иммуностимулирующий комплекс Guil A и очищенный препарат GS-21 усиливают иммуногенность протеиновых, гликопротеиновых и полисахаридных антигенов, стимулируют секрецию IL-1 и IL-6, влияющих на клеточный и гуморальный иммунный ответ [20]. Адъювант GS-21 прошел клинические испытания в составе вакцин против малярии, гепатита, гриппа, иммунодефицитных состояний и

некоторых видов новообразований. Исследуются комбинированные адъюванты, содержащие сапониновые эмульсии и MPL. Они входят в состав экспериментальных вакцин против малярии и туберкулеза [18, 40]. Разработан иммуностимулирующий комплекс (ISCOMS), представляющий собой сферические структуры, как правило, 40 нм в диаметре, которые самопроизвольно образуются при смешивании в определенном соотношении холестерина, фосфолипидов и сапонинов.

**Синтетические адъюванты.** Адъювантной активностью обладает также бактериальная ДНК с высоким содержанием CpG мотивов. CpG-ОДН (цитозин-гуанин олигодезоксинуклеотиды) можно синтезировать по известным нуклеотидным последовательностям. Последовательности CpG – олигонуклеотиды, несущие тиофосфорильные модификации, взаимодействуют с TLR 9-го типа и индуцируют иммунный ответ, переключая Th2 на Th1. Активируя систему врожденного иммунитета, CpG-ОДН существенным образом повышают уровень иммунного ответа даже на низкоиммуногенные антигены [2]. Считается, что ДНК с неметилированными мотивами может быть лучшим клеточным адъювантом, воздействующим на клеточные рецепторы. Достоинством CpG-ОДН является отсутствие выраженной токсичности [10, 28]. На этом основании применение CpG-ОДН в качестве адъюванта одобрено Глобальным консультативным комитетом по безопасности вакцин ВОЗ. Комбинация CpG с различными носителями: наночастицами, микросферами, липосомами и т.п. способствует еще большей активации антиген-специфического ответа.

Для объяснения иммуностимулирующей активности CpG была выдвинута теория «сигнала опасности», согласно которой бактериальная ДНК, попав в организм, воспринимается иммунной системой как патогенный агент, способный вызывать инфекционный процесс. Реакция организма на ДНК, обогащенную неметилированными CpG мотивами, в первую очередь, заключается в стремительной и мощной активации различных неспецифических механизмов иммунологической защиты, представляющих собой первую «линию обороны» против инфекционных возбудителей, паразитов и трансформированных клеток. Непосредственно или как ко-стимулирующий сигнал, CpG-ОДН активируют фактически все клетки иммунной системы [31]. Поглощаясь клетками иммунной системы, CpG-ОДН специфически взаимодействует с TLR 9-го типа, присутствующих в цитоплазматических эндцитозных везикулах, что приводит к стремительной генерации реактивных форм кислорода и активации NO-синтазы. Дальше TLR-опосредованная активация иммунокомпетентных клеток происходит через сигнальный каскад, вовлекающий MyD88 (myeloid differentiation primary response gene 88) и такие сигнальные молекулы, как IL-1, IRAK (receptor-activated kinase) и TRAF6 (tumour-necrosis factor receptor-associated factor 6).

Кульминацией в этом сигнальном каскаде является активация нескольких транскрипционных факторов, включая nuclear factor- $\kappa$ B и activating protein 1 [50].

Синтетические CpG входят в состав экспериментальных вакцин, допущенных к испытаниям на людях. В частности, в настоящее время на стадии клинических испытаний находится препарат AV-7909, представляющий собой химическую сибиреязвенную вакцину AVA с добавлением CpG 7909 (другое название CpG 2006) [34,38]. Иммуностимулирующие свойства CpG-ОДН принимаются во внимание и при конструировании современных рекомбинантных вакцин для специфической профилактики чумы [6, 8]. Сообщалось, что интраназальное профилактическое введение линейным мышам CpG (без антигенов) за 1 день до экспериментального моделирования бубонной чумы (подкожное заражение вирулентным штаммом возбудителя чумы) обеспечивает существенную защиту от развития патологических процессов в макроорганизме [25]. Показано, что добавление CpG 7909 в коммерческие вакцины против гепатита В (Engerix-B) и гриппа (Fluarix) усиливает иммунный ответ и, следовательно, позволяет уменьшить дозировку препаратов [22]. Эффективность CpG в качестве адъюванта или средства монотерапии исследована в клинических испытаниях препаратов при раке легкого, Т-клеточной лимфоме, карциноме почек, гепатите С, пыльцевой аллергии и т.д. [17, 29, 32]. CpG-ОДН рассматриваются как оптимальная платформа для комбинированных адъювантов. Сочетание CpG-ОДН и MF59 потенцирует иммунный ответ на антиген p55 вируса иммунодефицита человека [12].

Соединение полиэтилена и азота – полиэтиленмин (ПЭИ), активно используется биологами в генной терапии. К вирусам, предназначенным для избирательного проникновения в пораженные клетки, добавляют полиэтиленмины, при этом иммунная реакция организма многократно усиливается. В частности, этот эффект был использован при разработке вакцины против ВИЧ. Исследования проводили на мышах, иммунизированных вакциной без адъюванта, с добавлением эффективного адъюванта стрептавидина, с добавлением ПЭИ. В результате у мышей, получавших вакцину с ПЭИ, количество антител оказалось соответственно в 100 и 6 раз больше, чем в группах животных, иммунизированных вакциной без адъюванта и с добавлением стрептавидина. Эффективности ПЭИ оценивалась также в составе вакцин против вирусов герпеса и гриппа. В этих случаях однократная иммунизация обеспечивала 100 % защиту от смертельных доз вирусов. Такой результат не возможно было достичь при использовании других адъювантов [49].

Полиоксидоний – производное пиперазина (N-окисленного полиэтилена) является эффективным иммуномодулятором с комбинацией фармакологических свойств. Уникальные свойства полиоксидония заключаются в регулировании его действия в зависимости от состояния иммунной системы. Эффект

полиоксидония заключается во влиянии на функциональную активность фагоцитов периферической крови человека. В этой связи препарат эффективно применяется для профилактики гриппа и острых респираторных вирусных инфекций [5]. В России производится сезонная вакцина против гриппа, в состав которой вместо полиоксидония включен адъювант совидон – сополимер N-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина. Вещество обладает иммуномодулирующими, детоксицирующими, антиоксидантными и мембранопротекторными свойствами. В соответствии с наименованием нового компонента вакцина получила название «Совигрипп» [1].

**Цитокиновые адъюванты.** В особую группу выделены цитокины. Они могут быть природными и рекомбинантными. Интерферон первого поколения получали из крови доноров. В связи с дороговизной и низкой рентабельностью производства подобных препаратов были разработаны генно-инженерные технологии. Современные препараты (виферон, ингарон, интераль и т.д.) содержат рекомбинантный альфа-или гамма-интерферон. Предлагалось использование интерферона в схемах профилактики и лечения особо опасных болезней, таких как сибирская язва [47] и птичий грипп [23]. Интерлейкин 12 (IL-12) относится к провоспалительным цитокинам. *In vivo* продуцентами IL-12 являются моноциты, макрофаги, активированные лимфоциты дендритные клетки, нейтрофилы. IL-12 служит посредником между макрофагами и лимфоцитами, врожденным и приобретенным иммунитетом. Считается, что IL-12 является ключевым цитокином для усиления клеточно-опосредованного иммунного ответа и инициации эффективной противoinфекционной защиты против вирусов, бактерий, грибов и простейших. Рекомбинантный IL-12 используется в качестве адъюванта в противоопухолевых вакцинах [15]. В опытах на животных исследуют адъювантную активность как отдельных цитокинов (IL-2, IL-12, INF- $\gamma$ , GM-CSF), так и их сочетания. Рекомбинантный IL-2 (Ронколейкин) усиливает иммунный ответ на патогенные микроорганизмы и опухолевые клетки. Применяется в комплексной терапии для иммунокоррекции в хирургии, терапии внутренних и инфекционных болезней, неврологии, онкологии. Предполагают, что в основе комбинации цитокинов лежит синергический эффект [18]. Тем не менее существует мнение, что использование агонистов TLR, индуцирующих синтез определенных цитокинов, позволит получить более стандартный адъювантный эффект, чем применение непосредственно цитокинов [13].

Согласно теории врожденного иммунитета модификаторы функций TLR и их сигнальных путей являются новым поколением иммунобиологических препаратов для иммунопрофилактики практически всех видов патологии человека – инфекций, аллергии, аутоиммунных болезней и онкологии [3]. В частности, в адъювантных технологиях предпочтение отдается агонистам TLR [26, 44]. У человека семейство

TLR представлено 13 индивидуальными рецепторами, к настоящему времени хорошо изучены 11 из них. Часть этих рецепторов прямо взаимодействует с RAMP микроорганизмов, а остальные участвуют в формировании рецепторных комплексов и обеспечивают высокоаффинное взаимодействие TLR с RAMP [42]. Например, вирусная двухцепочечная РНК является агонистом TLR 3-го типа. Экспрессию TLR 4-го типа вызывают плазматические мембраны человеческих макрофагов и дендритные клетки, другие типы клеток млекопитающих, а также липополисахарид бактериального происхождения – MPL, широкий спектр синтетических производных. Функцию агонистов TLR 4-го типа во многих адъювантах выполняют входящие в их состав убитые бактерии, иммунологически активные компоненты бактерий или компоненты клеточных мембран. Бактериальный флагеллин является агонистом TLR 5-го типа. Одноцепочечная РНК повышает экспрессию TLR 7 и 8-го типов, CpG-ОДН и ISS иммуностимулирующие последовательности TLR 9 типа. Немаловажно, что адъюванты, являющиеся агонистами TLR 3, 4, 5, 7, 8 и 9-го типов, широко изучались в клинической практике.

Таким образом, при разработке вакцин нового поколения большое внимание уделяется выбору адъюванта. Принимается во внимание эффективность активации иммунологической памяти, способность к комплексной стимуляции Th1 и Th2 иммунного ответа, избирательному транспорту иммуногенных антигенов в соответствующие клетки и ткани, обеспечению выраженного иммунного ответа при снижении дозы вакцины и кратности введения. Обязательным условием является отсутствие токсичности для организма, способности вызывать аллергические и аутоиммунные осложнения. В ряде случаев адъювантам принадлежит ключевая роль в оптимизации иммунного ответа, например, при усилении иммуногенности слабых антигенов, активации иммунного ответа у лиц с редуцированным или ослабленным иммунитетом. Эффект адъювантов многократно возрастает при соответствии их функций свойствам иммуногена или при комбинировании дополняющих друг друга препаратов. Предпочтение отдается модификатором функций рецепторов врожденного иммунитета и их сигнальных путей. В создании адъювантов нового поколения активно используются достижения биологических и медицинских наук.

**Конфликт интересов.** Авторы подтверждают отсутствие конфликта финансовых/нефинансовых интересов, связанных с написанием статьи.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Никифорова А.Н., Исакова-Сивак И.Н., Ерофеева М.К., Фельдблюм И.В., Руденко Л.Г. Результаты изучения безопасности и иммуногенности отечественной субъединичной адъювантной вакцины Совигрипп у добровольцев 18–60 лет. *Эпидемиол. и вакцинопрофилактика*. 2014; 2(75):72–8.
2. Половинкина В.С., Марков Е.Ю. Структура и иммуноадъювантные свойства CpG-ДНК. *Мед. иммунол.* 2008; 6:469–76.
3. Семенов Б.Ф., Зверев В.В. Концепция создания быстрой иммунологической защиты от патогенов. *Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* 2007; 4:93–100.
4. Семенов Б.Ф., Зверев В.В., Хаитов Р.М. Прогноз развития вакцинопрофилактики в первые десятилетия XXI века. *Иммунология*. 2009; 6:324–35.
5. Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Кузьменко Л.В., Чирун Н.В., Легков Т.П., Фельдфикс Л.В. Опыт применения иммуномодулятора полиоксидоний для лечения ОРИ у детей. *Эффективная фармакотерапия*. 2013; 13:12–21.
6. Ali R., Naqvi R., Kumar S., Bhat A., Rao D. Multiple antigen peptide containing B and T cell epitopes of F1 antigen of *Yersinia pestis* showed enhanced Th1 immune response in murine model. *Scand. J. Immunol.* 2013; 77(5):361–71. DOI: 10.1111/sji.12042.
7. Alving C., Peachman K., Rao M., Reed S. Adjuvants for human vaccines. *Curr. Opin. Immunol.* 2012; 24(3):310–15. DOI: 10.1016/j.coi.2012.03.008.
8. Amemiya K., Meyers J., Rogers T., Fast R., Bassett A., Worsham P., Powell B., Norris S., Krieg A., Adamovics J. CpG oligodeoxynucleotides augment the murine immune response to the *Yersinia pestis* F1-V vaccine in bubonic and pneumonic models of plague. *Vaccine*. 2009; 27:2220–9. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.02.016.
9. Athié-Morales V., O'Connor GM, Gardiner CM. Activation of human NK cells by the bacterial pathogen-associated molecular pattern muramyl dipeptide. *J. Immunol.* 2008; 180(6):4082–89. DOI: 10.4049/jimmunol.180.6.4082.
10. Bode C., Zhao G., Steinhagen F., Kinjo T., Klinman D. CpG DNA as a vaccine adjuvant. *Expert Rev. Vaccines*. 2011; 10(4):499–511. DOI: 10.1586/erv.10.174.
11. Brewer J. (How) do aluminium adjuvants work? *Immunol. Lett.* 2006; 102(1):10–15. DOI: 10.1016/j.imlet.2005.08.002.
12. Burke B., Gómez-Román V., Lian Y., Sun Y., Kan E., Ulmer J., Srivastava I., Barnett S. Neutralizing antibody responses to subtype B and C adjuvanted HIV envelope protein vaccination in rabbits. *Virology*. 2009; 387(1):147–156. DOI: 10.1016/j.virol.2009.02.005.
13. Chabalgoity J., Baz A., Rial A., Grille S. The relevance of cytokines for development of protective immunity and rational design of vaccine. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2007; 18(1–2):195–207. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2007.01.016.
14. Chaitra M., Nayak R., Shaila M. Modulation of immune responses in mice to recombinant antigens from PE and PPE families of proteins of *Mycobacterium tuberculosis* by the Ribi adjuvant. *Vaccine*. 2007; 25(41):7168–76. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.07.026.
15. Cutrera J., King G., Jones P., Kicenuik K., Gumpel E., Xia X., Li S. Safety and efficacy of tumor-targeted interleukin 12 gene therapy in treated and non-treated, metastatic lesions. *Curr. Gene Ther.* 2015; 15(1):44–54. DOI: 10.2174/1566523214666141127093654.
16. Del Giudice G., Fragaпane E., Bugarini R., Hora M., Henriksson T., Palla E., O'hagan D., Donnelly J., Rappuoli R., Podda A. Vaccines with the MF59 adjuvant do not stimulate antibody responses against squalene. *Clin. Vaccine Immunol.* 2006; 13(9):1010–1013. DOI: 10.1128/CVI.00191-06.
17. Dorn A., Kippenberger S. Clinical application of CpG-, non-CpG-, and antisense oligodeoxynucleotides as immunomodulators. *Curr. Opin. Mol. Ther.* 2008; 10(1):10–20.
18. Fraser C., Diener K., Brawn M., Hayball J. Improving vaccines by incorporating immunological coadjuvants. *Expert Rev. Vaccines*. 2007; 6:559–58. DOI: 10.1586/14760584.6.4.559.
19. Galli G., Hancock K., Hoschler K., DeVos J., Praus M., Bardelli M., Malzone C., Castellino F., Gentile C., McNally T., Del Giudice G., Banzhoff A., Brauer V., Montomoli E., Zamboni M., Katz J., Nicholson K., Stephenson I. Fast rise of broadly cross-reactive antibodies after boosting long-lived human memory B cells primed by an MF59 adjuvanted pre-pandemic vaccine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009; 106:7962–7. DOI: 10.1073/pnas.0903181106.
20. Gao S., Basu S., Yang Z., Deb A., Hu M. Bioavailability challenges associated with development of saponins as therapeutic and chemopreventive agents. *Curr. Drug Targets*. 2012; 13(14):1885–99. DOI: 10.2174/138945012804545498.
21. Giannini S., Hanon E., Moris P., Van Mechelen M., Morel S., Dessy F., Fourneau M., Colau B., Suzich J., Losonsky G., Martin M., Dubin G., Wettendorff M. 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; 24(33–34):5937–49. DOI: 10.1016/j.vaccine.2006.06.005.
22. Gupta K., Cooper C. A review of the role of CpG oligodeoxynucleotides as toll-like receptor 9 agonists in prophylactic and therapeutic vaccine development in infectious diseases. *Drugs R. D.* 2008; 9(3):37–145. DOI: 10.2165/00126839-200809030-00001.
23. Haasbach E., Droebner K., Vogel A., Planz O. Low-dose interferon Type I treatment is effective against H5N1 and swine-origin H1N1 influenza A viruses *in vitro* and *in vivo*. *J. Interferon Cytokine Res.* 2011; 31(6):515–25. DOI: 10.1089/jir.2010.0071.
24. Harandi A., Medagliani D., Shattock R., Working Group convened by EUROPRISE. Vaccine adjuvants: a priority for vaccine research. *Vaccine*. 2010; 28(12):2363–66. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.12.084.
25. Hickey A., Lin J., Kummer L., Szaba F., Duso D., Tighe M., Parent A., Smiley S. Intranasal prophylaxis with CpG oligodeoxynucleotide can protect against *Yersinia pestis* infection. *Infect Immun.*



- 2013; 81(6):2123–32. DOI: 10.1128/IAI.00316-13.
26. Hong-Geller E., Chaudhary A., Lauer S. Targeting toll-like receptor signaling pathways for design of novel immune therapeutics. *Curr. Drugs Discov. Technol.* 2008; 5:29–38.
27. Honko A., Sriranganathan N., Lees C., Mizel S. Flagellin is an effective adjuvant for immunization against lethal respiratory challenge with *Yersinia pestis*. *Infect. Immun.* 2006; 74(2):1113–20. DOI: 10.1128/IAI.74.2.1113-1120.2006.
28. Iho S., Maeyama J., Suzuki F. CpG oligodeoxynucleotides as mucosal adjuvants. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2015; 11(3):755–60. DOI: 10.1080/21645515.2014.1004033.
29. Jurk M., Vollmer J. Therapeutic applications of synthetic CpG oligodeoxynucleotides as TLR9 agonists for immune modulation. *BioDrugs* 2007; 21(6):387–401.
30. Karpova O., Nikitin N., Chirkov S., Trifonova E., Sheveleva A., Lazareva E., Atabekov J. Immunogenic compositions assembled from tobacco mosaic virus-generated spherical particle platforms and foreign antigens. *J. Gen. Virol.* 2012; 93(2):400–7. DOI: 10.1099/vir.0.036293-0.
31. Klinman D., Klaschik S., Sato T., Tross D. CpG oligonucleotides as adjuvants for vaccines targeting infectious diseases. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2009; 61:248–55. DOI: 10.1016/j.addr.2008.12.012.
32. Krieg A. Development of TLR9 agonists for cancer therapy. *J. Clin. Invest.* 2007; 117:1184–1194. DOI: 10.1172/JCI31414.
33. Michaud J., Hallé M., Lampron A., Thériault P., Préfontaine P., Filali M., Tribout-Jover P., Lantaigne A., Jodoin R., Cluff C., Brichard V., Palmanier R., Pilonet A., Larocque D., Rivest S. Toll-like receptor 4 stimulation with the detoxified ligand monophosphoryl lipid A improves Alzheimer's disease-related pathology. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2013; 110(5):1941–6. DOI: 10.1073/pnas.1215165110.
34. Minang J., Inglefield J., Harris A., Lathey J., Allea D., Sweeney D., Hopkins R., Lacy M., Bernton E. Enhanced early innate and T cell-mediated responses in subjects immunized with Anthrax Vaccine Adsorbed Plus CpG 7909 (AV7909). *Vaccine* 2014; 32(50):6847–54. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.01.096.
35. Mohan T., Verma P., Rao D. Novel adjuvants & delivery vehicles for vaccines development: a road ahead. *Indian J. Med. Res.* 2013; 138(5):779–95.
36. Perrie Y., Kastner E., Kaur R., Wilkinson A., Ingham A. A case-study investigating the physicochemical characteristics that dictate the function of a liposomal adjuvant. *Hum. Vaccin Immunother.* 2013; 9(6):1374–81. DOI: 10.4161/hv.24694.
37. Rueckert C., Guzmán C. Vaccines: from empirical development to rational design. *PLoS Pathog.* 2012; 8(11):e1003001. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003001.
38. Rynkiewicz D., Rathkopf M., Sim I., A. Waytes T., Hopkins R.J., Giri L., DeMuriac D., Ransom J., Quinn J., Nabors G., Nielsen C. Marked enhancement of the immune response to BioThrax® (Anthrax Vaccine Adsorbed) by the TLR9 agonist CpG 7909 in healthy volunteers. *Vaccine* 2011; 29:6313–20. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.05.047.
39. Shaw C., Petrik M. Aluminum hydroxide injections lead to motor deficits and motor neuron degeneration. *J. Inorg. Biochem.* 2009; 103(11):1555–562. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2009.05.019.
40. Stewart V., McGrath S., Walsh D., Davis S., Hess A., Ware L., Kester K., Cummings J., Burge J., Voss G., Delchambre M., Garçon N., Tang D., Cohen J., Heppner D. Pre-clinical evaluation of new adjuvant formulations to improve the immunogenicity of the malaria vaccine RTS,S/AS02A. *Vaccine* 2006; 24(42-43):6483–92. DOI: 10.1016/j.vaccine.2006.06.033.
41. Stills H. Adjuvants and antibody production: dispelling the myths associated with Freund's complete and other adjuvants. *ILAR J.* 2005; 46(3):280–93. DOI: 10.1093/ilar.46.3.280.
42. Takeda K., Akira S. Toll-like receptors. *Curr. Protoc. Immunol.* 2015; 109: 14121–10. DOI: 10.1002/0471142735.im1412s77.
43. Tong N., Beran J., Kee S., Miguel J., Sánchez C., Bayas J., Vilella A., de Juanes J., Arrazola P., Calbo-Torrecillas F., de Novales E., Hamtiaux V., Lievens M., Stoffel M. Immunogenicity and safety of an adjuvanted hepatitis B vaccine in pre-hemodialysis and hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2005; 68(5):2298–2303. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00689.x.
44. Tse K., Horher A. Update on toll-like receptor-directed therapies for human disease. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66:77–80. DOI: 10.1136/ard.2007.078998.
45. Vesikari T., Groth N., Karvonen A., Borkowski A., Pellegrini M. MF59-adjuvanted influenza vaccine (FLUAD) in children: safety and immunogenicity following a second year seasonal vaccination. *Vaccine* 2009; 27:6291–95. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.02.004.
46. Wack A., Baudner B., Hilbert A., Manini I., Nuti S., Tavarini S., Scheffezik H., Uguzzoli M., Singh M., Kazzaz J., Montomoli E., Del Giudice G., Rappuoli R., O'Hagan D. Combination adjuvants for the induction of potent, long-lasting antibody and T-cell responses to influenza vaccine in mice. *Vaccine* 2008; 26(4):552–61. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.11.054.
47. Walberg K., Baron S., Poast J., Schwartz B., Izotova L., Pestka S., Peterson J. Interferon protects mice against inhalation anthrax. *J. Interferon Cytokine Res.* 2008; 28(10):597–601. DOI: 10.1089/jir.2007.0143.
48. Wang D. Monophosphoryl lipid A is an lipopolysaccharide-derived Toll-like receptor 4 agonist which may improve Alzheimer's disease pathology. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2013; 13(12): 1639–41. DOI: 10.1517/14712598.2013.838556.
49. Wegmann F., Gartlan K., Harandi A., Brinckmann S., Coccia M., Hillson W., Kok W., Cole S., Ho L., Lambe T., Puthia M., Svanborg C., Scherer E., Krashias G., Williams A., Blattman J., Greenberg P., Flavell R., Moghaddam A., Sheppard N., Sattentau Q. Polyethyleneimine is a potent mucosal adjuvant for viral glycoprotein antigens. *Nat. Biotechnol.* 2012; 30(9):883–8. DOI: 10.1038/nbt.2344.
50. Zhu Q., Egelston C., Vivekanandhan A., Uematsu S., Akira S., Klinman D., Belyakov I., Berzofsky J. Toll-like receptor ligands synergize through distinct dendritic cell pathways to induce T cell responses: implications for vaccines. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2008; 105(42): 16260–5. DOI: 10.1073/pnas.0805325105.

## References

1. Nikiforova A.N., Isakova-Sivak I.N., Erofeeva M.K., Fel'dblyum I.V., Rudenko L.G. [Results of studies on safety and immunogenicity of domestic subunit adjuvant vaccine – “Sovigrip” in volunteers aged 18–60]. *Epidemiol. Vaktsinoprofilakt.* 2014; 2(75):72–8.
2. Polovinkina V.S., Markov E.Yu. [Structure and immune-adjuvant properties of CpG-DNA]. *Med. Immunol.* 2008; 6:469–76.
3. Semenov B.F., Zverev V.V. [Concept of fast immunologic protection from pathogens]. *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* 2007; 4:93–100.
4. Semenov B.F., Zverev V.V., Khaitov R.M. [Forecasting of preventive vaccination development in the first decades of the XXI century]. *Immunologiya* 2009; 6:324–35.
5. Kharlamova F.S., Uchaikin V.F., Kuz'menko L.V., Chirun N.V., Legkov T.P., Fed'fiks L.V. [Experience in utilization of immune-modulator – polyoxidonium – for treatment of acute respiratory infections in children]. *Effektivnaya Farmakoterapiya* 2013; 13:12–21.
6. Ali R., Naqvi R., Kumar S., Bhat A., Rao D. Multiple antigen peptide containing B and T cell epitopes of F1 antigen of *Yersinia pestis* showed enhanced Th1 immune response in murine model. *Scand. J. Immunol.* 2013; 77(5):361–71. DOI: 10.1111/sji.12042.
7. Alving C., Peachman K., Rao M., Reed S. Adjuvants for human vaccines. *Curr. Opin. Immunol.* 2012; 24(3):310–15. DOI: 10.1016/j.coi.2012.03.008.
8. Amemiya K., Meyers J., Rogers T., Fast R., Bassett A., Worsham P., Powell B., Norris S., Krieg A., Adamovics J. CpG oligodeoxynucleotides augment the murine immune response to the *Yersinia pestis* F1-V vaccine in bubonic and pneumonic models of plague. *Vaccine* 2009; 27:2220–9. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.02.016.
9. Athié-Morales V., O'Connor GM, Gardiner CM. Activation of human NK cells by the bacterial pathogen-associated molecular pattern muramyl dipeptide. *J. Immunol.* 2008; 180(6):4082–89. DOI: 10.4049/jimmunol.180.6.4082.
10. Bode C., Zhao G., Steinhagen F., Kinjo T., Klinman D. CpG DNA as a vaccine adjuvant. *Expert Rev. Vaccines* 2011; 10(4):499–511. DOI: 10.1586/erv.10.174.
11. Brewer J. (How) do aluminium adjuvants work? *Immunol. Lett.* 2006; 102(1):10–15. DOI: 10.1016/j.imlet.2005.08.002.
12. Burke B., Gómez-Román V., Lian Y., Sun Y., Kan E., Ulmer J., Srivastava I., Barnett S. Neutralizing antibody responses to subtype B and C adjuvanted HIV envelope protein vaccination in rabbits. *Virology* 2009; 387(1):147–156. DOI: 10.1016/j.virol.2009.02.005.
13. Chabalgoity J., Baz A., Rial A., Grille S. The relevance of cytokines for development of protective immunity and rational design of vaccine. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2007; 18(1–2):195–207. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2007.01.016.
14. Chaitra M., Nayak R., Shaila M. Modulation of immune responses in mice to recombinant antigens from PE and PPE families of proteins of *Mycobacterium tuberculosis* by the Rib1 adjuvant. *Vaccine* 2007; 25(41):7168–76. DOI:10.1016/j.vaccine.2007.07.026.
15. Cutrera J., King G., Jones P., Kicenuik K., Gumpel E., Xia X., Li S. Safety and efficacy of tumor-targeted interleukin 12 gene therapy in treated and non-treated, metastatic lesions. *Curr. Gene Ther.* 2015; 15(1):44–54. DOI: 10.2174/1566523214666141127093654.
16. Del Giudice G., Fragañe E., Bugarini R., Hora M., Henriksson T., Palla E., O'hagan D., Donnelly J., Rappuoli R., Podda A. Vaccines with the MF59 adjuvant do not stimulate antibody responses against squalene. *Clin. Vaccine Immunol.* 2006; 13(9): 1010–1013. DOI: 10.1128/CVI.00191-06.
17. Dorn A., Kippenberger S. Clinical application of CpG-, non-CpG-, and antisense oligodeoxynucleotides as immunomodulators. *Curr. Opin. Mol. Ther.* 2008; 10(1):10–20.
18. Fraser C., Diener K., Brawn M., Hayball J. Improving vaccines by incorporating immunological adjuvants. *Expert Rev. Vaccines* 2007; 6:559–58. DOI: 10.1586/14760584.6.4.559.
19. Galli G., Hancock K., Hoschler K., DeVos J., Praus M., Bardelli M., Malzone C., Castellino F., Gentile C., McNally T., Del Giudice G., Banzhoff A., Brauer V., Montomoli E., Zamboni M., Katz J., Nicholson K., Stephenson I. Fast rise of broadly cross-reactive antibodies after boosting long-lasting human memory B cells primed by an MF59 adjuvanted pre-pandemic vaccine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009; 106:7962–7. DOI: 10.1073/pnas.0903181106.
20. Gao S., Basu S., Yang Z., Deb A., Hu M. Bioavailability challenges associated with development of saponins as therapeutic and chemopreventive agents. *Curr. Drug Targets* 2012; 13(14):1885–99. DOI: 10.2174/138945012804545498.
21. Giannini S., Hanon E., Moris P., Van Mechelen M., Morel S., Dessy

- F., Fourneau M., Colau B., Suzich J., Losonksy G., Martin M., Dubin G., Wettendorff M. 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; 24(33–34):5937–49. DOI: 10.1016/j.vaccine.2006.06.005.
22. Gupta K., Cooper C. A review of the role of CpG oligodeoxynucleotides as toll-like receptor 9 agonists in prophylactic and therapeutic vaccine development in infectious diseases. *Drugs R. D.* 2008; 9(3):37–145. DOI: 10.2165/00126839-200809030-00001.
23. Haasbach E., Droebner K., Vogel A., Planz O. Low-dose interferon Type I treatment is effective against H5N1 and swine-origin H1N1 influenza A viruses *in vitro* and *in vivo*. *J. Interferon Cytokine Res.* 2011; 31(6):515–25. DOI: 10.1089/jir.2010.0071.
24. Harandi A., Medaglini D., Shattock R.; Working Group convened by EUROPRISE. Vaccine adjuvants: a priority for vaccine research. *Vaccine*. 2010; 28(12):2363–66. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.12.084.
25. Hickey A., Lin J., Kummer L., Szaba F., Duso D., Tighe M., Parent A., Smiley S. Intranasal prophylaxis with CpG oligodeoxynucleotide can protect against *Yersinia pestis* infection. *Infect Immun.* 2013; 81(6):2123–32. DOI: 10.1128/IAI.00316-13.
26. Hong-Geller E., Chaudhary A., Lauer S. Targeting toll-like receptor signaling pathways for design of novel immune therapeutics. *Curr. Drugs Discov. Technol.* 2008; 5:29–38.
27. Honko A., Sriranganathan N., Lees C., Mizel S. Flagellin is an effective adjuvant for immunization against lethal respiratory challenge with *Yersinia pestis*. *Infect. Immun.* 2006; 74(2):1113–20. DOI: 10.1128/IAI.74.2.1113-1120.2006.
28. Iho S., Maeyama J., Suzuki F. CpG oligodeoxynucleotides as mucosal adjuvants. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2015; 11(3):755–60. DOI: 10.1080/21645515.2014.1004033.
29. Jurk M., Vollmer J. Therapeutic applications of synthetic CpG oligodeoxynucleotides as TLR9 agonists for immune modulation. *BioDrugs*. 2007; 21(6):387–401.
30. Karpova O., Nikitin N., Chirkov S., Trifonova E., Sheveleva A., Lazareva E., Atabekov J. Immunogenic compositions assembled from tobacco mosaic virus-generated spherical particle platforms and foreign antigens. *J. Gen. Virol.* 2012; 93(2):400–7. DOI: 10.1099/vir.0.036293-0.
31. Klinman D., Klaschik S., Sato T., Tross D. CpG oligonucleotides as adjuvants for vaccines targeting infectious diseases. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2009; 61:248–55. DOI: 10.1016/j.addr.2008.12.012.
32. Krieg A. Development of TLR9 agonists for cancer therapy. *J. Clin. Invest.* 2007; 117:1184–1194. DOI: 10.1172/JCI31414.
33. Michaud J., Hallé M., Lampron A., Thériault P., Préfontaine P., Filali M., Tribout-Jover P., Lantaigne A., Jodoin R., Cluff C., Brichard V., Palmanter R., Pilorget A., Larocque D., Rivest S. Toll-like receptor 4 stimulation with the detoxified ligand monophosphoryl lipid A improves Alzheimer's disease-related pathology. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013; 110(5):1941–6. DOI: 10.1073/pnas.1215165110.
34. Minang J., Inglefield J., Harris A., Lathey J., Alleva D., Sweeney D., Hopkins R., Lacy M., Bernton E. Enhanced early innate and T cell-mediated responses in subjects immunized with Anthrax Vaccine Adsorbed Plus CpG 7909 (AV7909). *Vaccine*. 2014; 32(50):6847–54. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.01.096.
35. Mohan T., Verma P., Rao D. Novel adjuvants & delivery vehicles for vaccines development: a road ahead. *Indian J. Med. Res.* 2013; 138(5):779–95.
36. Perrie Y., Kastner E., Kaur R., Wilkinson A., Ingham A. A case-study investigating the physicochemical characteristics that dictate the function of a liposomal adjuvant. *Hum. Vaccin Immunother.* 2013; 9(6):1374–81. DOI: 10.4161/hv.24694.
37. Rueckert C., Guzmán C. Vaccines: from empirical development to rational design. *PLoS Pathog.* 2012; 8(11):e1003001. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003001.
38. Rynkiewicz D., Rathkopf M., Sim I., A. Waytes T., Hopkins R.J., Giri L., DeMuriac D., Ransom J., Quinn J., Nabors G., Nielsen C. Marked enhancement of the immune response to BioThrax® (Anthrax Vaccine Adsorbed) by the TLR9 agonist CpG 7909 in healthy volunteers. *Vaccine*. 2011; 29:6313–20. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.05.047.
39. Shaw C., Petrik M. Aluminum hydroxide injections lead to motor deficits and motor neuron degeneration. *J. Inorg. Biochem.* 2009; 103(11):1555–562. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2009.05.019.
40. Stewart V., McGrath S., Walsh D., Davis S., Hess A., Ware L., Kester K., Cummings J., Burge J., Voss G., Delchambre M., Garçon N., Tang D., Cohen J., Heppner D. Pre-clinical evaluation of new adjuvant formulations to improve the immunogenicity of the malaria vaccine RTS,S/AS02A. *Vaccine*. 2006; 24(42–43):6483–92. DOI: 10.1016/j.vaccine.2006.06.033.
41. Stills H. Adjuvants and antibody production: dispelling the myths associated with Freund's complete and other adjuvants. *ILAR J.* 2005; 46(3):280–93. DOI: 10.1093/ilar.46.3.280.
42. Takeda K., Akira S. Toll-like receptors. *Curr. Protoc. Immunol.* 2015; 109:14121–10. DOI: 10.1002/0471142735.im1412s77.
43. Tong N., Beran J., Kee S., Miguel J., Sánchez C., Bayas J., Vilella A., de Juanes J., Arrazola P., Calbo-Torreillas F., de Novales E., Hamtiaux V., Lievens M., Stoffel M. Immunogenicity and safety of an adjuvanted hepatitis B vaccine in pre-hemodialysis and hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2005; 68(5):2298–303. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00689.x.
44. Tse K., Horher A. Update on toll-like receptor-directed therapies for human disease. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66:77–80. DOI: 10.1136/ard.2007.078998.
45. Vesikari T., Groth N., Karvonen A., Borkowski A., Pellegrini M. MF59-adjuvanted influenza vaccine (FLUAD) in children: safety and immunogenicity following a second year seasonal vaccination. *Vaccine*. 2009; 27:6291–95. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.02.004.
46. Wack A., Baudner B., Hilbert A., Manini I., Nuti S., Tavarini S., Scheffczyk H., Ugozzoli M., Singh M., Kazzaz J., Montomoli E., Del Giudice G., Rappuoli R., O'Hagan D. Combination adjuvants for the induction of potent, long-lasting antibody and T-cell responses to influenza vaccine in mice. *Vaccine*. 2008; 26(4):552–61. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.11.054.
47. Walberg K., Baron S., Poast J., Schwartz B., Izotova L., Pestka S., Peterson J. Interferon protects mice against inhalation anthrax. *J. Interferon Cytokine Res.* 2008; 28(10):597–601. DOI: 10.1089/jir.2007.0143.
48. Wang D. Monophosphoryl lipid A is an lipopolysaccharide-derived Toll-like receptor 4 agonist which may improve Alzheimer's disease pathology. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2013; 13(12): 1639–41. DOI: 10.1517/14712598.2013.838556.
49. Wegmann F., Gartlan K., Harandi A., Brinckmann S., Coccia M., Hillson W., Kok W., Cole S., Ho L., Lambe T., Puthia M., Svanborg C., Scherer E., Krashias G., Williams A., Blattman J., Greenberg P., Flavell R., Moghaddam A., Sheppard N., Sattentau Q. Polyethyleneimine is a potent mucosal adjuvant for viral glycoprotein antigens. *Nat. Biotechnol.* 2012; 30(9):883–8. DOI: 10.1038/nbt.2344.
50. Zhu Q., Egelston C., Vivekanandhan A., Uematsu S., Akira S., Klinman D., Belyakov I., Berzofsky J. Toll-like receptor ligands synergize through distinct dendritic cell pathways to induce T cell responses: implications for vaccines. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008; 105(42): 16260–5. DOI: 10.1073/pnas.0805325105.

#### Authors:

Semakova A.P., Mikshis N.I. Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe". 46, Universitetskaya St., Saratov, 410005, Russian Federation. E-mail: rusrap@microbe.ru

#### Об авторах:

Семакова А.П., Микшис Н.И. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». Российская Федерация, 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: rusrap@microbe.ru

Поступила 28.04.15.