

Молекулярно-биологические проблемы создания лекарственных средств и изучение механизма их действия

DOI: 10.30906/0023-1134-2019-53-11-3-8
© Коллектив авторов, 2019

*Н. А. Алпатова**, *Ж. И. Авдеева*, *Т. Н. Никитина*, *Н. В. Медуницын*

АДЬЮВАНТНЫЕ СВОЙСТВА ЦИТОКИНОВ ПРИ ВАКЦИНАЦИИ (ОБЗОР)

ФГБУ "Научный центр экспертизы средств медицинского применения" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 127051, Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2.
* e-mail: alpatova@expmed.ru

Вакцинопрофилактика является самым эффективным способом снижения уровня заболеваемости. Однако выраженность иммунного ответа, развивающегося после введения большинства инактивированных вакцин, недостаточна при их использовании без адъювантов. Особого внимания заслуживает вопрос иммунопрофилактики лиц с нарушением иммунного статуса, относящихся к группе повышенного риска. Оптимизировать развитие протективного иммунитета при вакцинации лиц со сниженной иммунологической активностью можно при использовании соответствующих адъювантов при вакцинации. В качестве потенциальных иммуноадъювантов можно рассматривать цитокины, которые регулируют в организме каскад иммунных реакций на любое антигенное воздействие и оказывают влияние на развитие антигенспецифического иммунного ответа. В настоящем обзоре представлен краткий анализ результатов изучения иммуноадъювантных свойств цитокинов, используемых для повышения эффективности вакцин календаря прививок и вакцин, вводимых по эпидемическим показаниям.

Ключевые слова: адъюванты; вакцины; цитокины; врожденный и адаптивный иммунитет; вируснейтрализующие антитела; эффективность вакцины.

Интенсивность и характер иммунного ответа при вакцинации зависит от многих факторов, прежде всего от свойств вакцины, пути и схемы ее введения, а также от особенностей, свойственных отдельным индивидуумам (таких как возраст, пол, генетические особенности и сопутствующие заболевания) [1 – 3]. Многие современные вакцины содержат высокоочищенные антигены (АГ) с улучшенными показателями профиля безопасности, однако иммунный ответ, который они вызывают, не всегда является оптимальным. Целесообразность применения адъювантов при вакцинации продиктована необходимостью повышения иммуногенности вакцин, изменения характера иммунного ответа, усиления иммунологической памяти, уменьшения дозы вакцины и кратности ее введения [4]. Цитокины, которые являются естественными регуляторами развития иммунного ответа на всех его этапах на любое антигенное воздействие, можно рассматривать в качестве потенциальных иммуноадъювантов при вакцинации [2].

Цитокины вовлечены во все звенья иммунного ответа, включая дифференцировку иммунокомпетентных клеток-предшественников, презентацию АГ, активацию и пролиферацию клеток, экспрессию молекул адгезии и т.д. [5].

Индукция синтеза цитокинов и экспрессии их рецепторов происходит при активации миелоидных, лимфоидных и ретикуло-эндотелиальных клеток [5].

Цитокины воздействуют на клетки местно или системно в очень низких концентрациях [5, 6].

Цитокины подразделяются на несколько классов — интерлейкины (IL), интерфероны (IFN α , β , γ), факторы некроза опухолей (TNF α , β), факторы роста гемопоэтических клеток (колониестимулирующие факторы G-CSF, M-CSF, GM-CSF) и др., факторы роста нелимфоидных клеток (фактор роста эндотелия сосудов, эпидермальный фактор роста и др.) [1, 5, 6].

В настоящее время зарегистрированы и применяются в медицинской практике биотехнологические лекарственные препараты, действующим компонентом которых являются рекомбинантные белки цитокинов, такие как IL-1 β , IL-2, IFN α -2b, IFN β -1a, IFN β -1b, IFN γ , G-CSF (филграстим, ленограстим).

Цель настоящего обзора — обобщить данные по изучению и характеристике адъювантных свойств цитокинов, используемых для повышения эффективности вакцин календаря прививок и вакцин, вводимых по эпидемическим показаниям.

Данные литературы свидетельствуют о стимулирующем действии отдельных цитокинов (IL-1, IL-2, IL-7, IL-12, IL-15, IL-18, IL-21, GM-CSF, TNF α , IFN β , IFN γ), используемых с целью повышения иммуногенной активности вакцин при иммунизации против ряда инфекций на различных экспериментальных моделях и при сочетанном применении вакцин и лекарственных препаратов на основе рекомбинантных цитокинов

человека [11, 18 – 22, 25, 26, 28 – 32, 37, 39, 43, 45, 48, 53].

IL-1 является основным представителем группы провоспалительных цитокинов, продуцируемых Мо/Мф, нейтрофилами, дендритными клетками (ДК), активированными В- и Т-Лф, НК-клетками. IL-1 играет основную роль в развитии воспалительной реакции. Оказывая разнообразное действие на клетки врожденного и адаптивного иммунитета, IL-1 стимулирует, соответственно, проявления того и другого вида иммунитета. Он участвует в активации Т-Лф, повышая продукцию IL-2, активирует Th1 звено иммунного ответа, стимулирует пролиферацию и дифференцировку различных типов клеток [5].

Проявляемый адьювантный эффект IL-1, выявленный при изучении его способности стимулировать развитие как гуморального, так и клеточного иммунитета, связан с активацией Т- и В-клеток на начальных стадиях иммунного ответа. Установлено, что IL-1 способствует усилению первичного иммунного ответа на АГ и увеличению его длительности. При этом его эффект как адьюванта опосредуется действием на антигенпрезентирующие клетки (АПК) и зависит от уровня экспрессии CD28 на эффекторных Т-клетках [7]. Предполагается, что влияние IL-1 на созревание АПК подобно эффекту адьювантов, активирующих Toll-подобные рецепторы или развитие воспаления. Показан эффект IL-1 в регуляции активации ДК, который заключается в стимуляции продукции цитокинов и дифференцировки наивных Т-клеток [8]. О важной роли IL-1 в развитии иммунного ответа на микроорганизмы свидетельствует тот факт, что при инфицировании более высокий уровень и более ранние сроки заболеваемости и гибели отмечены у животных с нокаутом рецептора IL-1R1 или адаптерного белка MyD88, которые участвуют в передаче сигналов, необходимых для проявления биологического действия IL-1 [9]. Показано, что IL-1 способствует как дифференцировке наивных CD4 Т-клеток в регуляторные клетки Th17, так и росту CD4+ Т-клеток памяти, секретирующих IL-17 [10]. Отмечается, что формирование протективного иммунитета у мышей, иммунизированных АГ *Mycobacterium tuberculosis*, опосредуется IL-17 [11]. В других сообщениях подчеркивается, что у человека IL-1β играет важную роль в индукции клеток Th17, которые участвуют в развитии протективного иммунного ответа на внеклеточные бактерии, *Toxoplasma gondii* и грибы [12, 13]. Механизм стимулирующего эффекта IL-1 на CD4+ Т-клетки до конца не ясен, но известно, что активация адаптерного белка MyD88 и сигнального пути NF-κB, которые связаны с IL-1, способствует пролиферации активированных CD4+ Т-клеток [14].

При изучении влияния IL-1 на развитие гуморального иммунного ответа выявлено, что IL-1 посредством его связывания с IL-1R1 стимулирует выработку фолликулярными Т-хелперами цитокинов IL-4/IL-21, которые способствуют дифференцировке В-клеток в клетки памяти или в плазматические клетки, продуцирующие АТ [15].

Показано, что IL-1 стимулирует рост, дифференцировку и миграцию антигенспецифических CD8 Т-клеток [16]. Предполагается, что основным механизмом, посредством которого IL-1 усиливает ответы CD4+ и CD8+ Т-клеток, является повышение выживаемости эффекторных клеток. IL-1 увеличивает количественное содержание как субпопуляции CD4+ Т-Лф, которые дифференцируются в клетки Th17, так и эффекторных CD8-клеток, которые экспрессируют гранзим В. Из широкого спектра цитокинов только IL-1α и IL-1β опосредуют эту функцию. Способность IL-1 оказывать влияние на рост и дифференцировку эффекторных клеток, а также на сохранение повышенной эффекторной активности дифференцированных клеток при развитии вторичного иммунного ответа свидетельствует о том, что IL-1, как “адьювант”, может усиливать иммуногенность слабых вакцин, повышая их протективный эффект [17].

IL-2 представляет собой фактор роста и дифференцировки Т-Лф, НК-клеток и в меньшей степени В-Лф. IL-2 играет основную роль не только в клональной пролиферации активированных Т-Лф, но и является фактором их жизнеспособности, поскольку в отсутствие IL-2 активированные клетки подвергаются апоптозу. Продуцируемый активированными Т-хелперами IL-2 выполняет ключевую роль в процессе инициации и развития иммунного ответа. IL-2, по сравнению с другими цитокинами, наиболее изучен при использовании в качестве адьюванта при вакцинации.

Адьювантный эффект IL-2 в отношении вакцины против бешенства впервые показан в исследованиях (1989) [18, 19]. Введение аутобредным мышам инактивированной антирабической вакцины в сочетании с rIL-2 значительно повышало протективный эффект вакцины. Поскольку увеличения титров противовирусных АТ отмечено не было, предполагается, что повышение резистентности животных при заражении обусловлено изменением состояния клеточно-опосредованного иммунного ответа [19]. Отмечается, что введение rIL-2 вместе с антирабической вакциной защищает от 30 до 50 % животных, инфицированных экспериментальным вирусом бешенства [18]. Адьювантный эффект ряда цитокинов (TNFα, IL-1α, IL-2, IFNγ) выявлен при их введении с инактивированной вакциной против вируса бешенства. При этом наиболее выраженное стимулирующее действие проявили IL-2 и IFNγ, а самый высокий уровень вируснейтрализующих АТ отмечен при применении комплекса этих цитокинов [20].

При изучении возможности повышения эффективности противогриппозных вакцин с помощью цитокинов в качестве адьювантов в тестах *in vitro* показано, что добавление rIL-2 и rIL-6 к спленоцитам зрелых мышей, ранее инфицированных вирусом гриппа, восстанавливает сниженную цитолитическую активность CD8+ Т-клеток до уровня, наблюдаемого у инфицированных молодых особей. Отмечается, что мононуклеарные клетки периферической крови пожилых лиц после заражения вирусом гриппа секретируют более

низкие уровни IL-2 и более высокие уровни IL-6 по сравнению с уровнем молодых лиц. Добавление rIL-2 и rIL-6 к клеткам доноров пожилых лиц снижает долю апоптотических эффекторных CD8⁺ Т-клеток до уровней, выявляемых у молодых лиц. Отмечается стимуляция дифференцировки специфических к вирусу гриппа эффекторных CD8⁺ Т-клеток. Авторы предполагают, что использование данного подхода может быть полезно при разработке новых противогриппозных вакцин с целью улучшения иммунного ответа, опосредованного CD8⁺ Т-клетками, у пожилых лиц [21].

IL-7 в системе адаптивного иммунитета играет центральную роль в пролиферации и дифференцировке Т- и В-клеток [5]. При изучении адьювантных свойств IL-7 выявлено, что после иммунизации животных экспериментальной вакциной против бешенства, содержащей рекомбинантный вирус бешенства (RABV), экспрессирующий ген IL-7 мыши (rLBNSE-IL-7), более высокий уровень В-клеток памяти сохранялся до 360 сут, поэтому при повторном воздействии вируса они дифференцируются в клетки, секретирующие АТ, что приводит к быстрой и интенсивной продукции вторичных вируснейтрализующих АТ. По-видимому, повышенный уровень экспрессии IL-7 усиливает продукцию первичных и вторичных АТ к RABV [22].

Рядом авторов показано, что при совместном введении вакцины против гриппа и белка слияния Fc-IL-7 выявлялись антиген-специфические АТ в более высоких титрах, а также перекрестно-реагирующие АТ, специфические к другим вирусам гриппа, в более ранние сроки, по сравнению с ответом на введение одной вакцины, как у мышей, так и у обезьян. При этом на фоне использования адьюванта у мышей отмечен более высокий уровень защиты от гетерологичных вирусов гриппа [23].

IL-12 вырабатывается клетками системы врожденного иммунитета и является связующим звеном между врожденным и адаптивным иммунитетом. Главной функцией IL-12, обусловленной его способностью стимулировать цитотоксические Лф и индуцировать дифференцировку клеток Th1, является запуск клеточных механизмов защиты от внутриклеточных патогенов. В связи с этим добавление IL-12 в качестве адьюванта к схеме иммунизации при использовании вакцин, вызывающих формирование иммунного ответа по типу Th1, считается целесообразным. На модели лейшманиоза у мышей показано, что сочетанное введение растворимого АГ лейшмании и rIL-12 за 14 сут до заражения *Leishmania major* обеспечивало защиту животных, которая была опосредована стимуляцией CD4⁺ Th1-клеток, специфических к АГ лейшмании [24]. Эффективность IL-12 как адьюванта отмечена при его использовании с противотуберкулезной вакциной [25].

Известно, что противогриппозные вакцины вводят ежегодно, у пожилых лиц они вызывают слабый и кратковременный иммунитет. Для повышения эффективности указанных вакцин в этой возрастной группе

лиц необходимы новые стратегии вакцинации. Сообщается, что включение в цельноклеточную инактивированную вакцину IL-12, связанного с мембраной вирусных частиц, способствует снижению дозы вакцины, вызывая при этом повышение протективного иммунного ответа у пожилых лиц, которые слабо реагируют при использовании существующих схем вакцинации [26].

IL-15 является иммуномодулирующим цитокином с широким спектром биологических эффектов. Он играет важную роль в активации, пролиферации и дифференцировке CD8⁺ Т-клеток и NK-клеток. При подкожном введении экспериментальным животным противотуберкулезной вакцины совместно с IL-15 наблюдался более выраженный иммунный ответ, оцениваемый по уровню формирования как CD8⁺ Т-клеток, так и АТ на *Mycobacterium tuberculosis* по сравнению со стандартной вакциной БЦЖ. При этом ответ CD4⁺ Т-клеток в обеих группах был одинаковым [27]. При иммунизации животных ДНК-вакциной, несущей гены белка слияния (АГ 85А *M. tuberculosis* и IL-15), отмечено формирование выраженного иммунного ответа по типу Th1 [28].

Влияние повышенного уровня экспрессии IL-15 на иммуногенность RABV изучено при использовании экспериментальной вакцины, содержащей рекомбинантный RABV (rRABV), экспрессирующий IL-15 мыши (LBNSE-IL15). У мышей, иммунизированных LBNSE-IL15, наблюдалась стимуляция созревания ДК, существенное увеличение количества фолликулярных Т-клеток хелперов, В-клеток в зародышевом центре и плазматических клеток, более высокие титры вируснейтрализующих АТ и проявление более выраженного протективного эффекта [29].

Используемые противогриппозные вакцины неэффективны в отношении новых вирусов гриппа, а штамм, который может быть причиной следующей вспышки гриппа непредсказуем; поэтому разработка вакцины против широкого спектра вирусов гриппа остается первоочередной задачей. Для ее решения была разработана новая вакцина с использованием рекомбинантного вируса коровьей оспы в качестве вакцинного вектора, экспрессирующего вирусные белки H5N1 (HA, NA, M1, M2 и NP) вместе с rIL-15 в качестве адьюванта. Отмечается, что вакцина защищала мышей от летальных осложнений, увеличивая выживаемость при заражении вирусом гриппа H7N9 человека, сезонным H3N2, вирусом пандемии-2009 H1N1 и высокопатогенным вирусом H7N7. После заражения любым из указанных вирусов отмечен более высокий уровень специфических ответов на вакцину [30].

IL-18 входит в семейство IL-1, играет важную роль в развитии как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа. В сочетании с IL-12 участвует в индукции синтеза клетками IFN γ , а в отсутствие IL-12 — индуцирует синтез IL-4, который является антагонистом IFN γ . При изучении иммуногенности экспериментальной вакцины на основе рекомбинантного вируса бешенства, экспрессирующего IL-18 (rHEP-IL18),

установлено, что у мышей после однократного внутримышечного введения rHEP-IL18 выявлялись более высокие уровни IFN γ , а также более высокие титры вируснейтрализующих АТ и более выраженный клеточный иммунный ответ по сравнению с иммунизацией исходным вирусом. При заражении RABV дикого типа процент выживших мышей также был выше в группе, иммунизированной rHEP-IL18. Авторы предполагают, что IL-18 обладает адьювантной активностью и может быть использован в качестве адьюванта для новых вакцин против бешенства [31].

IL-21 играет важную роль в регуляции иммунных реакций. При изучении адьювантных свойств IL-21 показано, что сочетанное введение экспериментальным животным IL-21 мыши с вакцинами против ВИЧ-1 способствовало повышению уровня NK-клеток и усилению ответа Т-клеток [32]. При изучении роли IL-21 в развитии иммунного ответа, индуцированного вакциной, содержащей rRABV, показано, что у мышей с дефицитом рецептора к IL-21 уровни первичных и вторичных АТ к RABV были ниже, по сравнению с мышами, имеющими указанный рецептор. Очевидно, что отсутствие IL-21 влияет на индукцию специфических АТ после вакцинации против бешенства [33]. У животных, иммунизированных вакциной, содержащей rRABV, экспрессирующей IL-21 мыши, выявлены более высокие титры вируснейтрализующих АТ в первые 6 недель, что способствовало более выраженному протективному эффекту вакцины [34].

Колониестимулирующие факторы (CSF) представлены 3 цитокинами — GM-CSF, G-CSF и M-CSF, которые продуцируются клетками стромы костного мозга, Мф, активированными Т-Лф.

Показана роль GM-CSF в регуляции иммунного ответа против RABV. При использовании для иммунизации rRABV, экспрессирующих GM-CSF или Gag HIV-1, выявлено увеличение АПК в селезенке и дренирующих лимфатических узлах животных, иммунизированных rRABV с GM-CSF. Авторами подчеркивается роль GM-CSF в регуляции иммунитета, опосредованного эффекторными CD8⁺ Т-клетками против RABV [35]. Предшествующая иммунизация rRABV, экспрессирующим GM-CSF (LBNSE-GM-CSF), способствует развитию интенсивного иммунного ответа и защите от заражения животных летальными дозами RABV дикого типа. Внутримозговое введение мышам LBNSE-GM-CSF приводит к значительно более высокому уровню экспрессии хемокинов / цитокинов и более выраженной инфильтрации воспалительных и иммунных клеток в ЦНС, чем при введении исходного штамма. У мышей, получавших LBNSE-GM-CSF, отмечено повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера и увеличение продукции вируснейтрализующих АТ [36].

Введение GM-CSF стимулирует развитие специфического иммунного ответа на дифтерийный анатоксин у старых мышей [37].

Перспективность использования GM-CSF в качестве адьюванта показана и для ВИЧ-1-специфической

ДНК-вакцины. При введении указанной вакцины в сочетании с плазмидой, несущей ген GM-CSF, наблюдалась стимуляция пролиферации CD4⁺ Т-клеток, продуцирующих цитокины IFN γ , TNF α и IL-2 [38]. Показано, что введение ДНК-вакцины HIV-1 tat/pol/gag/env с GM-CSF приводит к значительному повышению уровня IL-17 в сыворотке крови иммунизированных животных. Полученные результаты свидетельствуют об эффективной роли GM-CSF в индукции выработки IL-17 [39].

Учитывая важную роль IFN в формировании иммунитета, одним из наиболее перспективных направлений их применения является использование в качестве адьювантов при вакцинации. Результаты изучения адьювантных свойств IFN свидетельствуют о целесообразности использования IFN для повышения эффективности вакцин [40, 41]. Подчеркивается, что адьювантная активность IFN типа I проявляется в активации В- и Т-клеток, а также в стимуляции процесса презентации АГ [42].

При изучении иммунного ответа на векторную вакцину, содержащую рекомбинантный вирус бешенства rRV, экспрессирующий как Gag HIV-1, так и IFN β , показано, что экспрессия IFN β снижает репликацию вируса примерно в 100 раз. У мышей, иммунизированных rRV, экспрессирующим IFN β , отмечено повышение функциональной активности CD8⁺ Т-клеток, что свидетельствует о более выраженном иммунном ответе [43].

IFN γ продуцируется активированными Т- и NK-клетками, участвует в опосредовании взаимосвязей между Лф и Мф и в регуляции соотношения клеточной и гуморальной составляющих иммунного ответа. Являясь основным продуктом Th1-клеток, IFN γ снижает активность Th2-клеток, в результате чего усиливает развитие клеточно-опосредованного иммунитета. При использовании IFN γ в качестве адьюванта в сочетании с различными вакцинами (гриппозной, противомаларийной) наблюдали существенное усиление защиты против соответствующей инфекции [44].

TNF α — провоспалительный цитокин, обладающий широким спектром активности. При изучении влияния TNF α на иммунный ответ экспериментальных животных, индуцированный инактивированной вакциной против RABV, установлено, что однократное введение TNF α в дозе 1,3 нг перед иммунизацией животных способствует повышению резистентности к заражению RABV в 4 раза. При этом усиления синтеза вируснейтрализующих АТ не отмечено [21].

Изучение влияния TNF на повышение эффективности противотуберкулезной вакцины проведено с использованием нового штамма rBCG, экспрессирующего гены, кодирующие белки слияния Ag85B-Esat6-TNF-alpha в штамме BCG Danish. Выявлено, что иммунизация лабораторных животных новым штаммом индуцирует развитие более выраженного иммунного ответа, по сравнению с rBCG-Ag85B-Esat6 или родительским штаммом BCG Danish [45].

Способность лигандов TNF стимулировать иммунный ответ на ДНК-вакцину против Gag ВИЧ-1 показана при использовании вакцины, содержащей гены, кодирующие белки слияния Surfactant Protein D (SP-D) и лигандов суперсемейства TNF (TNFSFL) 4 – 1BBL, OX40L, RANKL, LIGHT, CD70 и BAFF. Отмечается, что более выраженный ответ на вакцину характерен для Т-клеток [46].

Мукозальная иммунная система является автономной подсистемой иммунитета. Важным признаком мукозной реакции является синтез секреторных IgA АТ [47]. Для создания эффективных мукозных вакцин необходимы безопасные и мощные адъюванты. Имеются сообщения о положительных результатах использования IL-1 β , IL-2, IL-12, IL-15, IL-18, IL-23, IL-33, GM-CSF, IFN типа I, мутанта TNF α (mTNF-K90R) как сочетано с вакцинами, так и при включении генов указанных цитокинов в плазмиду ДНК-вакцин, при иммунизации животных против гриппа, столбняка, вируса простого герпеса, ВИЧ и др. [48, 49].

Очень актуальной является проблема стимуляции вакцинации лиц со сниженной иммунореактивностью. В связи с этим целесообразно применение цитокинов как адъювантов при вакцинации ранее неответающих лиц, а также лиц, страдающих иммунологической недостаточностью. При повторной вакцинации лиц, не ответивших на первое введение вакцины против гепатита В, в сочетании с IL-2, введенном через 1 ч после вакцинации, наблюдался выраженный иммунный ответ. При этом формирование специфических АТ зарегистрировано через 15 нед после вакцинации, тогда как у пациентов, вакцинированных без цитокина, развития иммунного ответа в указанные сроки не отмечено [50]. Адъювантный эффект IL-2 зарегистрирован также при вакцинации лиц со вторичными иммунодефицитами, развившимися в результате хронических заболеваний и интенсивной терапии. Так, при проведении клинических исследований с использованием вакцины против гепатита В показано, что IL-2 способствует формированию стойкого иммунитета у пациентов с уремией, у которых ранее не отмечено формирования протективного ответа на вакцину. Применение rIL-2 в комбинации с вакциной против гепатита В обеспечивало более интенсивное образование АТ к HBsAg у лиц с иммунодефицитом, у которых АТ не выявлялись в ответ на вакцинацию без rIL-2 [51].

Использование IFN γ у пациентов с иммунодефицитом вместе с вакциной против гепатита В способствовало ускоренному синтезу специфических АТ в более высоких титрах по сравнению с группой лиц, вакцинированных без цитокина [52]. Сокращение сроков появления специфических АТ отмечено у пациентов, находящихся на гемодиализе, при их вакцинации против гепатита В с rIFN α -2b в качестве адъюванта [53].

Стимулирующий эффект GM-CSF отмечен при его использовании с вакциной против гепатита В у больных с лимфопролиферативными нарушениями, у которых выявлено снижение ответности на вакцину.

При вакцинации на фоне введения GM-CSF у пациентов с нарушением формирования АТ к HBsAg специфические АТ выявлялись в достаточном титре (> 100 мМЕ/мл) [54]. У больных хронической почечной недостаточностью при вакцинации против гепатита В обнаружен низкий уровень защитных АТ к HBsAg. Однако при вакцинации указанных больных на фоне GM-CSF наблюдается более высокий процент сероположительных лиц [55, 56].

Цитокины, в основном, стимулируют иммунные реакции с помощью одного или нескольких из следующих механизмов: активация воспаления, индукция выработки цитокинов и хемокинов, усиление процессинга и презентации АГ, активация АПК (повышение экспрессии АГ гистосовместимости класса II и костимулирующих молекул) и усиление их миграции в лимфоидные ткани, активация Т- и В-клеток. Эффект влияния цитокинов выражается в повышении интенсивности иммунного ответа, увеличении его длительности, повышении титров протективных АТ, снижении дозы вакцины.

Таким образом, анализ литературы по результатам исследований адъювантного действия цитокинов позволяет заключить, что их сочетанное использование с вакцинами способствует стимуляции развития иммунного ответа на вакцину и достижению эффектов, которые опосредованы воздействием цитокинов как адъювантов. Однако в инструкции по применению лекарственных препаратов на основе рекомбинантных цитокинов человека не включено показание их использования в качестве адъювантов. Это обусловлено тем, что в настоящее время опыт применения цитокинов в качестве адъювантов в клинической практике ограничен немногочисленными исследованиями. В связи с этим необходимы дальнейшие экспериментальные исследования адъювантных свойств отдельных цитокинов и их сочетаний, вводимых вместе с вакцинами, характеризующихся разными свойствами, разной степенью иммуногенности и разными механизмами развития иммунитета, с целью проведения дальнейших клинических исследований. Многообразие цитокинов создает определенные трудности при выборе цитокина, необходимого для стимуляции иммунного ответа на конкретную вакцину. Не исключена возможность, что в некоторых случаях следует использовать набор цитокинов, отличающихся друг от друга механизмом действия.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ “НЦЭСМП” Минздрава РФ № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590046-9).

ЛИТЕРАТУРА

1. Н. В. Медуницын, А. Н. Миронов, А. А. Мовсесянц, *Теория и практика вакцинологии*, Москва (2015).
2. G. Leroux-Roels, *Vaccine.*, **28**(3), 25 – 36 (2010).
3. P. Zimmermann, N. Curtis., *Clin. Microbiol. Rev.*, **32**(2), e00084 – 18 (2019).

4. Ж. И. Авдеева, Н. А. Алпатова, В. П. Бондарев и др., *БИО-препараты. Профилактика, диагностика, лечение*, **1**(53), 15 – 20 (2015).
5. А. А. Ярилин, *Иммунология*, Москва (2010).
6. С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев, *Цитокины*, Санкт-Петербург (2008).
7. А. Khoruts, R. E. Osness, M. K. Jenkins, *Eur. J. Immunol.*, **34**(4), 1085 – 1090 (2004).
8. A. Wesa, A. Galy, *BMC Immunol.*, **3**, 14 (2002).
9. C. M. Fremont, D. Togbe, E. Doz, et al., *J. Immunol.*, **179**(2), 178 – 189 (2007).
10. P. J. Zwijnenburg, T. van der Poll, S. Florquin, et al., *J. Immunol.*, **170**(9), 4724 – 4730 (2003).
11. S. A. Khader, G. Bell, J. Pearl, et al., *Nat. Immunol.*, **8**, 369 – 377 (2007).
12. M. N. Kelly, J. K. Kolls, K. Happel, et al., *Infect Immun.*, **73**, 617 – 621 (2005).
13. W. Huang, L. Na, P. L. Fidel, P. Schwarzenberger, *J. Infect. Dis.*, **190**, 624 – 631 (2004).
14. S. Z. Ben-Sasson, J. Hu-Li, J. Quiel, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 7119 – 7124 (2009).
15. P. G. Ritvo, D. Klatzmann, *Front Immunol.*, **10**, 250 (2019).
16. Z. Shlomo, S. Z. Ben-Sasson, A. Hogg, et al., *J. Exp. Med.*, **210**(3), 491 – 502 (2013).
17. S. Z. Ben-Sasson, S. Caucheteux, M. Crank, et al., *Cytokine*, **56**(1), 122 – 125 (2011).
18. P. I. Perrin, M. L. Joffret, C. Leclerc, et al., *Immunobiology*, **177**(2), 199 – 209 (1988).
19. J. H. Nunberg, M. V. Doyle, S. M. York, and C. J. York, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **86**, 4240 – 4243 (1989).
20. V. E. C. J. Schijns, I. Th. M. Claassen, A. A. Vermeulen, et al., *J. Gen. Virol.*, **75**, 55 – 63 (1994).
21. X. Zhou, J. W. Hopkins, C. Wang, et al., *Oncotarget.*, **7**(26), 39171 – 39183 (2016).
22. Y. Li, M. Zhou, Z. Luo, et al., *J. Virol.*, **91**(7), e02324 – 16 (2017).
23. Y. B. Seo, S. J. Im, H. Namkoong, et al., *J. Virol.*, **88**(16), 8998 – 9009 (2014).
24. L. C. Afonso, T. M. Scharton, L. Q. Vieira, et al., *Science*, **263**, 235 – 237 (1994).
25. E. B. Lindblad, M. J. Elhay, R. Silva, et al., *Infect. Immun.*, **65**(2), 623 – 629 (1997).
26. T. Khan, C. L. Heffron, K. P. High, P. C. Roberts, *J. Interferon Cytokine Res.*, **34**(2), 129 – 139 (2014).
27. P.-Y. Perera, S. C. Derrick, K. Kolibab, et al., *Vaccine*, **27**(15), 2121 – 2127 (2009).
28. L. Sun, Q. Yuan, T. Xu, et al., *Biotechnol. Lett.*, **39**(8), 1159 – 1166 (2017).
29. T. Chen, Y. Zhang, Z. Wang, et al., *Virol. Sin.*, **32**(4), 317 – 327 (2017).
30. S. A. Valkenburg, O. T. Li, P. W. Mak, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **111**(15), 5676 – 5681 (2014).
31. W. Gai, W. Zheng, C. Wang, et al., *Oncotarget.*, **8**(53), 91505 – 91515 (2017).
32. B. Ju, D. Li, X. Ji, et al., *Cell Immunol.*, **303**, 55 – 65 (2016).
33. C. L. Dorfmeier, E. P. Tzvetkov, A. Gatt, J. P. McGettigan, *PLoS Negl Trop Dis.*, **7**(3), e2129 (2013).
34. Y. Zhang, M. Zhou, Z. Wang, et al., *J. Gen. Virol.*, **97**(12), 3154 – 3160 (2016).
35. C. N. Wanjalla, E. F. Goldstein, C. Wirblich, M. J. Schnell, *Virology*, **426**(2), 120 – 133 (2012).
36. H. Wang, G. Zhang, Y. Wen, et al., *PLoS. One.*, **6**(9), e25414 (2011).
37. M. Grasse, A. Meryk, C. Miggitsch, B. Grubeck-Loebenstern, *Vaccine*, **36**(31), 4672 – 4680 (2018).
38. V. C. Santana, R. R. Almeida, S. P. Ribeiro, et al., *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.*, **110**(8), 1010 – 1016 (2015).
39. M. Mahdavi, A. H. Tajik, M. Ebtekar, et al., *J. Path. Microbiol. Immunol.*, **125**(6), 596 – 603 (2017).
40. L. Bracci, V. La Sorsa, F. Belardelli, E. Proietti, *Expert Rev. Vaccines*, **7**(3), 373 – 381 (2008).
41. R. Toporovski, M. P. Morrow, D. B. Weiner, *Expert Opin Biol Ther.*, **10**(10), 1489 – 500 (2010).
42. M. G. Tovey, C. Lallemand, G. Thyphronitis, *Biol. Chem.*, **389**(5), 541 – 545 (2008).
43. E. J. Faul, C. N. Wanjalla, J. P. McGettigan, M. J. Schnell, *Virology*, **382**(2), 226 – 238 (2008).
44. M. Cao, O. Sasaki, A. Yamada, J. Imanishi, *Vaccine*, **10**, 238 – 242 (1992).
45. H. Shen, C. Wang, E. Yang, et al., *Microbiol. Immunol.*, **54**(8), 435 – 441 (2010).
46. S. K. Kanagavelu, V. Snarsky, J. M. Termini, S. Gupta, *Vaccine*, **30**(4), 691 – 702 (2012).
47. В. А. Ляшенко, *Мед. иммунол.*, **5**(1 – 2), 5 – 10 (2003).
48. H. Kayamuro, Y. Yoshioka, *J. Virol.*, **84**(24), 12703 – 12712 (2010).
49. A. L. Thompson and H. F. Staats, *Clin. Devel. Immunol.*, 2011: 289597 (2011).
50. Y. H. Chow, W. L. Huang, W. K. Chi, et al., *J. Virol.*, **71**(1), 169 – 178 (1997).
51. S. C. Meuer, H. Dumann, K. H. Meyer zum Buschenfelde, H. Kohler, *Lancet.*, **1**, 15 – 17 (1989).
52. J. A. Quiroga, I. Castillo, J. C. Porres, et al., *Hepatology*, **12**, 661 – 663 (1990).
53. M. E. Miquilena-Colina, T. Lozano-Rodríguez, L. García-Pozo, et al., *Vaccine*, **27**(41), 5654 – 5660 (2009).
54. M. Yađci., K. Acar, G. T. Sucak, et al., *Eur. J. Haematol.*, **79**(4), 292 – 296 (2007).
55. R. Jha, S. Lakhtakia, M. A. Jaleel, et al., *Ren Fail.*, **23**(5), 629 – 636 (2001).
56. F. Fabrizi, S. V. Ganeshan, V. Dixit, P. Martin, *Aliment Pharmacol. Ther.*, **24**(5), 789 – 796 (2006).

Поступила 30.04.19

ADJUVANT PROPERTIES OF CYTOKINES IN VACCINATION

N. A. Alpatova*, Zh. I. Avdeeva, T. N. Nikitina, and N. V. Medunitsyn

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, 127051 Russia

* e-mail: alpatova@expmed.ru

Vaccinal prophylaxis is the most effective way to reduce incidence rates. However, the severity of the immune response that develops after the introduction of most vaccines is insufficient when used without adjuvants. Special attention should be paid to the issue of immunoprophylaxis of patients with impaired immune status belonging to a group of high risk. It is possible to optimize the development of protective immunity during vaccination of patients with reduced immunological activity using the appropriate adjuvants during vaccination. Cytokines that regulate a cascade of immune responses to any antigenic effect in the body and influence the development of an antigen-specific immune response can be considered as potential immunoadjuvants. This review presents a brief analysis of the results of studying the immunoadjuvant properties of cytokines used to increase the effectiveness of vaccines according to the vaccination calendar and those used for epidemic indications.

Keywords: adjuvants; vaccines; cytokines; innate immunity; adaptive immunity; virus-neutralizing antibodies; vaccine efficacy.