

ДИНАМИКА ПРОДУКЦИИ ЦИТОКИНОВ ПРИ ИММУНИЗАЦИИ ПОЛИОМИЕЛИТНОЙ ВАКЦИНОЙ С АКДС *IN VIVO*

Самойликов Р.В.¹, Кузнецова В.С.², Намиот Е.Д.², Краскевич Д.А.¹,
Леонова А.Ю.¹, Греченко В.В.³

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Резюме. Иммунизация цельноклеточной адсорбированной коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакциной (АКДС) в редких случаях способна вызывать различные нежелательные эффекты (фебрильные судороги, нейромиегический синдром и др.). Во многих работах указывается, что развитие данных патологических процессов часто связывают с активностью цитокинов. Существуют специфические про- и противовоспалительные цитокины, высокий уровень которых связывают с развитием неврологических осложнений после АКДС. Например, IL-6 и IL-1 часто связывают с развитием фебрильных судорог и энцефалопатий. С другой стороны, существуют клинические данные, указывающие на снижение частоты осложнений после сочетанного введения вакцинных препаратов. Таким образом, представляет особый интерес исследование цитокинового профиля при комбинированном введении АКДС с другой вакциной, что в ряде случаев приводит к снижению количества осложнений и лучшей переносимости вакцины. Вакцина от полиомиелитной инфекции в настоящее время является одной из самых безопасных. Более того, в связи с тем, что данные препараты используются уже достаточно давно и интерес к ним не такой высокий, как раньше, количество новых экспериментальных работ конкретно по цитокиновым профилям многих вакцин ограничено. В основном все существующие работы направлены на изучение различных патологических процессов, связанных с введением вакцинного препарата. Это приводит к тому, что механизм формирования иммунного ответа остается не до конца изученным. Целью данной работы стало изучение воздействия сочетанного введения вакцин на цитокиновый профиль *in vitro*. Были получены результаты для следующих цитокинов: IL-2, RANTES, Eotaxin, MIP-1 β , IL-12p40, IL-4, IL-6, IL-1 α и G-CSF в сыворотке экспериментальных животных после комбинированного введения АКДС и полиомиелитной вакцины и отдельно полиомиелитной вакцины. Цитокиновый профиль определяли с помощью флуоресцентного

Адрес для переписки:

Самойликов Роман Владимирович
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин
и сывороток имени И.И. Мечникова»
141241, Россия, Московская обл, г. Пушкино,
ул. Солнечная, 3, кв. 5.
Тел.: 8 (926) 594-83-97.
E-mail: Roma_sam78@mail.ru

Address for correspondence:

Samoylikov Roman V.
I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera
141241, Russian Federation, Moscow Region, Pushkino,
Solnechnaya str., 3, apt 5.
Phone: 7 (926) 594-83-97.
E-mail: Roma_sam78@mail.ru

Образец цитирования:

Р.В. Самойликов, В.С. Кузнецова, Е.Д. Намиот,
Д.А. Краскевич, А.Ю. Леонова, В.В. Греченко
«Динамика продукции цитокинов при иммунизации
полиомиелитной вакциной с АКДС *in vivo*»
// Российский иммунологический журнал, 2021. Т. 24,
№ 4. С. 539-546.
doi: 10.46235/1028-7221-1075-DOC

© Самойликов Р.В. и соавт., 2021

For citation:

R.V. Samoylikov, V.S. Kuznetsova, E.D. Namiot,
D.A. Kraskevich, A.Yu. Leonova, V.V. Grechenko
“Dynamics of cytokine production during immunization with polio vaccine
with DTP *in vivo*”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy
Immunologicheskii Zhurnal, 2021, Vol. 24, no. 4, pp. 539-546.
doi: 10.46235/1028-7221-1075-DOC
DOI: 10.46235/1028-7221-1075-DOC

ридера MAGPIX компании Bio-Rad. В работе выявлены и описаны закономерности изменения цитокинового профиля как при самостоятельном введении полиомиелитной вакцины, так и в комплексе с АКДС-вакциной. Полученные в ходе работы результаты могут быть в дальнейшем использованы для более подробного изучения механизма формирования иммунного ответа на комбинированное введение вакцин и дальнейшего усовершенствования существующих препаратов.

Ключевые слова: IL-2, IL-4, IL-6, G-CSF, IL-1 α , IL-12p40, Eotaxin, MIP-1 β , мыши, АКДС, Полимикс, интерлейкины

DYNAMICS OF CYTOKINE PRODUCTION DURING IMMUNIZATION WITH POLIO VACCINE WITH DTP *IN VIVO*

Samoylikov R.V.^a, Kuznetsova V.S.^b, Namiot E.D.^b, Kraskevich D.A.^a, Leonova A.Yu.^a, Grechenko V.V.^c

^a I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

^b I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

^c N. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Moscow, Russian Federation

Abstract. Immunization with whole-cell adsorbed diphtheria-tetanus-pertussis vaccine (DTP) can cause various undesirable effects. The most common complications are febrile seizures, neuromyalgic syndrome and, in more severe cases, various encephalopathies. The listed complications are quite dangerous, especially in childhood, when primary DTP immunization is carried out. Many studies indicate that the development of these pathological processes is often associated with the action of various cytokines produced in response to vaccination. There are specific pro- and anti-inflammatory cytokines, the high levels of which are associated with the development of neurological complications after DTP vaccination. For example, IL-6 and IL-1 are often associated with the development of febrile seizures and encephalopathies. On the other hand, there are clinical data indicating a decrease in the incidence of complications after concomitant administration of vaccines. Thus, it is of particular interest to study the cytokine profile after the combined administration of DTP with another vaccine, which in some cases leads to a decrease in the number of complications and better tolerance of the vaccine. The vaccine against polio infection is currently one of the safest, but its effect on the level of cytokines is extremely poorly understood. Moreover, due to the fact that these drugs have been used for a long time and the interest in them is not as high as before, the number of new experimental works specifically on the cytokine profiles of many vaccines is limited. Basically, all existing work is aimed at studying various pathological processes associated with the introduction of a vaccine preparation. This leads to the fact that the mechanism of the formation of the immune response remains not fully understood. The aim of this work was to study the effect of combined vaccine administration on the cytokine profile. Results were obtained for the following cytokines: IL-2, RANTES, Eotaxin, MIP-1 β , IL-12p40, IL-4, IL-6, IL-1 α , and G-CSF determined in murine serum samples after combined administration of DTP and polio vaccine to the experimental animals. The cytokine profile was determined using Bio-Rad MAGPIX fluorescence reader. The study revealed and described the patterns of changes in the cytokine profile, both with the administration of the poliomyelitis vaccine alone, or in combination with the DTP vaccine. The results obtained in this work may be further used for more detailed studies on the mechanism of the immune response formation upon combined administration of vaccines and further improvement of existing drugs.

Keywords: IL-2, IL-4, IL-6, G-CSF, IL-1 α , IL-12p40, Eotaxin, MIP-1 β , mice, DPT, Polymilx, interleukins

Введение

Одним из важных направлений медицины в профилактике инфекционных заболеваний является применение вакцин. Среди большого разнообразия иммунобиологических препаратов, вак-

цина против дифтерии столбняка и коклюша (АКДС) прочно занимает свое место практически во всех национальных прививочных календарях. Из-за значительных побочных эффектов, таких как повышение температуры, местные реакции и более серьезных, но редких побочных эффектов,

во многих странах были введены субъединичные бесклеточные вакцины. С одной стороны, эти вакцины решили проблему реактогенности, но в то же время бесклеточные вакцины оказались менее эффективны, чем классические, что способствовало возрождению коклюша в странах, перешедших к бесклеточным вакцинам [2, 3]. Таким образом, в настоящее время улучшение вакцины АКДС идет по двум направлениям. Для бесклеточных вакцин – повышение концентрации или введение дополнительных антигенов, а также подбор новых адъювантов для увеличения эффективности [7]. Для цельноклеточной вакцины АКДС исследования идут в направлении снижения нежелательных эффектов путем комбинирования с другими вакцинами [5].

Введение вакцин вызывает иммунную реакцию как в месте введения, так и на системном уровне, что проявляется изменением цитокинового профиля как в месте введения, так и в кровотоке [6, 9]. Исследования цитокинового профиля при воздействии вакцин необходимы для изучения механизма формирования иммунитета с целью создания более совершенных вакцин.

В настоящей работе исследуется цитокиновый профиль (IL-2, RANTES, Eotaxin, MIP-1 β и IL-12p40, IL-4, IL-6, IL-1 α , G-CSF) в сыворотке экспериментальных животных после комплексной вакцинацией полиомиелитной и АКДС вакциной по сравнению с полиомиелитной вакциной.

Материалы и методы

В работе использовались мышлинейные BALB/c самки с весом 16–18 г, полученные из питомника «Стезар» (Россия). Животные содержались в условиях вивария НИИВС им. И.И. Мечникова. Мыши были разделены на 3 группы.

1-я группа состояла из 16 мышей и получала вакцину АКДС производства ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России» (Россия) и вакцину от полиомиелита («Полимилекс» производства Bilthoven Biologicals, В.В. (Нидерланды) и вакцина полиомиелитная пероральная, двухвалентная живая аттенуированная 1-го, 3-го типов «БиВак полио» производства ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Россия)). Вакцину АКДС на 1-й день и повторно на 14-й день от начала эксперимента, а также вместе с ней на 1-й день использовалась инактивированная вакцина от полиомиелита «Полимилекс», на 14-й день использовалась вакцина «БиВак».

2-я группа состояла из 16 мышей и получала инактивированную вакцину от полиомиелита на 1-й день и вакцину полиомиелитную пероральную на 14-й день от начала эксперимента.

3-я группа была контрольной, состояла из 6 мышей.

Вакцину АКДС вводили всем мышам внутривентриально. Вакцину «Полимилекс» вводили подкожно. Вакцину АКДС и «Полимилекс» вводили в количестве 1/320 дозы человека, разведенных стерильно в 100 мкл физиологического раствора производства ООО «Гротекс» (Россия) на одну мышь. Дозу для введения рассчитывали пересчетом однократной дозы для введения человеку на вес мышши. Вакцину «БиВак полио» вводили мышам перорально при помощи микропипетки. Вакцину «БиВак полио» вводили в количестве 1/320 дозы человека, разведенных стерильно в 40 мкл физиологического раствора на одну мышь. Дозу для введения рассчитывали так же пересчетом однократной дозы для введения человеку на вес мышши.

Через один день после первой и второй вакцинации, а также через 45 и 75 дней после начала эксперимента, у 4 мышей в каждой группе из хвостовой вены отбирали кровь в капиллярные пробирки Microvette Sarstedt (Германия), отделяли плазму. Определение цитокинового профиля проводили с использованием флуоресцентного ридера MAGPIX компании Bio-Rad. Для измерения использовался набор реактивов Bio-PlexPro Mouse Cytokine 23-plex компании Bio-Rad. Работа выполнена с использованием оборудования центра коллективного пользования НИИВС им. И.И. Мечникова.

Статистическую обработку проводили с применением пакета программ Excel (Microsoft, США) с использованием U-критерия Манна–Уитни. Нормальные значения представлены на диаграммах в виде поля ограниченного первым и третьим квартилем массива контрольных проб. Уровни цитокинов представлены в виде медианы с отклонениями представленными в виде максимального и минимального значения выборки. Статистические оценки считались значимыми при значении $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования цитокина IL-6 при введении мышам вакцин через день после первой вакцинации показали достоверные различия. Уровень IL-6 в группе получавшей вакцину АКДС и «Полимилекс» был выше, чем в группе получавшей только вакцину «Полимилекс» в 2 раза. Через день после второй вакцинации, уровень IL-6 в группе получавшей АКДС был выше в полтора раза по сравнению с группой, получавшей полиомиелитную вакцину. На 45-й день уровень IL-6 в группе получавшей вакцину АКДС снизился и оставался таким до окончания эксперимента. По результатам мы видим, что группа,

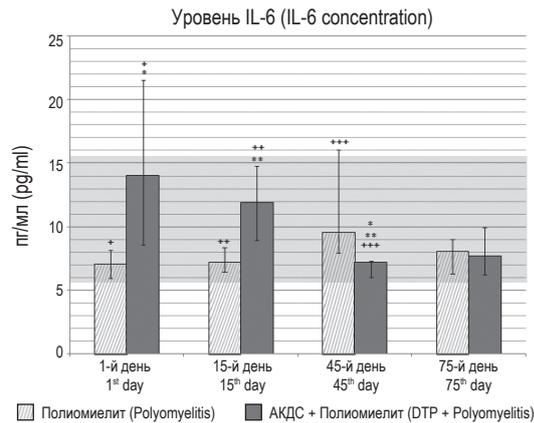


Рисунок 1. Концентрация IL-6 в сыворотке крови мышей
Примечание. По оси ординат концентрация в пг/мл, область контрольных значений на графике представлена как серое поле; *, ** – $p \leq 0,05$ при сравнении внутри группы получившей одну и ту же вакцину; +, ++, +++ – $p \leq 0,05$ при сравнении между группами получавшими разные вакцины.

Figure 1. IL-6 concentration in mice blood serum

Note. On the ordinate axis, concentration in pg/ml, the area of control values on the graph is presented as a gray field; *, **, $p \leq 0.05$ when compared within the group that received the same vaccine; +, ++, +++, $p \leq 0.05$ when compared between groups receiving different vaccines.

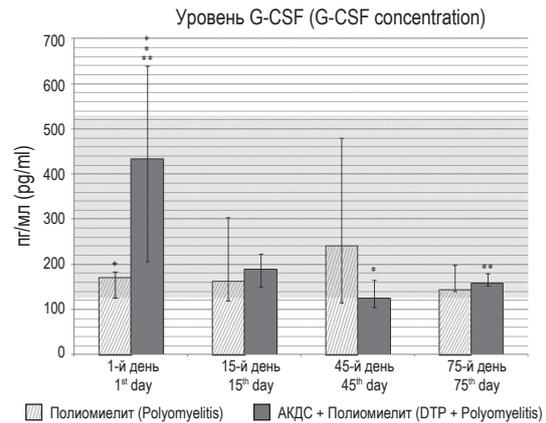


Рисунок 3. Концентрация G-CSF в сыворотке крови мышей

Примечание. По оси ординат концентрация в пг/мл, область контрольных значений на графике представлена как серое поле; *, ** – $p \leq 0,05$ при сравнении внутри группы получившей одну и ту же вакцину; + – $p \leq 0,05$ при сравнении между группами получавшими разные вакцины.

Figure 3. G-CSF concentration in mice blood serum

Note. On the ordinate axis, concentration in pg/ml, the area of control values on the graph is presented as a gray field; *, **, $p \leq 0.05$ when compared within the group that received the same vaccine; +, $p \leq 0.05$ when compared between groups receiving different vaccines.

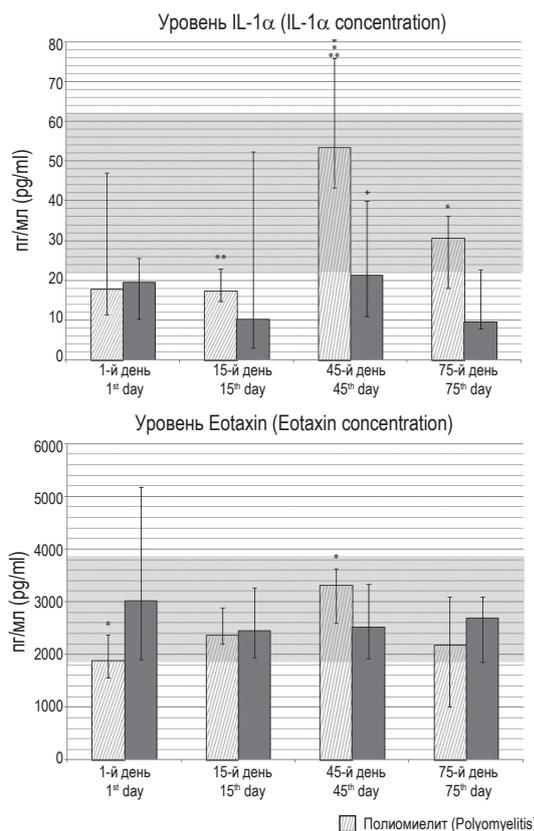
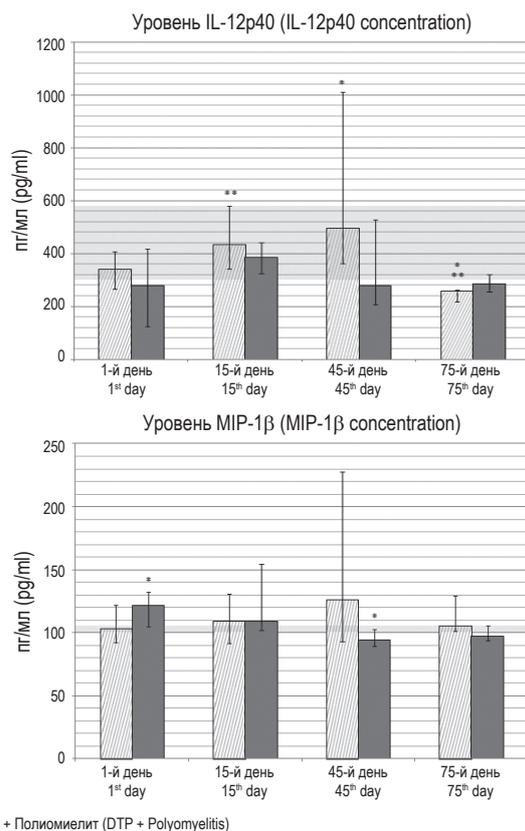


Рисунок 2. Концентрации IL-1α, Eotaxin, IL-12p40, MIP-1β в сыворотке крови мышей

Примечание. По оси ординат концентрация в пг/мл, область контрольных значений на графике представлена как серое поле; *, ** – $p \leq 0,05$ при сравнении внутри группы получившей одну и ту же вакцину; + – $p \leq 0,05$ при сравнении между группами получавшими разные вакцины.

Figure 2. Concentrations of IL-1α, Eotaxin, IL-12p40, MIP-1β in mice blood serum

Note. On the ordinate axis, concentration in pg/ml, the area of control values on the graph is presented as a gray field; *, **, $p \leq 0.05$ when compared within the group that received the same vaccine; +, $p \leq 0.05$ when compared between groups receiving different vaccines.



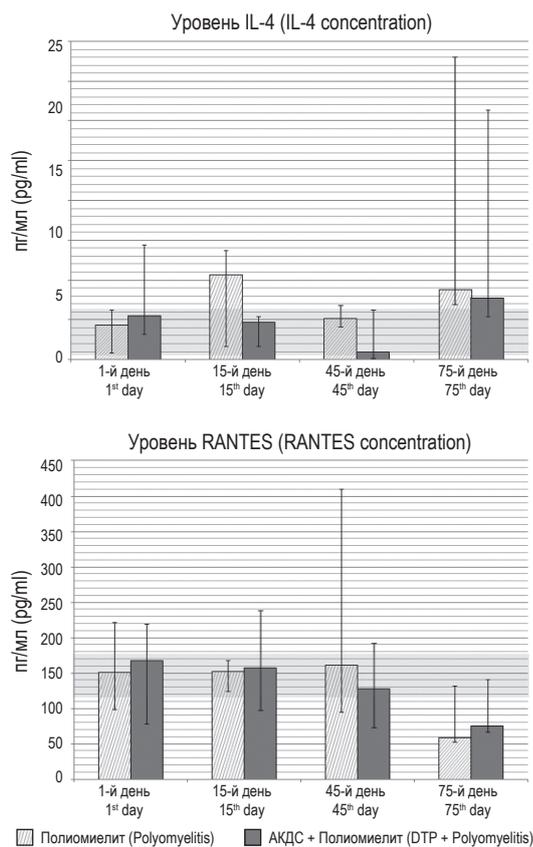


Рисунок 4. Концентрации IL-4 и RANTES в сыворотке крови мышей

Примечание. По оси ординат концентрация в пг/мл, область контрольных значений на графике представлена как серое поле.

Figure 4. IL-4 and RANTES concentration in mice blood serum
Note. On the ordinate axis, concentration in pg/ml, the area of control values on the graph is represented as a gray field.

получавшая АКДС-вакцину, отвечала подъемом IL-6 на введение вакцины, в то время как в группе, получавшей полиомиелитную вакцину, изменение уровня IL-6 в ответ на введение препарата не фиксировалось (рис. 1).

По результатам исследования уровней IL-1 α , Eotaxin, IL-12p40 для полиомиелитной вакцины выявлен ряд закономерностей. Для IL-1 α показано наличие достоверных различий между группами на 45 день эксперимента, где уровень IL-1 α был выше в группе получавшей только полиомиелитную вакцину. Внутри этой группы уровень IL-1 α на 45-й день был в 3 раза выше чем уровень этих интерлейкинов после вакцинации. Следует отметить что введение комплексной вакцины на уровень IL-1 α практически не влияло. В группе получавшей полиомиелитную вакцину, уровень Eotaxin на 45 день эксперимента был выше, чем в первый день эксперимента. В этой же группе уровень IL-12p40 был максимальным, так же на 45-й день эксперимента и достоверно снижался

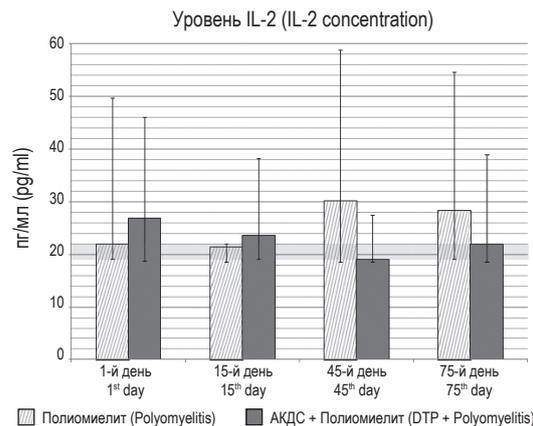


Рисунок 5. Концентрация IL-2 в сыворотке крови мышей
Примечание. По оси ординат концентрация в пг/мл, область контрольных значений на графике представлена как серое поле.

Figure 5. IL-2 concentration in mice blood serum
Note. On the ordinate axis, concentration in pg/ml, the area of control values on the graph is represented as a gray field.

к 75 дню. Следует отметить что уровень IL-12p40 на 75-й день эксперимента опустился ниже контрольных значений. Обобщая результаты по этим графикам, в группе получившей полиомиелитную вакцину следует отметить, что максимальных уровней эти цитокины достигали к 45 дню эксперимента, значительно позже после проведения последней вакцинации. На графике, где отражены уровни MIP-1 β , в группе, получавшей вакцину от полиомиелита в комплексе с АКДС, показано увеличение уровня MIP-1 β через день после вакцинации и его снижение к 45-му дню (рис. 2).

Исследование G-CSF показало увеличение уровня данного цитокина после первой вакцинации, в группе вакцинированной двумя вакцинами, более чем в 2 раза по отношению к группе, вакцинированной только полиомиелитной вакциной. Уровень G-CSF в этой группе был максимальный в первый день, при второй вакцинации его уровень практически не изменялся и затем последовательно снижался к 45-му и 75-му дню эксперимента (рис. 3).

В представленных результатах по изменению уровня цитокинов IL-2, RANTES, IL-4 достоверных различий между группами и по отношению к контрольным значениям выявлено не было (рис. 4, 5).

При анализе уровня сывороточного IL-2 изменений и отклонений от нормальных значений в обеих группах выявлено не было. Имеются данные по схожему эксперименту с применением вакцины АКДС с бесклеточным коклюшным компонентом, в котором было выявлено повышение уровня IL-2 через 2 часа после вакцинации

с его последующим снижением до нормальных значений [9]. Но в связи с различием во времени забора крови, использованием цельноклеточной АКДС в комплексе с полиомиелитной вакциной в нашем эксперименте, объяснение данного расхождения после введения вакцин очевидно и многовариантно.

При анализе уровня ИЛ-4 в нашем исследовании статистических отклонений от контрольных значений, как и в эксперименте с вакциной АКДС с бесклеточным коклюшным компонентом, выявлено не было [9]. Следует отметить, что при изучении течения заболевания коклюшем у детей уровень ИЛ-4 в сыворотке повышался в среднем у 40% пациентов, а у остальных находился в пределах нормальных значений, что может подтверждать полученные результаты [4].

Измерение уровня ИЛ-6 выявило различия между группами. Показано, что уровень ИЛ-6 в группе получавшей АКДС был достоверно выше после вакцинации по сравнению с группой получавшей только полиомиелитную вакцину. Данные результаты совпадают с клиническими данными по ИЛ-6 при применении прививок у детей [8]. И хотя пиковых значений ИЛ-6 достигает через 12 часов после введения вакцины, через 24 часа его уровень остается достаточно высоким для достоверных отличий между группами и для регистрации падения этого уровня на 30-й день после вакцинации в нашем эксперименте.

При анализе изменений уровня G-CSF было выявлено, что группа получавшая вакцину АКДС после первого введения препарата имела более высокий уровень этого цитокина, чем группа, которой вводили только полиомиелитную вакцину и снижался на 45-й и 75-й день исследования. G-CSF — это цитокин, продуцируемый многими видами клеток, такими как эндотелиальные клетки, лимфоциты и макрофаги. Показано, что его введение после применения вакцин способствует более быстрому образованию антител, а в некоторых случаях его исследуют как адъювант [1]. Вместе с тем следует учитывать возможность адъювантов на основе солей алюминия, которые использовались в вакцине АКДС, в эксперименте

оказывать некоторую роль в повышении уровня G-CSF [10]. Относительно наших результатов, мы полагаем, что повышение уровня G-CSF в основном вызвано антигенными компонентами вакцины АКДС, так как при повторном введении вакцины уровень G-CSF повышался слабо по отношению к первому введению и был сходным с уровнем вызванным введением полиомиелитной вакцины, где отсутствовал адъювант.

Анализ поведения интерлейкинов при применении вакцины от полиомиелита выявил ряд закономерностей. При исследовании уровня ИЛ-1 α , Eotaxin, ИЛ12p40, везде на 45-й день эксперимента (через 30 дней после применения живой вакцины) значения этих цитокинов достигали максимального уровня с достоверными отличиями как внутри групп, так и между ними. Такая же картина наблюдалась у ИЛ-2, G-CSF, MIP-1 β , ИЛ-6, но повышение их уровня на 45-й день эксперимента было менее выражено. В группе, получавшей полиомиелитную вакцину в комплексе с АКДС, подобные закономерности отмечены не были, и на передний план выходили изменения, связанные с уровнем G-CSF и ИЛ-6.

Заключение

Проанализировав и обобщив изменения цитокинового профиля, можно сделать заключение, что цитокиновый профиль при применении полиомиелитной вакцины создает свой уникальный цитокиновый «отпечаток», который кардинально изменяется, если вместе с полиомиелитной вакциной применяется АКДС-вакцина. Описанный эффект может объяснять ряд клинических наблюдений, связанных со снижением побочных эффектов при комбинированном применении вакцин. Вместе с тем накопление данных по влиянию вакцин на выработку цитокинов, что является отражением функционирования иммунной системы, может привести к созданию более эффективных вакцинных комбинаций как в плане безопасности, так и в повышении иммуногенности.

Список литературы / References

1. Бабаченко И.В., Ярв Н.Э., Калинина Н.М., Давыдова Н.И. Особенности иммунной реактивности детей первого года жизни, больных коклюшем // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского, 2008. Т. 87. № 3. С. 62-67. [Babachenko I.V., Yarv N.E., Kalinina N.M., Davidova N.I. Peculiarities of immune reactivity in infants with whooping cough. *Pediatrics. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo = Pediatrics. G. Speransky Journal*, 2008, Vol. 87, no. 3, pp. 62-67. (In Russ.)]

2. Зайцев Е. М., Поддубиков А.В., Брицина М.В., Озерецковская М.Н., Мерцалова Н.У., Бажанова И.Г. Профили цитокинов у мышей при иммунизации АКДС-вакциной с бесклеточным коклюшным компонентом //Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 2016. № 6. С. 49-53. [Zaitsev E.M., Poddubikov A.V., Britsina M.V., Ozeretskovskaya M.N., Mertsalova N.U., Bazhanova I.G. Profiles of cytokines in mice during immunization with ADTP-vaccine with acellular pertussis component. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2016, no. 6, pp. 49-53. (In Russ.)]
3. Aaby P., Andersen A., Ravn H., Zaman K. Co-administration of BCG and diphtheria-tetanus-pertussis (DTP) vaccinations may reduce infant mortality more than the WHO-schedule of BCG first and then DTP. A re-analysis of demographic surveillance data from rural Bangladesh. *EBioMedicine*, 2017, Vol. 22, pp. 173-180.
4. Burdin N., Handy L.K., Plotkin S.A. What is wrong with pertussis vaccine immunity? The problem of waning effectiveness of pertussis vaccines. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 2017, Vol. 9, no. 12, a029454. doi: 10.1101/cshperspect.a029454.
5. Choi Y.H., Campbell H., Amirthalingam G., van Hoek A.J., Miller E. Investigating the pertussis resurgence in England and Wales, and options for future control. *BMC Med.*, 2016, Vol. 14, no. 1, pp. 1-11.
6. Kashiwagi Y., Miyata A., Kumagai T., Maehara K., Suzuki E., Nagai T., Nakayama T. Production of inflammatory cytokines in response to diphtheria-pertussis-tetanus (DPT), haemophilus influenzae type b (Hib), and 7-valent pneumococcal (PCV7) vaccines. *Hum. Vaccin. Immunother.*, 2014, Vol. 10, no. 3, pp. 677-685.
7. Lankarani K.B., Talebzadeh M., Eshraghian A., Malek-Hosseini S.A. Granulocyte colony stimulating factor adjuvant role on the immunological response to hepatitis B vaccine in patients with cirrhosis: a double blind randomized placebo controlled trial. *Hep. Mon.*, 2014, Vol. 14, no. 5, e15447. doi: 10.5812/hepatmon.15447.
8. Nakayama T. An inflammatory response is essential for the development of adaptive immunity-immunogenicity and immunotoxicity. *Vaccine*, 2016, Vol. 34, no. 47, pp. 5815-5818.
9. Plotkin S.A. Pertussis: pertussis control strategies and the options for improving current vaccines. *Expert Rev. Vaccines*, 2014, Vol. 13, no. 9, pp. 1071-1072.
10. Pourcyrous M., Korones S.B., Crouse D., Bada H.S. Interleukin-6, C-reactive protein, and abnormal cardiorespiratory responses to immunization in premature infants. *Pediatrics*, 1998, Vol. 101, no. 3, e3. doi: 10.1542/peds.101.3.e3.

Авторы:

Самойликов Р.В. — научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

Кузнецова В.С. — студент ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

Намиот Е.Д. — студент ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

Authors:

Samoylikov R.V., Research Associate, Laboratory of Molecular Immunology, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

Kuznetsova V.S., Student, First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Namiot E.D., Student, First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Краскевич Д.А. — лаборант-исследователь лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

Леонова А.Ю. — младший научный сотрудник лаборатории микробиологии условно-патогенных бактерий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

Греченко В.В. — к.м.н., доцент кафедры иммунологии МБФ, заведующий учебной частью ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Kraskevich D.A., Clinical Laboratory Assistant, Laboratory of Molecular Immunology, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

Leonova A.Yu., Junior Research Associate, Laboratory of Microbiology of Opportunistic Bacteria, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

Grechenko V.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Immunology, N. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Moscow, Russian Federation

Поступила 02.08.2021
Принята к печати 20.08.2021

Received 02.08.2021
Accepted 20.08.2021