

## ПЕРСПЕКТИВЫ ПЛАТФОРМ ИММУНОАДЬЮВАНТОВ С УПРАВЛЯЕМЫМИ СВОЙСТВАМИ НА МОДЕЛИ ВАКЦИН ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА

© 2019 г. Ю. М. Васильев

*E-mail: y.m.vasiliev@hpb.spb.ru*

*ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия*

Поступила: 15.03.2019. Принята: 02.04.2019

Использование адьювантов является одним из наиболее актуальных направлений совершенствования вакцин для профилактики инфекционных заболеваний. На модели различных вакцин против гриппа в опытах на животных показано, что платформы иммуноадьювантов с управляемыми свойствами весьма перспективны (суспензии, эмульсии «масло в воде», препараты на основе хитозана), поскольку учитывают особенности типа вакцины и способа введения.

**Ключевые слова:** вакцины, адьюванты, грипп, суспензии, эмульсии, хитозан

DOI: 10.31857/S102872210006489-2

**Адрес:** 197110 Санкт-Петербург, ул. Пудожская, д. 7, ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Васильев Юрий Михайлович. Тел.: +7(812) 499-17-00.

**E-mail:** y.m.vasiliev@hpb.spb.ru

**Авторы:**

**Васильев Ю. М.**, к.б.н., исполняющий обязанности директора ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия.

Актуальность создания новых вакцин против актуальных инфекционных заболеваний человека не вызывает сомнения. Необходимы иммунобиопрепараты, оптимально сочетающие эффективность, безопасность, а также экономическую целесообразность при массовом применении.

Одно из наиболее перспективных направлений – включение в состав вакцин иммуноадьювантов, что позволяет, с одной стороны, разрабатывать новые вакцины (в качестве компонента вакцин следующего поколения), а также давать «вторую жизнь» классическим вакцинам.

Весьма интересной в качестве модели для исследования и разработки адьювантов являются вакцины против гриппа. Во-первых, это актуальность инфекционного агента с эпидемической, пандемической и эпизоотической позиции [1]. Во-вторых, это наличие целого ряда принципи-

ально различных типов вакцин, например инактивированные цельновирионные, расщепленные и субъединичные, вводимые внутримышечно (подкожно); живые аттенуированные (в первую очередь холодоадаптированные), вводимые интраназально; а также сезонные 3- и 4-валентные, препандемические, пандемические и ветеринарные вакцины. Как следствие, предоставляется уникальная возможность подтвердить адьювантную активность препарата на принципиально разных типах и вариантах вакцины.

Необходимо отметить, что до сих пор наиболее широко применяемая группа адьювантов – препараты на основе алюминия, куда можно отнести, по крайней мере, минеральные соли, основания или их смеси, в первую очередь – гидроксид алюминия. В то же время за годы применения накопился ряд проблем: вопросы безопасности (нейро- и нефротоксичность, особенно с учетом насыщенности современных календарей прививок), номенклатуры и классификации, а также стандартизации (разные серии того же препарата могут обладать значительно отличающейся активностью).

В последние годы темпы исследований и разработки адьювантов для вакцин только наращивались, имеется ряд интересных направлений как монопрепаратов, так и сложных композиций.

Как правило, публикуются данные успешных доклинических исследований вакцины с добавлением адьюванта и без него, однако очень редко работы доходят до клинических исследований. Даже имеющиеся данные ограничены в части прямого сравнения различных адьювантов, особенно между основными группами (минеральные соли и основания, водомасляные эмульсии и иммуномодуляторы), обоснования каждого из компонентов комплексного препарата, а также на моделях различных типов вакцин и способа введения. Другими словами, один и тот же адьювант вряд ли будет работать с любой вакциной.

Помимо гидроксида алюминия следует отметить адьюванты Фрейнда — как одни из наиболее мощных, не только известных, но и применяемых в практике, в частности для получения кроличьей гипериммунной сыворотки. Характерной чертой является то, что имеется полный и неполный адьюванты Фрейнда, причем отличие заключается в иммуномодулирующем компоненте бактериальной природы, действие которого потенцируется.

С учетом сказанного выше нами были проведены масштабные исследования иммуногенности по сравнению адьювантов внутри основных групп по природе и механизму действия на модели вакцин против гриппа при иммунизации мышей. Затем перспективные кандидаты сравнивали между собой на модели различных по типу и способу введения вакцин против гриппа, причем оценивали не только иммуногенность, но и защитный эффект.

Совокупность полученных данных позволила выделить 3 основных направления. Во-первых, это комплексные адьюванты на основе суспензий и эмульсий типа «масло в воде». За счет возможности менять состав (базовые компоненты + дополнения) препарат получает свойства платформы с управляемыми свойствами для конкретной вакцины. Например, для эмульсий могут добавляться детергенты, при этом за счет

потенцирующего действия общая концентрация детергентов при использовании большего количества компонентов снижается, что обеспечивает снижение реактогенности и, как следствие, повышение безопасности, а также, в силу оптимального распределения антигена в гетерогенной системе, и иммуногенности.

В целом, более иммуногенные вакцины как инактивированные цельновирионные требуют более простых адьювантов; субъединичные, наоборот, — более сложных.

Отдельное внимание заслуживают адьюванты на основе биополимера хитозана. Поскольку под термином хитозан понимается широчайшая совокупность молекул с различными физико-химическими характеристиками (молекулярная масса, степень деацетилирования), модификациями (производные), а также в различных формах (растворы, гели, микрочастицы), свойства адьюванта-платформы появляются за счет управления этими показателями. В целом, для менее иммуногенных вакцин, а также для интраназального введения оптимальными оказались адьюванты на основе хитозана с высокой молекулярной массой и степенью деацетилирования.

Следует подчеркнуть, что был разработан «универсальный» адьювант на основе хитозана, который был весьма иммуногенным практически со всеми изученными вакцинами, хотя и уступал в абсолютных значениях оптимизированным адьювантам из разных платформ под конкретные вакцины.

Таким образом, создание платформ иммуноадьювантов с управляемыми свойствами на основе суспензий, эмульсий «масло в воде», а также хитозана — перспективное направление совершенствования профилактики гриппа с помощью вакцин.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. WHO. Vaccines against influenza. WER. 2012, 47, 461–476.

**PERSPECTIVES OF IMMUNE ADJUVANT PLATFORMS  
WITH ADJUSTABLE PROPERTIES FOR INFLUENZA VACCINES**

© 2019 Y. M. Vasiliev

*E-mail: y.m.vasiliev@hpb.spb.ru*

*Research Institute of Ultrapure Biologicals of the Federal Medical-Biological Agency,  
St. Petersburg, Russia*

**Received:** 15.03.2019. **Accepted:** 02.04.2019

Use of adjuvants is among the most promising approaches for enhancement of vaccines for the control of infectious diseases. Animal experiments with various influenza vaccines have shown that platforms of adjuvants with adjustable properties are very promising (suspensions, oil-in-water emulsions, chitosan-based formulations) because vaccine type and administration route are taken into account.

*Key words:* vaccines, adjuvants, influenza, suspension, emulsion, chitosan

**Author:**

**Vasiliev Y. M.**, PhD, Acting Director, Research Institute of Ultrapure Biologicals of the Federal Medical-Biological Agency, St. Petersburg, Russia.