

Н.Д.Омельченко, И.А.Иванова, И.А.Беспалова, А.В.Филиппенко

ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ И СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ*ФКУЗ «Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт», Ростов-на-Дону, Российская Федерация*

Первостепенной задачей вакцинопрофилактики будущего является разработка дифференцированных подходов к вакцинации с целью создания эффективного иммунитета у каждого прививаемого человека с использованием разных доз и схем вакцинации, а также адъювантов и дополнительных средств иммуномодуляции иммунного ответа. Многочисленные исследования посвящены поиску иммуноадъювантов, способных стимулировать иммунный ответ на вакцинацию даже у лиц с ослабленной иммунной активностью и проявлениями иммунодефицита. В обзоре приведены примеры сочетанного применения в отечественной практической медицине различных групп иммунобиологических препаратов – вакцин, иммуномодуляторов, цитокинов, а также перспективных препаратов, прошедших доклиническую проверку качества и рекомендованных для проведения клинических испытаний. Освещаются основные задачи, дополнительные подходы и направления, используемые в экспериментальной иммунологии, касающиеся совершенствования вакцинопрофилактики инфекционных болезней самой разной этиологии, посредством препаратов, способных стимулировать формирование поствакцинального иммунитета. Особое внимание уделено возможности использования иммуномодуляторов при специфической профилактике особо опасных инфекций.

Ключевые слова: вакцина, иммуномодулятор, иммунодефицит, инфекционные болезни, профилактика, цитокины.

Корреспондирующий автор: Омельченко Наталья Дмитриевна, e-mail: plague@aaanet.ru.

N.D.Omel'chenko, I.A.Ivanova, I.A.Bespalova, A.V.Filippenko

Immunomodulators and Specific Prophylaxis of Infectious Diseases*Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute, Rostov-on-Don, Russian Federation*

The high-priority task of prospective preventive vaccination consists in the development of differentiated approaches to vaccination with the aim of generation of effective immunity in each immunized person, using various dosages and vaccination regimes as well as adjuvants and accessory means of immune response modulation. At present, multiple investigations are dedicated to the search of immunoadjuvants capable of inducing immune response even in individuals with compromised immune activity and immunodeficiency signs. The review exemplifies combined usage of different groups of immunobiological agents in domestic applied medicine – vaccines, immunomodulators, cytokines, as well as prospective preparations, prequalified and recommended for clinical trials. The review covers major objectives, additional approaches and focus areas in experimental immunology related to the advancement of vaccinal prevention of infectious diseases of different etiology applying preparations capable of stimulating the induction of post-vaccinal immunity. Proper attention is given to the possibility of immunomodulator usage in the specific prophylaxis of particularly dangerous infections.

Key words: vaccine, immunomodulator, immunodeficiency, infectious diseases, prophylaxis, cytokines.

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

Corresponding author: Natal'ya D. Omel'chenko, e-mail: plague@aaanet.ru.

Citation: Omel'chenko N.D., Ivanova I.A., Bespalova I.A., Filippenko A.V. Immunomodulators and Specific Prophylaxis of Infectious Diseases. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2017; 3:21–26. (In Russ.). DOI: 10.21055/0370-1069-2017-3-21-26

Массовая вакцинопрофилактика некоторых опасных инфекционных болезней в силу ряда причин не проводится: вакцинируются, как правило, группы людей, которые подвержены риску инфицирования в силу своей специальности или проживания в тех регионах, где могут встречаться указанные инфекции. Существующие вакцины способны вызывать как активацию, так и супрессию отдельных иммунных функций, а вакцинация лиц с нарушениями иммунного статуса может усугубить эти нарушения и быть неэффективной [35]. Кроме того, существующий порядок вакцинации с усредненными дозами вакцин и жесткими схемами их введения уравнивают условия иммунизации граждан и рассчитаны на среднего по иммунологической активности челове-

ка. Особенности иммунного статуса отдельных лиц и наличие у людей многочисленных вариантов иммунного ответа на одну и ту же вакцину при этом не учитываются. Особую группу составляют лица с очень высокой иммунологической реакцией на конкретную вакцину, такие люди не нуждаются в повторном введении того же антигена, так как гипериммунизация имеет свои отрицательные стороны [25]. Опыт мировой практики по иммунопрофилактике показывает, что среди вакцинированных всегда имеется группа лиц, не отвечающих на вакцину или слабо реагирующих на нее. Эти люди во многих случаях сформируют категорию бактерионосителей (вирусоносителей), поддерживая тем самым инфекционную заболеваемость. Есть данные, что с клини-

ческой точки зрения вакцинация лиц с различными нарушениями в состоянии здоровья безопасна, однако напряженность иммунного ответа у них ниже, чем у практически здоровых лиц. Эта категория лиц в первую очередь нуждается в особом подходе к вакцинации против инфекционных болезней [5].

В связи с вышесказанным становится очевидным, что на современном этапе стратегия борьбы с инфекционными болезнями любой этиологии должна включать разработку схем комплексного применения различных групп иммунобиологических препаратов – вакцин, иммуномодуляторов (ИМ), цитокинов и других иммунореагентов, способных стимулировать формирование поствакцинального иммунитета [8].

Лекарственные средства, которые относят к современным ИМ, обладают способностью в терапевтических дозах восстанавливать эффективную иммунную защиту. Они имеют высокий профиль безопасности, могут применяться как у взрослых, так и у детей, при разных сопутствующих заболеваниях в любой стадии и при любой степени тяжести, не взаимодействуют с другими лекарственными средствами (антибактериальными, противовирусными, противогрибковыми, сердечно-сосудистыми и др.), могут использоваться у больных с аллергическими заболеваниями [15, 19, 37].

ИМ объединяет основное свойство – все они имеют иммунологические точки приложения, т.е. определенные мишени среди клеток иммунной системы. С одной стороны, они выполняют функцию иммуoadъювантов – повышают иммуногенность вакцин, индуцируя быстрый антиген-специфический ответ, направляя его развитие по гуморальному или клеточному типу в зависимости от свойств патогена; с другой – предотвращают развитие вторичных иммунодефицитных состояний у организма [24, 25].

Поэтому экспериментальные исследования настоящего времени направлены на разработку комбинированных вакцин, создающих защиту сразу против нескольких возбудителей инфекционных болезней, в том числе особо опасных инфекций, а также поиску иммуoadъювантов, способных стимулировать иммунный ответ на такие вакцины даже у лиц с ослабленной иммунной активностью и проявлениями иммунодефицита. Коррекция иммунного ответа на вакцины посредством ИМ – это относительно новый и бурно развивающийся раздел иммунологии.

В настоящее время в практической медицине существует немного примеров такого симбиоза: перспективный отечественный ИМ последнего поколения – полиоксидоний (азоксимера бромид), включенный в состав поливакцины для терапии и профилактики хронической герпетической инфекции, вызванной вирусами простого герпеса 1 и 2 групп (ВПГ1 и ВПГ2). Другая поливакцина против ВПГ1 и ВПГ2 под названием «Витагерпавак», содержащая иммуномодулятор гиалуронат натрия, разрешена к применению в Российской Федерации с 2003 г.

[7]. Для профилактики гриппа, в том числе у детей с 6-месячного возраста, уже используется субъединичная гриппозная вакцина «Гриппол» с полиоксидонием. Иммуномодулятор обеспечивает увеличение иммуногенности вакцины, стабилизирует антигены вирусов гриппа, что существенно снижает прививочную дозу гемагглютининов и нейраминидаз, и повышает устойчивость организма к другим инфекциям за счет неспецифической иммуностимуляции функциональной активности клеток моноцитарно-макрофагальной системы [30].

Продолжаются эксперименты, направленные на снижение антигенной нагрузки комбинированной дивакцины против вирусного гепатита А и В «ГЕПОЛ А+В» путем введения в ее состав полиоксидония. Сочетанное использование иммуномодулятора и вакцины позволило сократить вдвое дозу антигенов, число инъекций, а также количество гидроксида алюминия и формальдегида, вводимых в организм. Вакцина уже успешно прошла доклиническую проверку качества и рекомендована для проведения клинических испытаний [9].

Готовится к испытаниям на людях и другая вакцина с полиоксидонием – против цитомегаловирусов человека. Исследования, направленные на повышение лечебной и профилактической эффективности вакцины, показали, что иммуномодулятор значительно повышал терапевтические свойства вакцины и уменьшал количество инъекций вакцинного штамма [7].

При сочетанном применении иммунопрепарата «Имиксимод 5 % крем» и квадριвалентной рекомбинантной вакцины против вируса папилломы человека (ВПЧ) в 94,4 % случаев наблюдалась длительная клиническая ремиссия хронической ВПЧ-инфекции [32].

Эксперименты по созданию инактивированной противохламидийной вакцины, в состав которой входит полиоксидоний, продемонстрировали, что одновременное введение иммуномодулятора и инактивированного формалином хламидийного антигена приводило к усилению иммуногенной активности последнего. Вакцина оказалась эффективна, так как вызывала выработку специфических антител и стимуляцию Т-клеточного звена иммунитета [33].

В отношении арбовирусных инфекций (восточный энцефаломиелит лошадей и вирус клещевого энцефалита (ВКЭ)) экспериментально доказана эффективность сочетанного действия специфических вакцин и иммуномодуляторов – ридостина (индуктор интерферонов рибонуклеат натрия), полирибоната, глюкозо-мурамилпептида и пептидогликана-160. Ридостин рекомендован для клинических испытаний на людях в очагах ВКЭ [6]. Иммуногенную активность вакцины против ВКЭ в экспериментах на мышах стимулировали монопрепараты рекомбинантных IL-1 β и TNF α , комплекс рекомбинантных цитокинов (IL-1 β , IL-2, TNF α), гибридный белок неотим (Г α -TNF-Г α), а также иммуномодулятор имунофан, который усиливал иммуногенность вакцины в 1,3–1,5

раза. Исследуемые препараты цитокинов также повышали протективный эффект вакцины: мыши линии Balb/c более резистентны к заражению вирулентным штаммом возбудителя по сравнению с животными, иммунизированными одной вакциной [3].

В настоящее время экспериментально доказано адьювантное действие препаратов на основе рекомбинантных белков цитокинов – «Беталейкин (рчИЛ-1 β)», «Ронколейкин (рчИЛ-2)», «Альнорин (рчФНО α)», «Аффинолейкин», а также препарата «Имунофан» на вакцины против гепатитов А и В, бешенства, клещевого энцефалита у животных. Интересно, что наиболее демонстративно действие этих иммуноадьювантов проявлялось на экспериментальной модели животных с иммуносупрессией (ответ на специфические антигены увеличивался в 1,5–7,3 раза), а также при использовании малых доз вакцин, на которые, в случае их использования без цитокинов, развивался слабый иммунный ответ [4].

При вакцинации против вирусного гепатита В вакциной «Энджерикс В» хорошо зарекомендовал себя иммуностимулятор рекомбинантный ИЛ-1 β . Плейотропный тип биологического действия этого цитокина позволил повысить эффективность вакцинации у больных с вторичными иммунодефицитами и хроническим инфекционным синдромом: увеличивалось содержание зрелых Т-лимфоцитов в крови, соотношение CD4/CD8, нивелировалось отрицательное влияние вакцины на функциональную активность нейтрофилов. Кроме того, перспективное адьювантное действие этого цитокина выявлено при мукозальной вакцинации против различных типов патогенов: интраназальное введение ИЛ-1 совместно с растворимыми белковыми антигенами эффективно индуцировало специфические IgG антитела в сыворотке крови, IgA в секретах слизистых, а также антигенспецифический Т-клеточный ответ [34]. Цитокиновые препараты «Бестим» и «Беталейкин» также увеличивали эффективность вакцины «Энджерикс В» у особой группы пациентов с вторичными иммунодефицитами и хроническим инфекционным синдромом. Экспериментально подтверждено наличие стойкого поствакцинального иммунитета до 120 месяцев (у 83 % привитых лиц в эти сроки определяли антитела к HBs-антигену в протективной концентрации) [1, 38].

Рекомбинантные цитокины человека ИЛ-1 β и TNF α в виде монопрепаратов, а также в виде комплекса цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-2, TNF α) повышали протективное действие культуральной антирабической вакцины [2].

Учеными из НИИВС им. Мечникова РАМН (Москва) совместно с врачами инфекционистами (Ярославль) показано, что препарат «Аффинолейкин», введенный с вакциной АКДС, восстанавливает нарушенную иммунокомпетентность и иммунологическую память у детей из группы R75 (ВИЧ-негативные дети от ВИЧ-инфицированных матерей, слабо реагирующие на дифтерийный анатоксин и

коклюшный компонент вакцины). Эти результаты вносят вклад в решение одной из реальных проблем календарной вакцинации: ВИЧ-инфекция продолжает распространяться среди женщин репродуктивного возраста и на фоне их антиретровирусной химиопрофилактики по прогнозам к 2020 г. в России количество детей из группы R75, подлежащих вакцинации по национальному календарю, возрастет до 4 млн [23].

Включение препарата «Виферон» (на основе человеческого генно-инженерного ИФН- $\alpha_2\beta$) в комплекс противогриппозной вакцинации способствовало раннему формированию специфического иммунитета и снижало частоту и тяжесть заболевания в эпидемический сезон [37].

При оценке влияния препарата тимогена на эффективность и безопасность вакцинации детей против кори и паротита сделан вывод о том, что назначение этого иммуномодулятора способствует более интенсивному синтезу специфических антител в ранние сроки [36].

При ревакцинации против кори, гепатита В, краснухи, паротита детей, относящихся к группе длительно и часто болеющих, имеются положительные данные об использовании иммуномодуляторов имунофана, миелопида и полиоксидония [21]. Аналогичные результаты получены при использовании имунофана [22], миелопида и полиоксидония [21] при вакцинации данной группы детей против бактериальных инфекций, в частности, против дифтерии. И в том, и в другом случае отмечено увеличение антителообразования, а при сочетанном применении миелопида и полиоксидония наблюдалась активация клеточного звена иммунитета.

Анализ литературы свидетельствует также об эффективности применения иммуномодуляторов при специфической профилактике особо опасных инфекций.

Так, экспериментально доказано повышение иммуногенности живых сибиреязвенных вакцин путем введения в схему вакцинации сальмозана [29]. О.И. Коготкова и соавт. показали, что применение ликопида при вакцинации живой вакциной СТИ против сибирской язвы в большей степени стимулирует клеточное звено иммунитета и повышает выживаемость мышей после заражения, по сравнению с иммунизированными животными [16].

О.Б. Демьянова и соавт. обнаружили увеличение протективности антигенов возбудителя мелиоидоза посредством рекомбинантных цитокинов [10] и доказали, что эти препараты, воздействуя преимущественно на механизмы клеточного иммунитета, могут быть использованы для повышения иммуногенности и протективности антигенов возбудителя мелиоидоза. При этом для стимуляции первой фазы иммунного ответа целесообразно применение ИФН- γ , инициирующего неспецифические клеточные факторы защиты, а для усиления вторичного иммунного ответа предпочтительно использовать ИЛ-2, усиливающий

механизмы специфического клеточного иммунитета [10]. Кроме того, иммуногенные свойства мелиоидозных препаратов повышали другие иммуномодуляторы – «Бестим» и «Имунофан», которые увеличивали выживаемость экспериментальных животных после их заражения высоковирулентными штаммами возбудителя мелиоидоза. Исследователями сделан вывод о целесообразности включения бестима в комплексную схему иммунизации против мелиоидоза.

Саратовские исследователи, изучая влияние иммуномодуляторов на реактивность клеток иммунной системы при моделировании противотуляремийного вакцинного процесса, установили положительное влияние полиоксидония на персистенцию вакцинного штамма в клетках макрофагально-фагоцитарной системы мышей. На фоне более длительной функциональной активации спленоцитов и пониженной интенсивности повреждения макрофагов в селезенке и брюшной полости существенно повышались титры специфических противотуляремийных антител [17]. Зарубежные ученые эффективно использовали ИЛ-12 для совершенствования специфической профилактики туляремии [39]. Обнаружено, что интраназальное введение экзогенного ИЛ-12 во время вакцинации обеспечивало выживание 90–100 % мышей после заражения летальной дозой возбудителя туляремии.

Применение ИЛ-12 в качестве адъюванта оказалось перспективным и при легочной чуме у иммунизированных мышей [40]. При изучении способности полиоксидония стимулировать выработку специфического иммунитета к возбудителю чумы, выявлено значительное усиление гуморального и клеточного ответа, что позволило снизить антигенную нагрузку на макроорганизм, что свидетельствует о возможности использования этого иммуномодулятора для создания высокоэффективных субъединичных противочумных вакцин [20]. В опытах на взрослых кроликах и морских свинках доказана адъювантная способность препаратов «Беталейкин» (рекомбинантный ИЛ-1 β) и «Полиоксидоний» в отношении иммуногенной и протективной активности живой противочумной вакцины [14, 31].

Благодаря появлению нового класса веществ – тиопоэтинов, являющихся метаболическими иммунокорректорами, стало возможным создание новых комплексных средств профилактики и лечения тяжелых инфекционных болезней и совершенствование имеющихся схем. В экспериментах уже получены свидетельства их системного цитопротекторного действия, а также способности повышать специфический иммунный ответ при вакцинации живой чумной вакциной и увеличивать протективность туляремийного С-комплекса в отношении возбудителей мелиоидоза и туляремии [11].

При изучении иммуногенных свойств антигенов холерного вибриона, кандидатов в новую отечественную противохолерную вакцину, сотрудниками Российского научно-исследовательского противочумного

института «Микроб», Иркутского научно-исследовательского противочумного института и Института иммунологии показано увеличение иммунологической эффективности деацелированных ЛПС-сероваров Инаба или Огава, а также В-субъединицы холерного токсина посредством их конъюгации с полимерным иммуноадъювантным носителем – полиоксидонием. Конъюгаты в большей степени стимулировали антибактериальный и антитоксический гуморальный (антительный) ответ против антигенов по сравнению с используемыми в то время противохолерными вакцинами. Кроме этого они снижали аллергические и другие побочные реакции на вакцинацию [27, 28].

О возможности использования ИМ при экспериментальной холере свидетельствуют результаты, полученные в лаборатории иммунологии ООИ Ростовского научно-исследовательского противочумного института. При изучении влияния имунофана на формирование поствакцинального противохолерного иммунитета, а также на течение и исход инфекционного процесса у экспериментальных животных было выявлено, что его применение предотвращает развитие транзитного поствакцинального апоптотического иммунодефицита и снижает степень выраженности инфекционного процесса, что доказывает перспективность использования препарата для совершенствования профилактики холеры [12, 13].

Таким образом, все вышеизложенное свидетельствует об эффективности сочетанного применения иммуномодуляторов со средствами специфической профилактики инфекционных болезней самой разной этиологии.

В настоящее время появляются дополнительные подходы к совершенствованию вакцинопрофилактики, связанные со стимуляцией системы врожденного иммунитета посредством иммуномодуляторов через активацию Толл-подобных рецепторов, локализуемых на различных иммунокомпетентных клетках. Это касается субъединичных и генетических ДНК-вакцин и векторных вакцин, с которыми связывают будущее вакцинологии. Обнаружено, что после связывания с распознающими эволюционно консервативными патоген-ассоциированными молекулярными структурами, Толл-подобные рецепторы передают внутриклеточный сигнал на активацию синтеза специфического сочетания цитокинов и ко-стимулирующих факторов, что, в итоге, определяет тип и эффективность развивающегося приобретенного иммунного ответа. Раскрытие этого сложного механизма открывает путь для создания средств быстрой неспецифической защиты против многих патогенов [18].

Первостепенной задачей вакцинопрофилактики будущего является разработка дифференцированных подходов к вакцинации с целью создания эффективного иммунитета у каждого прививаемого человека с использованием разных доз и схем вакцинации, а также адъювантов и дополнительных средств имму-

номодуляции иммунного ответа [26].

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Абрамова Н.Н., Симбирцев А.С., Долгушин И.И. Влияние бестима и беталейкина на иммунный статус больных с вторичными иммунодефицитными состояниями при вакцинации против вирусного гепатита В. *Цитокины и воспаление*. 2004; 3(4):29–35.
- Авдеева Ж.И., Акользина С.Е., Алпатова Н.А., Никитина Т.Н., Медунитцын Н.В. Показатели клеточного иммунного ответа при иммунизации мышей антирабической вакциной на фоне цитокинов. *Цитокины и воспаление*. 2008; 7(4):15–20.
- Авдеева Ж.И., Акользина С.Е., Алпатова Н.А., Никитина Т.Н., Ращепкина М.Н. Влияние цитокинов на иммуногенные свойства вакцины против клещевого энцефалита. *Цитокины и воспаление*. 2009; 8(2):25–9.
- Алпатова Н.А., Никитина Т.Н., Авдеева Ж.И. Иммуноадаптивное действие препаратов цитокинового ряда. *Биопрепараты*. 2010; 39(3):26–7.
- Афиногенова В.П., Лукачев И.В., Костинов М.П. Иммунотерапия: механизм действия и клиническое применение иммунокорректирующих препаратов. *Лечащий врач*. 2010; (4):1–5.
- Баринский И.Ф., Алимбарова Л.М., Лазаренко А.А., Давыдова А.А. Иммуномодуляторы и специфические инактивированные вакцины в экстренной профилактике экспериментальных арбовирусных инфекций. *Вопр. вирусол.* 2013; 58(4):35.
- Баринский И.Ф., Алимбарова Л.М., Лазаренко А.А., Махмудов Ф.Р., Сергеев О.В. Вакцины как средство специфической иммунокоррекции при герпетических инфекциях. *Вопр. вирусол.* 2014; 59(1):5–11.
- Воробьев А.А. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. М.: МИА; 2004. 690 с.
- Горбунов М.А., Ельшина Г.А., Игнатъев Г.М., Шалунова Н.В., Карпович Л.Г., Бочарова Н.Г., Соловьёва М.В., Ермолаева Т.Н., Мусина Е.Е., Куслий А.Г., Мунтянова М.А., Андреев Ю.Л., Медунитцын Н.В. Характеристика комбинированной вакцины против гепатитов А и В с полиоксидием (ГепоЛ А+В) по результатам клинических испытаний. *Биопрепараты*. 2010; 39(3):14–5.
- Демьянова О.Б., Жукова С.И., Занкович А.А., Храпова Н.П., Ротов К.А., Синтюрина Н.Н., Снатенков Е.А. Использование цитокинов и синтетических пептидов для повышения иммуногенности мелиоидозных антигенов. *Пробл. особо опасных инф.* 2014; 3:83–5.
- Жемчугов В.И., Жукова С.И., Дятлов И.А., Волох О.А., Кутырев В.В., Авророва И.А., Дрефс Н.М. Использование метаболических иммунокорректоров для стимуляции иммунитета при некоторых особо опасных инфекциях. *Вестник ВолГМУ*. 2004; 12:29–31.
- Иванова И.А., Телесманич Н.Р., Кругликов В.Д., Ломов Ю.М. Современное состояние вопроса и перспективы развития неспецифической профилактики холеры. *Здоровье населения и среда обитания*. 2012; 4:15–7.
- Иванова И.А., Омельченко Н.Д., Телесманич Н.Р., Васильева Г.И., Дорошенко Е.П., Беспалова И.А., Киселева А.К., Филлипенко А.В., Судына Л.В., Мишанькин Б.Н. Изучение роли апоптоза лимфоцитов, индуцированного антигенами *Vibrio cholerae*, в формировании вторичного иммунодефицита и возможности его коррекции. *Мед. вестник Юга России*. 2013; 1:24–7.
- Каральник Б.В., Пономарева Т.С., Дерябин П.Н., Денисова Т.Г., Мельникова Н.Н., Тугамбаев Т.И., Атшабар Б.Б., Закарян С.Б. Влияние иммуномодуляции на иммуногенную и протективную активность живой чумной вакцины. *Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* 2014; 6:108–12.
- Караулов А.В. Иммуномодуляторы в профилактике и лечении респираторных инфекций у детей. *Фарматека*. 2012; 1:10–3.
- Ефременко В.И., Ерёменко Е.И., Буравцева Н.П., Коготкова О.И., Аксёнова Л.Ю. Сочетанное применение в эксперименте сибирезвеновой вакцины СТИ-ПР с липоидом. *Иммунология*. 2004; 2:109–11.
- Кравцов А.Л., Ключева С.Н., Бугоркова С.А. Влияние иммуномодуляторов на реактивность клеток иммунной системы при моделировании противотуберкулезного вакцинного процесса. *Эпидемиол. и вакцинопрофилактика*. 2016; 3(88):94–100.
- Логунов Д.Ю., Народицкий Б.С., Гинцбург А.Л. Молекулярно-генетические технологии защиты от патогенов. *Ремедиум*. 2008; 2:30–3.
- Луус Л.В. Место иммуномодуляторов в педиатрической практике. *Педиатрия. Прил. к журн. Consilium medicum*. 2010; 3:72–6.
- Ляпина А.М., Ляпина А.М., Полянина Т.И., Ульянова О.В., Елисеев Ю.Ю., Телепнев М.В., Мотин В.Л., Федорова В.А. Применение полиоксидония для получения специфических антител к бактериальным антигенам. *Совр. пробл. науки и образования*. 2012; 2. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=5729> (дата обращения: 27.09.2016).
- Маркова Т.П., Харьянова М.Е. Форсификация поствакцинального иммунитета у длительно и часто болеющих детей. *Аллергия, астма и клин. иммунол.* 2001; 1:21–5.
- Маркова Т.П., Чувиров Д.Г. Клинико-иммунологическое обследование и отбор пациентов с дисфункциями иммунной системы для проведения форсифицированной вакцинации, определения уровня специфических антител. *Аллергия, астма и клин. иммунол.* 2003; 9:84–6.
- Мац А.Н., Кузьмина М.Н., Свиридов В.В., Николаева А.М. Нарушения иммунологической памяти на АКДС-вакцинацию вследствие перинатального ВИЧ-контакта и антиретровирусной химиопрофилактики. Коррекция аффинолейкином. *Биопрепараты*. 2010; 39(3):23–4.
- Медунитцын Н.В., Покровский В.И. Основы иммунопрофилактики и иммунотерапии инфекционных болезней. М.: Гэотар-Медиа; 2005. 525 с.
- Медунитцын Н.В. Коррекция развития иммунитета при вакцинации. *Биопрепараты*. 2010; 39(3):9–10.
- Медунитцын Н.В., Яковлева Т.В. Совершенствование подходов к вакцинопрофилактике. *Эпидемиол. и вакцинопрофилактика*. 2012; 3(64):70–8.
- Петров Р.В., Хаитов Р.М., Некрасов А.В., Берестецкая Т.З., Голубинский Е.П., Урбанович Л.Я., Марков Е.Ю., Медведев С.А. Способ получения вакцины против холеры. Патент РФ № 2021817. 1991 г., опубл. 27.09.2000.
- Петров Р.В., Хаитов Р.М., Некрасов А.В., Берестецкая Т.З., Наумов А.В., Горькова А.В., Джапаридзе М.Н., Шуковская Т.Н. Способ получения вакцины против холеры. Патент РФ № 2021816. 1991 г., опубл. 30.10.1994.
- Пименов Е.В., Кожухов В.В., Строчков Ю.И. Создание вакцин против сибирской язвы. *Природа*. 2000; 10:12–9.
- Пинегин Б.В., Латышева Т.В. Иммунодефицитные состояния: возможности применения иммуномодуляторов. *Лечащий врач*. 2001; 3:101–6.
- Пономарева Т.С., Дерябин П.Н., Каральник Б.В., Денисова Т.Г., Тугамбаев Т.И., Атшабар Б.Б., Закарян С.Б., Мельникова Н.Н. Влияние беталейкина на показатели антигенспецифического иммунного ответа в модельных опытах иммунизации животных живой противочумной вакциной. *Цитокины и воспаление*. 2014; 13(1):57–62.
- Протасов А.Д., Тезиков Ю.В., Костинов М.П., Липатов И.С., Магаршак О.О., Рыжов А.А. Сочетанное применение вакцинации и иммунопрепарата в достижении длительной клинической ремиссии хронической ВПЧ-инфекции, проявляющейся остроконечными кондиломами аногенитальной области. *Эпидемиол. и вакцинопрофилактика*. 2016; 3(88):60–5.
- Рубаник Л.В. Механизмы противохламидийного иммунитета и конструирование противохламидийной вакцины. *Мед. новости*. 2006; 11:29–35.
- Симбирцев А.С., Петров А.В., Пигарева Н.В., Николаев А.Т. Новые возможности применения рекомбинантных цитокинов в качестве адъювантов при вакцинации. *Биопрепараты*. 2010; 39(3):22–3.
- Симбирцев А.С., Петров А.В., Пигарева Н.В., Николаев А.Т. Новые возможности применения рекомбинантных цитокинов в качестве адъювантов при вакцинации. *Биопрепараты*. 2011; 41(1):16–20.
- Харит С.М., Началова Е.П., Петленко С.В. Применение тимогена для повышения эффективности иммунизации против кори и паротита у детей, проживающих в экологически неблагоприятных регионах. *Эпидемиол. и вакцинопрофилактика*. 2005; 2:15–21.
- Чеботарева Т.А., Каряева С.К., Малиновская В.В., Мазанкова В.В., Калоева З.Д. Современные возможности повышения эффективности вакцинации против гриппа у детей высокого риска заболеваемости. *Иммунология*. 2011; 3:146–50.
- Шахгильдян И.В., Хухлович П.А., Ершова О.Н., Хасанова В.А., Сергеева Н.А., Кузина Л.Е., Брагинский Д.М., Лыткина И.Н., Шулакова Н.И., Романенко В.В., Патлусова В.В., Сармометов Е.В., Исаева Н.В., Попова И.В., Каира А.Н., Гунина О.М., Усачева Л.П. Результаты изучения эффективности массовой вакцинопрофилактики гепатита В в отдельных регионах Российской Федерации. *Биопрепараты*. 2010; 39(3):29–30.
- Baron S.D., Singh R., Metzger D.W. Inactivated *Francisella tularensis* live vaccine strain protects against respiratory tularemia by intranasal vaccination in an immunoglobulin A-dependent fashion. *Infect. Immun.* 2007; 75(5):2152–62. DOI: 10.1128/IAI.01606-06.
- Kumar D., Kirimanjeswara G., Metzger D.W. Intranasal administration of an inactivated *Yersinia pestis* vaccine with interleukin-12 generates protective immunity against pneumonic plague.

Clin. Vaccine Immunol. 2011; 18(11):1925–35. DOI: 10.1128/ CVI.05117-11.

References

1. Abramova N.N., Simbirtsev A.S., Dolgushin I.I. [Effect of bestim and betaleykin on the immune status of patients with secondary immune-deficient condition in case of vaccination against viral hepatitis B]. *Tsitokiny i Vospalenie.* 2004; 3(4):29–35.
2. Avdeeva Zh.I., Akol'zina S.E., Alpatova N.A., Nikitina T.N., Medunitsyn N.V. [Indices of cell immune response in case of immunization of mice with anti-rabies vaccine against the background of cytokines]. *Tsitokiny i Vospalenie.* 2008; 7(4):15–20.
3. Avdeeva Zh.I., Akol'zina S.E., Alpatova N.A., Nikitina T.N., Rashchepkina M.N. [Effect of cytokines on the immune properties of vaccine against tick-borne encephalitis]. *Tsitokiny i Vospalenie.* 2009; 8(2):25–9.
4. Alpatova N.A., Nikitina T.N., Avdeeva Zh.I. [Immune-adjuvant effect of cytokine-series preparations]. *Biopreparaty.* 2010; 39(3):26–7.
5. Afinogenova V.P., Lukachev I.V., Kostinov M.P. [Immune-therapy: mechanism of action and clinical application of immune-correctional preparations]. *Lechashchy vrach.* 2010; (4):1–5.
6. Barinsky I.F., Alimbarova L.M., Lazarenko A.A., Davydova A.A. [Immune-modulators and specific inactivated vaccines in emergency prophylaxis of experimental arboviral infections]. *Vopr. Virusol.* 2013; 58(4):35.
7. Barinsky I.F., Alimbarova L.M., Lazarenko A.A., Makhmudov F.R., Sergeev O.V. [Vaccines as a means of specific immune-correction in case of herpetic infections]. *Vopr. Virusol.* 2014; 59(1):5–11.
8. Vorob'ev A.A. [Medical Microbiology, Virology, and Immunology]. M.: "MIA", 2004. 690 p.
9. Gorbunov M.A., El'shina G.A., Ignati'ev G.M., Shalunova N.V., Karpovich L.G., Bocharova N.G., Solov'eva M.V., Ermolaeva T.N., Musina E.E., Kusly A.G., Muntyanova M.A., Andreev Yu.L., Medunitsyn N.V. [Characteristics of the combined vaccine against Hepatitis A and B, containing polyoxidonium (Hepol A+B), based on the results of clinical trials]. *Biopreparaty.* 2010; 39(3):14–5.
10. Dem'yanova O.B., Zhukova S.I., Zankovich A.A., Khrapova N.P., Rotov K.A., Sintyurina N.N., Snatnikov E.A. [Application of cytokines and synthetic peptides for increase in immunogenicity of melioidosis antigens]. *Probl. Osobo Opasn. Infek.* 2014; 3:83–5.
11. Zhemchugov V.I., Zhukova S.I., Dyatlov I.A., Volokh O.A., Kutryev V.V., Avrorova I.A., Drefs N.M. [Application of metabolic immune-correctors for stimulation of immunity in case of certain particular dangerous infections]. *Bulletin of the Volgograd State Medical University.* 2004; 12:29–31.
12. Ivanova I.A., Telesmanich N.R., Kruglikov V.D., Lomov Yu.M. [Current state of the issue and prospects of development of non-specific cholera prophylaxis]. *Zdor. Naseleniya i Sreda Obitaniya.* 2012; 4:15–7.
13. Ivanova I.A., Omel'chenko N.D., Telesmanich N.R., Vasil'eva G.I., Doroshenko E.P., Beshalova I.A., Kiseleva A.K., Filippenko A.V., Sud'ina L.V., Mishan'kin B.N. [Studies of the role of lymphocyte apoptosis induced by *Vibrio cholerae* antigens in generation of secondary immunodeficiency and possibility of its correction]. *Med. Bul. Yuga Rossii.* 2013; 1:24–7.
14. Karal'nik B.V., Ponomareva T.S., Deryabin P.N., Denisova T.G., Mel'nikova N.N., Tugambaev T.I., Atshabar B.B., Zakaryan S.B. [Effect of immune-modulation on immunogenic and protective activity of live plague vaccine]. *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* 2014; 6:108–12.
15. Karaulov A.V. [Immune-modulators in prophylaxis and treatment of respiratory infections in children]. *Pharmateka.* 2012; 1:10–3.
16. Efremenko V.I., Eremanko E.I., Buravtseva N.P., Kogotkova O.I., Aksenova L.Yu. [Combined application of anthrax vaccine STI-PR with lipoid *in vitro*]. *Immunologiya.* 2004; 2:109–11.
17. Kravtsov A.L., Klyueva S.N., Bugorkova S.A. [Effect of immune-modulators on immune system cell reactivity in simulation of anti-tularemia vaccine process]. *Epidemiol. Vaksino prof.* 2016; 3(88):94–100.
18. Logunov D.yu., Naroditsky B.S., Gintsburg A.L. [Molecular-genetic technologies for the protection against pathogens]. *Remedium.* 2008; 2:30–3.
19. Luss L.V. [Status and position of immune-modulators in practical pediatrics]. *Pediatriya. Pril. Consilium medicum.* 2010; 3:72–6.
20. Lyapina A.M., Polyamina T.I., Ul'yanova O.V., Eliseev Yu.Yu., Telepnev M.V., Motin V.L., Fedorova V.A. [Application of polyoxidonium for the obtainment of specific antibodies to bacterial antigens]. *Sovr. Probl. Nauki i Obrazov.* 2012; 2. (cited: 27 Sept 2016). Available from: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=5729>.
21. Markova T.P., Khar'yanova M.E. [Enhancement of post-vaccinal immunity in children with durable and frequent illnesses]. *Allergiya, Astma, Klinich. Immunol.* 2001; 1:21–5.
22. Markova T.P., Chuvirov D.G. [Clinical-immunological examination and selection of patients with immune system dysfunctions for forced vaccination and determination of specific antibody levels]. *Allergiya, Astma,*

- Klinich. Immunol.* 2003; 9:84–6.
23. Mats A.N., Kuz'mina M.N., Sviridov V.V., Nikolaeva A.M. [Defect of immunologic memory of diphtheria and tetanus toxoids and pertussis vaccination due to perinatal HIV-contact and anti-retroviral chemoprophylaxis. Affinolejkin correction]. *Biopreparaty.* 2010; 39(3):23–4.
24. Medunitsyn N.V., Pokrovsky V.I. [Fundamental principles of immune-prophylaxis and immune-therapy of infectious diseases]. M.: "Geotard-Media"; 2005. 525 p.
25. Medunitsyn N.V. [Correction of immunity development under vaccination]. *Biopreparaty.* 2010; 39(3):9–10.
26. Medunitsyn N.V., Yakovleva T.V. [Improvement of the approaches to preventive vaccination]. *Epidemiol. Vaksino prof.* 2012; 3(64):70–8.
27. Petrov R.V., Khatov R.M., Nekrasov A.V., Berestetskaya T.Z., Naumov A.V., Gor'kova A.V., Dzhaparidze M.N., Shchukovskaya T.N. [Method for the production of vaccine against cholera]. RF Patent No 2021817. 1991. Published: September 27, 2000.
28. Petrov R.V., Khatov R.M., Nekrasov A.V., Berestetskaya T.Z., Naumov A.V., Gor'kova A.V., Dzhaparidze M.N., Shchukovskaya T.N. [Method for the production of vaccine against cholera]. RF Patent No 2021816. 1991. Published: October 30, 1994.
29. Pimenov E.V., Kozhukhov V.V., Strochkov Yu.I. [Construction of vaccine against anthrax]. *Priroda.* 2000; 10:12–9.
30. Pinegin B.V., Latysheva T.V. [Immune-deficient conditions: possibilities of immune-modulators application]. *Lechashchy vrach.* 2001; 3:101–6.
31. Ponomareva T.S., Deryabin P.N., Karal'nik B.V., Denisova T.G., Tugambaev T.I., Atshabar B.B., Zakaryan S.B., Mel'nikova N.N. [Effect of betaleykin on the indices of antigen-specific immune response in model experiments deploying immunized with live anti-plague vaccine animals]. *Tsitokiny i Vospalenie.* 2014; 13(1):57–62.
32. Protasov A.D., Tezikov Yu.V., Kostinov M.P., Lipatov I.S., Magarshak O.O., Ryzhov A.A. [Combined application of vaccination and immune preparation for long-lasting clinical remission of chronic HPV infection manifested in condyloma acuminatum in anogenital area]. *Epidemiol. Vaksino prof.* 2016; 3(88):60–5.
33. Rubanik L.V. [Mechanisms of chlamydial immunity and construction of chlamydial vaccine]. *Med. Novosti.* 2006; 11:29–35.
34. Simbirtsev A.S., Petrov A.V., Pigareva N.V., Nikolaev A.T. [New applications of recombinant cytokines as adjuvants in vaccination]. *Biopreparaty.* 2010; 39(3):22–3.
35. Simbirtsev A.S., Petrov A.V., Pigareva N.V., Nikolaev A.T. [New applications of recombinant cytokines as adjuvants in vaccination]. *Biopreparaty.* 2011; 41(1):16–20.
36. Kharit S.M., Nachalova E.P., Petlenko S.V. [Utilization of timogen for the enhancement of efficacy of immunization against measles and parotitis in children residing in ecologically unfavorable regions]. *Epidemiol. Vaksino prof.* 2005; 2:15–21.
37. Chebotareva T.A., Karyeva S.K., Malinovskaya V.V., Mazankova V.V., Kaloeva Z.D. [State-of-the-art capabilities to enhance the effectiveness of vaccination against flu in the children under high risk of infection]. *Immunologiya.* 2011; 3:146–50.
38. Shakhil'dyan I.V., Khukhlovich P.A., Ershova O.N., Khasanova V.A., Sergeeva N.A., Kuzina L.E., Braginsky D.M., Lytkina I.N., Shulakova N.I., Romanenko V.V., Patlusova V.V., Sarmometov E.V., Isaeva N.V., Popova I.V., Kaira A.N., Gunina O.M., Usacheva L.P. [Results of efficacy evaluation of mass vaccine hepatitis B prophylaxis in separate regions of the Russian Federation]. *Biopreparaty.* 2010; 39(3):29–30.
39. Baron S.D., Singh R., Metzger D.W. Inactivated *Francisella tularensis* live vaccine strain protects against respiratory tularemia by intranasal vaccination in an immunoglobulin A-dependent fashion. *Infect. Immun.* 2007; 75(5):2152–62. DOI: 10.1128/IAI.01606-06.
40. Kumar D., Kirimanjeswara G., Metzger D.W. Intranasal administration of an inactivated *Yersinia pestis* vaccine with interleukin-12 generates protective immunity against pneumonic plague. *Clin. Vaccine Immunol.* 2011; 18(11):1925–35. DOI: 10.1128/ CVI.05117-11.

Authors:

Omel'chenko N.D., Ivanova I.A., Beshalova I.A., Filippenko A.V. Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute. 117/40, M.Gor'kogo St., Rostov-on-Don, 344002, Russian Federation. E-mail: plague@aaanet.ru.

Об авторах:

Омельченко Н.Д., Иванова И.А., Беспалова И.А., Филиппенко А.В. Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт. Российская Федерация, 344002, Ростов-на-Дону, ул. М.Горького, 117/40. E-mail: plague@aaanet.ru.

Поступила 28.04.17.