© Коллектив авторов, 2021

Авдеева Ж.И., Алпатова Н.А., Лысикова С.Л., Гайдерова Л.А., Бондарев В.П.

Анализ механизмов развития иммунного ответа при инфицировании вирусом гепатита В и способы повышения эффективности вакцинации

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российская Федерация, 127051, г. Москва, Российская Федерация

Резюме

В настоящее время в медицинской практике применяется ряд рекомбинантных вакцин против гепатита В с доказанным профилем иммуногенности и безопасности. Проведение вакцинации против указанной инфекции в рамках национальных программ иммунизации в разных странах мира, в том числе в России, способствовало снижению заболеваемости гепатитом В. Однако, несмотря на наличие эффективных препаратов, существуют группы лиц, слабо отвечающих на проводимую вакцинацию. Поскольку выраженность иммунного ответа на вирус гепатита В определяется многими факторами, продолжается активный поиск подходов к повышению эффективности иммунопрофилактики при данной инфекции. В статье рассмотрены основные пути развития иммунных реакций при инфицировании вирусом гепатита В, приведены сведения о способах повышения эффективности вакцинации против указанного возбудителя инфекции, одним из которых является применение адъювантов. Представлена краткая характеристика зарегистрированных вакцин против гепатита В, содержащих разные адъюванты; рассмотрены основные механизмы их действия; обобщены результаты ряда доклинических и клинических исследований современных вакцин против гепатита В с использованием новых адъювантов, которые могут быть перспективными с точки зрения повышения иммуногенности вакцин. Понимание особенностей формирования иммунитета против вируса гепатита В в сочетании с изучением механизмов действия новых адъювантов будет способствовать созданию современных препаратов, обеспечивающих сбалансированное стимулирование гуморального и клеточного иммунного ответа против вируса гепатита В.

Ключевые слова: профилактика; инфекция; вирус гепатита В; вакцина; адъювант; иммунный ответ; иммунитет

Статья получена 12.02.2021. Принята в печать 16.06.2021.

Для цитирования: Авдеева Ж.И., Алпатова Н.А., Лысикова С.Л., Гайдерова Л.А., Бондарев В.П. Анализ механизмов развития иммунного ответа при инфицировании вирусом гепатита В и способы повышения эффективности вакцинации. Иммунология. 2021; 42 (4): 403–414. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-403-414>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00005-21-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022000147-4).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции
Авдеева Жанна Ильдаровна –
доктор медицинских наук, профессор,
главный эксперт
Управления экспертизы
аллергенов, цитокинов
и других иммуномодуляторов
Центра экспертизы и контроля
МИБП ФГБУ «НЦЭСМП»
Минздрава России,
Москва, Российская Федерация
E-mail: avdeeva@expmed.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9377-1378>

Avdeeva Zh.I., Alpatova N.A., Lysikova S.L., Gayderova L.A., Bondarev V.P.

Analysis of the mechanisms of development of the immune response in hepatitis B virus infection and ways to improve the effectiveness of vaccination

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russian Federation

Abstract

Currently, a number of recombinant hepatitis B vaccines with a proven immunogenicity and safety profile are used in medical practice. Vaccination against this infection within the frame-

work of national immunization programs in different countries of the world, including in Russia, helped to reduce the incidence of hepatitis B. However, despite the availability of effective drugs, there are groups of people who do not respond well to vaccination. Since the severity of the immune response to the hepatitis B virus is determined by many factors, an active search for approaches to improve the effectiveness of immunoprophylaxis in this infection continues. The article discusses the main ways of developing immune responses in hepatitis B virus infection, provides information on ways to improve the effectiveness of vaccination against this pathogen, one of which is the use of adjuvants. A brief description of the registered hepatitis B vaccines containing various adjuvants is presented. The main mechanisms of their action are considered; the results of a number of preclinical and clinical studies of modern hepatitis B vaccines using new adjuvants, which may be promising in terms of increasing the immunogenicity of vaccines, are summarized. Understanding the features of the formation of immunity against the hepatitis B virus in combination with the study of the mechanisms of action of new adjuvants will contribute to the creation of modern drugs that provide a balanced stimulation of the humoral and cellular immune response against the hepatitis B virus.

Keywords: prevention; infection; hepatitis B virus; vaccine; adjuvant; immune response; immunity

Received 12.02.2021. **Accepted** 16.06.2021.

For citation: Avdeeva Zh.I., Alpatova N.A., Lysikova S.L., Gayderova L.A., Bondarev V.P. Analysis of the mechanisms of development of the immune response in hepatitis B virus infection and ways to improve the effectiveness of vaccination. *Immunologiya*. 2021; 42 (4): 403–14. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-403-414> (in Russian)

Funding. The study was carried out in the framework of State task of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products № 056-00005-21-00 for the applied scientific researches (R&D state register number 121022000147-4).

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Введение

Несмотря на выраженную эффективность специфической профилактики с помощью вакцин борьба с инфекцией вирусом гепатита В является серьезной проблемой здравоохранения во всем мире, поскольку число инфицированных носителей вируса достигает 240 млн [1]. Почти половина населения планеты проживает в районах с высокой распространенностью указанного вируса. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно примерно 650 тыс. человек погибают от тяжелых осложнений гепатита В, при этом в 45 % случаев причиной смерти является гепатоцеллюлярная карцинома и в 30 % случаев – цирроз печени. Наиболее высокая смертность наблюдается в странах с низким уровнем доходов населения [2]. Высокая заболеваемость и стоимость лечения указанной патологии требуют дополнительных расходов бюджетных средств и наносят ущерб экономическому развитию различных стран.

Вирус гепатита В (HBV) является гепатотропным оболочечным ДНК-вирусом и принадлежит к семейству *Hepadnaviridae*. Вирусный геном представляет собой 2-цепочечную спиральную ДНК (rcDNA), которая имеет 4 гена, кодирующих 7 белков: HBeAg (внутренний антиген), HBsAg (вирусный капсидный белок), HBV Pol/RT (полимераза, обладающая активностью обратной транскриптазы), PreS1/PreS2/HBsAg (большой, средний и малый гликопротеины поверхностной оболочки) и HBx (регулятор транскрипции, необходимый для инициации вирусной инфекции). Идентифицировано 10 различных генотипов HBV (обозначены от А до J) [3, 4].

Репликация вируса проходит в гепатоцитах с высвобождением вирионов по внутриклеточному секреторному пути. После проникновения вируса в гепатоцит нуклеокапсид HBV транспортируется к ядру для высвобождения генома rcDNA в нуклеоплазме, rcDNA превращается в ковалентно связанную кольцевую ДНК (cccDNA). В среднем в каждом гепатоците формируется от 5 до 50 кольцевых молекул ДНК. Эта форма вирусного генома остается внутри ядра клеток хозяина и, уклоняясь от надзора иммунной системы, может привести к рецидиву вирусной инфекции [5, 6].

Известно, что после проникновения возбудителя заболевания в организм человека происходит активация клеток вначале врожденного, а затем адаптивного иммунитета, при этом основным связующим звеном между ними являются дендритные клетки (ДК) и медиаторы клеточного взаимодействия – цитокины. Активация врожденного иммунитета необходима для эффективного ответа системы адаптивного иммунитета, при развитии которого происходит функциональное созревание и расширение клонов Т- и В-клеток, которые специфически распознают и уничтожают инфицированные гепатоциты. Иммунитет к вирусному гепатиту В обусловлен преимущественно гуморальными факторами. Антитела (Ат) к антигенам (Аг) вирусной оболочки способствуют клиренсу вирусных частиц. В цитолизе гепатоцитов, инфицированных вирусом гепатита В, участвуют цитотоксические CD8⁺-Т-клетки и натуральные киллеры (НК-клетки).

Рост заболеваемости гепатитом В и разнообразие путей передачи вируса свидетельствуют о важности

For correspondence

Zhanna I. Avdeeva –
MD, PhD, Professor, Chief Expert
of the Department of Examination
of Allergens, Cytokines
and Other Immunomodulators
of the Center for Expertise
and Control of MIBP,
SCEEMP of the MOH of Russia,
Moscow, Russian Federation
E-mail: avdeeva@expmed.ru
<http://orcid.org/0000-0002-9377-1378>

иммунопрофилактики данного заболевания. Изучаются различные аспекты обеспечения эффективности и безопасности иммунизации против вируса гепатита В лиц с иммунодефицитными состояниями, которые относятся к группе повышенного риска, поскольку у них наблюдается слабый иммунный ответ на вакцину. Проводятся многочисленные исследования по изучению особенностей развития иммунного ответа и формирования протективного иммунитета на HBV при инфекции и вакцинации против вируса гепатита В. Пристальное внимание многих исследователей привлекают вопросы, связанные с разработкой новых адъювантов, способствующих повышению эффективности вакцинации против различных инфекций, в том числе против вируса гепатита В.

Цель настоящего обзора заключается в анализе механизмов развития иммунного ответа при инфицировании вирусом и подходов к повышению эффективности вакцинации против вируса гепатита В с использованием адъювантов.

Особенности развития иммунного ответа при инфицировании вирусом гепатита В

В течение ряда лет значимость участия системы врожденного иммунитета в контроле репликации HBV в организме хозяина подвергалась сомнениям, поскольку после заражения HBV не выявлялась индукция ответов интерферонов (ИФН) типа I. Отмечается, что HBV не вызывает стимуляции генов во время заражения и на этапе его распознавания; это позволило предположить, что HBV является «невидимым вирусом» на ранней стадии развития инфекции [7]. В публикациях многих авторов отмечается, что HBV является слабым индуктором активации системы врожденного иммунитета [6, 8]. Подчеркивается, что для HBV-инфекции характерно подавление экспрессии Toll-подобных рецепторов (TLRs) на клетках хозяина и блокада активации нижележащих сигнальных путей [9, 10].

Вирионы HBV и белки HBsAg и HBeAg подавляют распознавание и передачу сигналов через TLR3, а также блокируют продукцию ИФН- β , который рассматривается как основной противовирусный фактор, продуцируемый непаренхимными клетками печени в ответ на активацию TLR3 [11, 12]. Считается, что HBsAg и HBeAg участвуют во многих процессах уклонения вируса от иммунного надзора, поскольку нарушают активацию всех сигнальных путей TLRs [13, 14]. HBsAg индуцирует выработку гепатоцитами интерлейкина (ИЛ)-10, ослабляя активацию непаренхимных клеток печени, опосредованную TLR3. Кроме того, HBsAg подавляет синтез ИФН типа III, что способствует нарушению активации НК-клеток [15]. Отмечается, что HBsAg индуцирует продукцию фактора некроза опухоли α (ФНО α) и ИЛ-10 моноцитами, что приводит к снижению экспрессии TLR9 на плазматцитоидных ДК, в результате снижается выработка ИФН- α указанными клетками [16].

Предполагается, что нуклеокапсид HBV является лигандом для TLR2 и его распознавание приводит к вы-

раженной продукции провоспалительных цитокинов гепатоцитами и другими клетками, экспрессирующими указанный рецептор [17]. В связи с этим активация как TLR2/TLR4 на гепатоцитах, так и внутриклеточных сигнальных путей, способствует снижению репликации HBV [18]. Однако HBsAg и HBeAg способны блокировать передачу сигналов TLR2 на разных стадиях развития инфекции, предотвращая образование провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и ФНО α), которые участвуют в подавлении репликации HBV [6, 19]. В первую очередь контроль вирусной репликации опосредован влиянием ИЛ-6 на активацию сигнального пути ядерного фактора κ (NF- κ B) [20]. При высоких уровнях HBV выявлено подавление TLR-индуцированной экспрессии ФНО α и ИЛ-6 непаренхимными клетками печени [15]. Отмечается, что HBsAg подавляет активацию инфламмосом, содержащих белок AIM2, и блокирует продукцию ИЛ-1 β [15]. Показано, что ФНО α и ИЛ-1 β ограничивают репликацию HBV за счет влияния на сигнальный путь NF- κ B [21].

Предполагается, что другие белки HBV также препятствуют передаче сигналов системы врожденного иммунитета в гепатоцитах [22]. РНК-геликазы RIG-I и MDA5 ответственны за распознавание вирусных РНК и одновременно представляют собой мишени для иммуносупрессии во время инфекции HBV [23]. Отмечается, что HBx, регуляторный белок вируса, может связываться с сигнальным белком IPS-1 (MAVS), который является стимулятором промотора ИФН- β и способствует его инактивации, что приводит к подавлению противовирусных эффектов, опосредованных ИФН- β [24]. Выявлена способность HBx подавлять эффекты, опосредованные ИФН, как путем конкурентного взаимодействия с основными белками, участвующими в передаче сигналов, такими как MAVS и TRIF, так и индуцируя деградацию указанных белков с помощью протеасомы. Разрушение сигнального белка MAVS предотвращает индукцию выработки ИФН- β через RIG-I-опосредованный путь [15, 25]. Показано, что полимеразы HBV могут оказывать влияние на действие IRF3 и подавлять ядерную транслокацию по пути STAT 1/2, что также приводит к подавлению эффектов, опосредованных ИФН [26, 27].

С целью изучения влияния системы врожденного иммунитета на уровень репликации HBV в клетки линий HepG2 (клеточная линия гепатоцеллюлярной карциномы человека) или Huh7 (клеточная линия гепатокарциномы человека) был трансфицирован геном HBV 1.3mer с плазмидой, экспрессирующей адаптерные белки MyD88, TRIF или белок RIG-I/MDA5, участвующие в передаче сигналов после активации TLRs. Показано, что экспрессия каждого из 3 белков резко снижает уровни мРНК и ДНК вируса в клетках линий HepG2 и Huh7. При анализе нижележащих сигнальных путей выявлено, что для развития ответа в указанных клетках всем адаптерным белкам необходима активация сигнального пути NF- κ B [28].

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* с использованием клеточных линий или модели на трансгенных мышах

показано, что репликация HBV чувствительна к противовирусным эффектам ИФН. Отмечается, что прямой цитолиз и секреция ИФН- γ опосредованы CD8⁺-Т-клетками за счет функционально отличных механизмов, которые обуславливают контроль разрушения гепатоцитов и репликации вируса, соответственно [29]. Предполагается, что CD8⁺-Т-клетки контролируют репликацию вируса с помощью механизмов, опосредованных ИФН- γ , в более ранние сроки, чем происходит уничтожение инфицированных гепатоцитов [30].

Иммунные реакции, связанные с клиренсом HBV, опосредованы развитием как гуморального, так и клеточного иммунного ответа [21, 31]. При этом CD4⁺-Т-хелперы распознают эпитопы капсидного белка, а CD8⁺-Т-клетки – эпитопы разных белков HBV [32]. CD4⁺-Т-клетки, рестриктированные по молекулам главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса II, способствуют продукции В-клетками специфических Ат, которые нейтрализуют циркулирующие вирусные частицы. Вирус-нейтрализующие Ат главным образом направлены на детерминанту «а» HBsAg всех генотипов HBV [33]. Цитотоксические CD8⁺-Т-клетки, рестриктированные по молекулам МНС класса I, устраняют инфицированные клетки. Этот процесс приводит к контролю инфекции и генерирует формирование иммунологической памяти.

Особенности ответа иммунной системы при острой и хронической формах гепатита В

Инфекция HBV может быть либо острой, либо хронической. Примерно у 95 % инфицированных взрослых в течение 6 мес вирус удаляется из организма, а у 2–6 % лиц развивается хронический гепатит В [34]. Основным серологическим маркером хронического гепатита В является наличие в сыворотке крови больных HBsAg. В большинстве случаев инфекция протекает бессимптомно и не сопровождается тяжелым поражением печени. Однако в ряде случаев развиваются фиброз и цирроз печени, а также увеличивается риск развития гепатоцеллюлярной карциномы. Результаты многолетних исследований свидетельствуют о том, что вероятность развития цирроза печени в течение 5 лет от начала заболевания составляет около 8–20 %, а частота возникновения печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы – около 20 и 1–5 % соответственно [2].

Начальная фаза вирусной инфекции характеризуется выработкой ИФН- α/β и активацией НК-клеток. Основными источниками ИФН- α/β являются инфицированные плазмациитоидные ДК, в то время как ИФН- γ в основном продуцируется НК-клетками и Т-киллерами. Помимо ИФН- α/β , в контроле вирусной репликации участвуют и другие цитокины, такие как ИЛ-12 и ИЛ-18 [35, 36].

При острой инфекции на стадии выздоровления развивается адекватный ответ систем врожденного и адаптивного иммунитета, сопровождающийся повышением продукции цитокинов, активацией Т-клеток,

развитием цитолитически зависимого и независимого противовирусного ответа, а также индукцией выработки В-клетками специфических Ат, которые блокируют распространение вируса.

Переходу инфекции в хроническую форму способствуют несколько факторов, в том числе нарушение продукции цитокинов, низкий уровень экспрессии TLR2 на поверхности моноцитов, а также снижение количества и активности регуляторных Т-клеток наряду с повышением выработки противовоспалительного цитокина ИЛ-10. В результате низкой пролиферативной активности CD4⁺-Т-клеток снижается уровень продукции цитокинов, оказывающих противовирусное действие, что в сочетании со снижением активности ДК приводит к уменьшению количества HBV-специфических CD8⁺-Т-клеток [36].

Эффекторная функция CD8⁺-Т-клеток реализуется посредством нескольких механизмов, включающих секрецию цитокинов (ИФН- γ и ФНО α) и цитотоксических медиаторов (перфорин/гранзим), а также рецепторно-опосредованную индукцию апоптоза через белок TRAIL, который является лигандом семейства ФНО, индуцирующим апоптоз. Установлено, что вирус-специфические CD8⁺-Т-клетки способствуют удалению вируса из крови и тканей с помощью нецитолитических и цитолитических механизмов, нарушение которых приводит к хронизации инфекции. При хронической инфекции отмечается нарушение функции специфических эффекторных Т-клеток [37].

Низкий уровень экспрессии костимулирующих молекул и секреции цитокинов ДК также способствует снижению стимуляции CD8⁺-Т-клеток [38]. HBV-специфические CD8⁺-Т-клетки, выделенные из крови лиц с хронической инфекцией, характеризуются низким уровнем пролиферативной активности и продукции ИФН- γ , а также повышенным уровнем экспрессии ингибирующих регуляторных молекул, таких как PD-1, CTLA-4, Tim-3 и CD244. Кроме того, при хроническом течении гепатита В повышается уровень экспрессии лигандов указанных молекул. Ингибирование сигнального пути CD244 Ат, специфичными к CD244 либо к его лиганду CD48, способствовало повышению уровня вирус-специфической пролиферации CD8⁺-Т-клеток [39, 40].

НВеAg способствует снижению экспрессии TLR2 и секреции ФНО α , нарушая баланс Th1/Th2, а также стимулирует выработку ИЛ-4 и ИЛ-10, которые подавляют развитие HBV-специфического ответа CD8⁺-Т-клеток. Отмечается, что после достижения сероконверсии по НВеAg изменяется профиль продукции цитокинов, увеличивается уровень продукции ИЛ-12 и ИФН- γ , что способствует активации эффекторных функций CD8⁺-Т-клеток [41].

Течение и исходы заболевания печени при инфицировании вирусом гепатита В во многом определены взаимоотношениями иммунной системы организма человека и вируса. В ходе естественного течения хронической HBV-инфекции выделяют несколько фаз, которые

не обязательно последовательно сменяют друг друга. Фазы заболевания характеризуются наличием или отсутствием в крови больного HBeAg (HBe-позитивный и HBe-негативный варианты хронического гепатита В), степенью активности АЛТ и уровнем виремии, а также гистологической картиной заболевания [42].

В процессе развития иммунного ответа снижение репликации HBV может быть достигнуто прямо или косвенно. Во-первых, активация внутриклеточных MAPK- и NF-κB-зависимых сигнальных путей стимулирует продукцию различных провоспалительных цитокинов, таких как ФНОα, ИЛ-6, ИЛ-1β, ИЛ-12 и ИЛ-18, которые способствуют развитию специфических иммунных реакций. Во-вторых, ИФН активируют различные противовирусные факторы в инфицированных клетках, такие как протеинкиназа R (приводит к блокаде трансляции вирусной мРНК и запускает апоптоз через Bcl-2- и каспаза-зависимые механизмы), Мх-белки (подавляют транскрипцию ряда РНК-вирусов) и индуцируемая NO-синтаза (обладает прямым токсическим действием на патогены). ИФН-γ и ФНОα активируют клеточные нуклеазы и РНК-связывающие белки, способствуя снижению уровня ссcDNA, и ингибируют репликацию вируса в гепатоцитах [43]. Провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНОα), продуцируемые активированными антиген-презентирующими клетками (АПК), способствуют пролиферации и дифференцировке Т-клеток в направлении Th1, а также формированию клона HBV-специфичных CD8⁺-Т-клеток под влиянием ИЛ-2, ИФН-γ и ИЛ-15, продуцируемых активированными Th1-клетками [44].

Таким образом, ингибирование репликации HBV в клетках печени проходит с участием реакций как врожденного, так и адаптивного иммунитета.

Вакцинация против гепатита В и повышение ее эффективности с помощью адъювантов

Наиболее эффективным способом снижения распространения HBV и развития осложнений в случае инфицирования является вакцинация. Первая вакцина против HBV зарегистрирована в 1981 г. Вакцина была получена из плазмы пациентов – хронических носителей HBV – и содержала очищенный однокомпонентный HBsAg. Позднее была разработана и зарегистрирована рекомбинантная вакцина, содержащая HBsAg, экспрессируемый дрожжевыми клетками, и алюминия гидроксид в качестве адъюванта (производитель GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Бельгия) [45]. В настоящее время широко применяются моновалентные рекомбинантные вакцины против гепатита В, а также комбинированные вакцины, используемые для профилактики 2 и более инфекций.

Иммунитет к вирусному гепатиту В обусловлен преимущественно гуморальными факторами. Протективная эффективность вакцинации находится в прямой зависимости от продукции IgG-Ат к HBsAg. Концентрация Ат к HBsAg ≥ 10 мМЕ/мл, определяемая через 1–2 мес после введения последней дозы первичной

серии вакцинации, считается достоверным серологическим маркером долгосрочной защиты от инфицирования HBV. При вакцинации против гепатита В формируется длительная иммунологическая память. В настоящее время доказано, что не только гуморальный, но и выраженный Т-клеточный иммунный ответ на первичную вакцинацию опосредует длительную защиту от HBV [46].

Однако, несмотря на убедительные данные о профилактической эффективности, высокой иммуногенности, безопасности и слабой реактогенности вакцин против HBV, существует проблема адекватности реагирования на вакцину отдельных категорий лиц с иммунодефицитными состояниями, включая пациентов с хроническими заболеваниями печени, почек, ВИЧ-инфицированных, а также младенцев и лиц пожилого возраста [46]. Кроме того, у 5–10 % вакцинированных лиц не происходит формирования протективного уровня Ат (> 10 мМЕ/мл) и их относят к категории неответающих на вакцинацию. Предполагается, что на развитие иммунного ответа при вакцинации определенное влияние оказывают генетические особенности организма хозяина. Одну из ведущих ролей в генетическом контроле иммунного ответа в норме и при патологии играет система HLA. Генотип HLA класса II является существенным фактором, определяющим развитие иммунного ответа на HBsAg, при этом контроль интенсивности и направленности иммунного ответа на HBV ассоциируется не с отдельными аллелями, а с комплексом генов [47].

Результаты исследований по изучению особенностей развития иммунного ответа у лиц, слабо отвечающих на вакцинацию против гепатита В, позволяют сделать вывод, что причиной слабого ответа (или его отсутствия) на рекомбинантную вакцину против вируса является многофакторной, включая нарушение презентации Ag или отсутствие адекватного Th1- и Th2-иммунного ответа [48]. Снижению выраженности иммунного ответа при вакцинации способствуют такие факторы, как генетический фон, ожирение, возраст, курение, наличие почечной недостаточности и др. [49].

Для преодоления неответаемости при вакцинации против гепатита В рассматривается несколько подходов. Показано, что увеличение дозы и кратности введения вакцин позволяет добиться повышения уровня защиты вакцинированных лиц. Применение адъювантов также является одним из способов повышения эффективности вакцинации у неответающих и иммунокомпрометированных лиц. Для стимуляции вакцинального процесса в качестве адъювантов использовали различные соединения, различающиеся по происхождению и механизму действия [46].

Вакцины против гепатита В, применяемые в медицинской практике

Все вакцины против гепатита В, доступные в настоящее время на фармацевтическом рынке, содержат адъюванты. В состав зарегистрированных вакцин в качестве адъювантов входят алюминия гидроксид, адъювант-

ная система AS04 (фосфат алюминия + монофосфорилированный липид A), олигодезоксинуклеотид 1018 (ODN 1018), содержащий последовательности цитидин-фосфат-гуанозин (CpG), которые обладают иммуностимулирующими свойствами [50, 51].

Рекомбинантная вакцина, содержащая в качестве адъюванта алюминия гидроксид (производитель GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Бельгия) является высокоиммуногенной и широко применяется в медицинской практике. Однако у некоторых реципиентов после вакцинации титр Ат к HBsAg составляет < 10 мМЕ/мл. Известно, что адсорбция Ag на соединениях алюминия приводит к высокой локальной концентрации Ag и улучшает их поглощение АПК, в первую очередь ДК. Адъювантный эффект алюминия гидроксида обусловлен также активацией системы комплемента, стимуляцией АПК, индукцией выработки хемокинов, что способствует усилению миграции ДК. Отмечается, что соединения алюминия стимулируют реакции гуморального иммунного ответа и слабо индуцируют развитие реакций клеточного иммунного ответа [52, 53]. Таким образом, для формирования адекватного клеточного иммунитета целесообразно использовать адъюванты с иным механизмом действия.

В 2017 г. Food and Drug Administration (FDA) США одобрило применение новой рекомбинантной вакцины против гепатита В производства компании Dynavax Technologies Corporation (США) для профилактики инфекции, вызываемой всеми подтипами вируса гепатита В, у пациентов старше 18 лет. В состав этой вакцины в качестве адъюванта входит CpG-ODN 1018, который представляет собой синтетический олигодезоксинуклеотид класса CpG-B [54].

CpG-ODNs, содержащие неметилированные последовательности, являются агонистами TLR9, активация которого способствует стимуляции системы врожденного иммунитета и развитию Th1-иммунных реакций. CpG-ODNs, связываясь с TLR9 на плазматитоидных ДК, индуцируют продукцию ИФН- α и, опосредованно, путем активации НК-клеток, усиливают секрецию ИФН- γ . Кроме того, CpG-ODNs стимулируют созревание В-клеток, экспрессирующих TLR9 [55]. Среди механизмов действия адъюванта CpG-ODN 1018 в сочетании с HBsAg также выделяют следующие: преобразование плазматитоидных ДК в высокоэффективные АПК, которые представляют пептиды HBsAg CD4⁺-Т-клеткам; стимуляция выработки плазматитоидными ДК ИФН и других цитокинов, способствующих дифференцировке Т-клеток в функциональные хелперные Т-клетки (Th), которые передают сигналы В-клеткам, что приводит к индукции выработки Ат и формированию гуморального иммунитета к HBV [56]. Авторы отмечают, что CpG-ODN 1018 в сочетании с HBsAg значительно усиливает иммуногенность вакцины, преимущество которой заключается в сокращении сроков вакцинации. Вакцина, содержащая CpG-ODN 1018, вводится 2-кратно с интервалом 1 мес по сравнению с коммерческой вакциной, содержащей алюминия гидроксид,

вводимой 3-кратно (и интервалами 1 и 6 мес после 1-й вакцинации). Также установлено повышение уровня сероконверсии и развитие выраженного гуморального иммунного ответа на HBsAg в более короткие сроки [56].

В клинических исследованиях по изучению иммуногенности и безопасности вакцины HBsAg-1018 с участием взрослых лиц в возрасте до 70 лет в сравнении с вакциной HBsAg-Eng, содержащей алюминия гидроксид, установлено, что в группе лиц, страдающих сахарным диабетом 2-го типа, вакцинированных HBsAg-1018, на 28-й неделе защитный уровень Ат к HBsAg был зафиксирован у 90,0 % по сравнению с 65,1 % в группе лиц, вакцинированных HBsAg-Eng. В общей популяции вакцинированных лиц защитный уровень Ат к HBsAg в группе, иммунизированной HBsAg-1018, был выше, чем в группе, иммунизированной HBsAg-Eng (95,2 и 80,7 % соответственно). При этом подчеркивается, что уровень Ат к HBsAg после введения 2 доз вакцины HBsAg-1018 в течение 4 нед был выше, чем после введения 3 доз вакцины HBsAg-Eng в течение 24 нед, как в группе лиц с наличием сахарного диабета 2-го типа, так и в общей группе лиц. Следовательно, вакцина HBsAg-1018 способствует повышению иммунной защиты у взрослых, подверженных риску заражения гепатитом В, при использовании меньших доз вакцины и в более короткие сроки по сравнению с вакциной HBsAg-Eng. При этом отмечается, что профиль безопасности при введении 2 доз вакцины HBsAg/CpG 1018 аналогичен профилю безопасности при использовании 3 доз вакцины HBsAg-Eng [57].

Перспективным является направление по разработке вакцин против гепатита В с использованием различных адъювантных систем (AS), в том числе содержащих 3-О-дезацил-4'-монофосфорилированный липид А (MPLA). Рекомбинантная вакцина против гепатита В, содержащая в качестве адъювантов алюминия фосфат и MPLA (производитель GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Бельгия), предназначена для взрослых пациентов с почечной недостаточностью (в преддиализной или диализной стадии), которые слабо отвечают на плановые вакцины против гепатита В. Рекомендательный график вакцинации – введение 4 доз вакцины, при этом интервал между 1-й и 2-й инъекциями, а также между 2-й и 3-й должен составлять 1 мес. Последнюю дозу вакцины вводят через 4 мес после 3-й. Указанная вакцина зарегистрирована EMA [58].

Также HBsAg использовали в качестве модельного Ag для оценки интенсивности клеточного и гуморального иммунного ответа при введении здоровым добровольцам с 3 различными адъювантными системами, содержащими MPLA и сапонин QS-21 в эмульсии «масло-в-воде» (AS02B и AS02V) или с липосомами (AS01B). Во всех группах наблюдался выраженный HBsAg-специфический гуморальный иммунный ответ, причем все вакцинируемые были серопозитивными через 4 года после вакцинации (титр Ат ≥ 10 мМЕ/мл). При

этом выявлено, что большинство HBsAg-специфических CD4⁺-Т-клеток экспрессировали рецепторы к CD40L, ИЛ2, ФНО α и/или ИФН- γ , что важно для формирования устойчивого протективного иммунитета. По мнению авторов, применение указанных АС в сочетании с рекомбинантными, синтетическими или высокоочищенными субъединичными вакцинами является перспективным в плане повышения их эффективности [59].

Вакцины против гепатита В, находящиеся на стадии доклинических и клинических исследований

Усиление иммунного ответа при вакцинации против гепатита В с помощью соединений, характеризующихся стимулирующей активностью, рассматривается в качестве перспективного подхода в решении важного вопроса формирования протективного иммунитета у лиц с наличием иммунодефицитного состояния и не отвечающих на вакцинацию. В этом направлении проводятся многочисленные исследования с использованием новых адъювантов в сочетании с HBsAg. В исследованиях S. Моон и соавт. [60] использовали комплекс адъювантов [алюминия гидроксид, MPLA и гиалуроновая кислота (НА)] с целью изучения его влияния на развитие иммунного ответа у экспериментальных животных при сочетанном применении с вакциной против гепатита В. Отмечено повышение выраженности специфического иммунного ответа на HBsAg, в том числе увеличение уровня специфических Ат в 120 раз, повышение синтеза цитокинов и усиление пролиферации Т-клеток в 2 и в 6 раз, соответственно, по сравнению с группой животных, иммунизированных вакциной, содержащей только алюминия гидроксид. Авторы рассматривают комбинацию алюминия гидроксида, MPLA и НА в качестве перспективного адъюванта, способствующего формированию длительного и напряженного специфического иммунитета против вируса гепатита В [60].

Для выяснения роли системы врожденного иммунитета в развитии иммунного ответа на вакцину против гепатита В в исследованиях W. Burny и соавт. [61] на ранних сроках после иммунизации сравнивали выраженность иммунного ответа на HBsAg, используемого в сочетании с различными адъювантными системами (AS01B, AS01E, AS03, AS04) или алюминия гидроксидом, при 2-кратной вакцинации здоровых взрослых. Отмечается, что все АС индуцировали ответ системы врожденного иммунитета, включая продукцию ИЛ-6 и С-реактивного белка. После второй инъекции отмечено повышение уровня ИФН- γ в группе AS01B, а стимуляция экспрессии ИФН- γ -индуцируемого белка (IP-10) и ИФН-индуцируемых генов наблюдалась в группах AS01 и AS03. Предполагается, что эффект AS01 и AS03, выражающийся в стимуляции адаптивного иммунного ответа на HBsAg, связан с их способностью активировать систему врожденного иммунитета, особенно путь передачи сигналов ИФН [61].

В качестве адъювантов для вакцин против вируса гепатита В рассматриваются экзосомы, которые имеют эндосоматическое происхождение, средний размер 30–150 нм и являются носителями биологической информации в виде липидов, белков и генетического материала. Актуальными являются научные данные, свидетельствующие о том, что экзосомы, полученные из АПК, несут на своей поверхности молекулы МНС классов I и II, а также молекулы CD86, что позволяет им стимулировать CD8⁺- и CD4⁺-Т-клетки. Результаты научных исследований по изучению неспецифической иммуностимулирующей активности экзосом, выделенных из моноцитарных клеток человека линии THP-1, стимулированных липополисахаридом (ЛПС), свидетельствуют об их роли в повышении продукции провоспалительных цитокинов ФНО α и ИЛ-1 β , а также хемокина CCL5, клетками селезенки здоровых мышей [62]. Кроме того, при подкожной иммунизации мышей HBsAg с использованием экзосом в качестве адъюванта отмечена стимуляция выработки ИФН- γ , повышение выраженности клеточного иммунного ответа, а также увеличение продукции IgG-Ат по сравнению с группой мышей, иммунизированных только HBsAg [62].

Проведено изучение иммунного ответа мышей C57BL/6, 2-кратно иммунизированных рекомбинантной вакциной против гепатита В в сочетании с различным количеством экзосом (5 или 20 мкг), а также в сочетании с суспензией, содержащей 20 мкг экзосом и 403,5 мкг комплекса, состоящего из поли- ϵ -капролактона и частиц хитозана. Отмечается, что HBsAg может располагаться как внутри экзосом, так и на их поверхности, что способствует стимуляции В-клеток [62]. В целом, результаты исследований свидетельствуют о том, что экзосомы могут рассматриваться в качестве перспективных адъювантов для стимуляции развития защитных иммунных реакций при совместном введении с HBsAg.

Еще одним из направлений научных исследований является разработка адъювантов вакцин, имитирующих свойства патогенных микроорганизмов, включая размер, форму и структуру их поверхностных молекул. Учитывая природное происхождение полисахаридов, использование указанных соединений представляет собой перспективное направление для создания новых адъювантов.

Один из разрабатываемых адъювантов представляет собой комбинацию β -глюкана, который является полисахаридом клеточной стенки грибов, некоторых бактерий и др., с частицами хитозана. β -Глюканы распознаются паттерн-распознающим рецептором (PRR), таким как дектин-1, экспрессируемым на макрофагах (Мф) и ДК, активация которого приводит к запуску реакций как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Проведены сравнительные исследования, в которых мышам линии C57BL/6 подкожно вводили HBsAg без адъювантов, а также в сочетании с хитозаном или с комплексом, включающим хитозан и β -глюкан [63]. Отмечено

16-кратное увеличение титров специфических IgG AT при иммунизации HBsAg в сочетании с двумя биополимерами по сравнению с группой, в которой в качестве адьюванта применялся только хитозан ($p < 0,05$). По результатам изучения активности Т-клеток *ex vivo*, в тесте стимуляции HBsAg клеток селезенки иммунизированных мышей не наблюдалось существенных различий между группами (включая группу, иммунизированную без адьюванта) в отношении продукции ИЛ-4 и ИФН- γ [63]. В целом, эти результаты указывают на преимущество комбинации β -глюкана с частицами хитозана в составе вакцины против гепатита В для увеличения титров Ат и для формирования более сбалансированного Th1/Th2-иммунного ответа [63]. При подкожной иммунизации мышей HBsAg в сочетании с частицами хитозана (ChiPs), β -глюкана (GPs) и смеси частиц хитозана/ β -глюкана (ChiGluPs) наблюдалось увеличение уровня специфических IgG-Ат при использовании всех адьювантов по сравнению с введением только HBsAg. Однако отмечается, что только частицы GPs стимулировали секрецию цитокинов различными субпопуляциями Т-клеток (Th1, Th2, Th9, Th17, Th22 и Treg) [63]. Авторами высказано предположение, что дальнейшие исследования позволят получить более подробную информацию об ассоциации β -глюканов с AS на основе частиц хитозана, что будет способствовать разработке новых комбинаций адьювантов.

В экспериментальном исследовании на мышках и морских свинках F. Saade и соавт. [64] изучена способность нового полисахаридного адьюванта AdvaxTM на основе дельта- β -D-(2-1)-полифруктофуранозил- α -D-глюкозы (инулин) повышать иммуногенность HBsAg и вакцины против гепатита В, содержащей алюминия гидроксид (производитель GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Бельгия), при их совместном введении. Установлено стимулирующее действие AdvaxTM на развитие гуморального и клеточного иммунного ответа, а также на продукцию Th1-, Th2- и Th17-цитокинов. Наблюдалось выраженное повышение титра Ат к HBsAg, повышение уровня Ат-специфической пролиферации CD4⁺- и CD8⁺-Т-клеток. В группах мышей, иммунизированных HBsAg с AdvaxTM, отмечены более высокие уровни ИФН- γ , ФНО α , ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-17 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) по сравнению с группами животных, которым вводили только HBsAg, и значительно более высокий уровень ИЛ-5, ИЛ-17 и ГМ-КСФ по сравнению с мышами, иммунизированными HBsAg с алюминия гидроксидом. Адьювантный эффект AdvaxTM наблюдался при его введении за 24 ч до иммунизации HBsAg. Авторы отмечают, что AdvaxTM в сочетании с HBsAg может способствовать повышению уровня протективного иммунитета при вакцинации лиц с иммунной недостаточностью [64].

В исследовании С. Zhang и соавт. [65] обнаружен поверхностный белок (SBP, ген расположен в локусе 14q32.33), характеризующийся способностью связывать HBsAg своим N-терминальным доменом. По структуре

SBP похож на тяжелую цепь IgG человека и присутствует как в сыворотке здоровых лиц, так и в сыворотке пациентов, инфицированных вирусом гепатита В [65]. Отмечается, что при введении мышам линии C57BL/6 смеси, состоящей из SBP и HBsAg, наблюдались активация ДК и повышение фагоцитоза HBsAg, что оказывало стимулирующее действие на развитие иммунного ответа. Отмечается, что у мышей, иммунизированных вакциной с SBP, на 36-й день после иммунизации уровень специфических IgG-Ат и концентрация ИЛ-4 в сыворотке были значительно выше, чем в контрольной группе, иммунизированной только вакциной ($p < 0,01$). Авторы предполагают, что SBP может быть исследован в качестве адьюванта вакцины против гепатита В [65].

В качестве потенциальных адьювантов вакцин также рассматриваются некоторые рекомбинантные цитокины, в частности ГМ-КСФ, а также ИФН- α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-22 и др. Сокращение сроков появления специфических Ат наблюдалось у пациентов, находящихся на гемодиализе, при их вакцинации против гепатита В с ИФН- α 2b в качестве адьюванта [66]. Стимулирующий эффект ГМ-КСФ отмечен при его использовании с вакциной против гепатита В у пациентов с лимфопролиферативными нарушениями, у которых выявлено снижение ответности на вакцину. При вакцинации на фоне введения ГМ-КСФ у пациентов с нарушением формирования Ат к HBsAg, специфические Ат выявлялись в титре > 100 мМЕ/мл [67].

В исследованиях W. Zhao и соавт. [68] установлено, что у мышей линии C57BL/6, инфицированных вирусом AAV8-1.3HBV, после завершения иммунизации комбинацией ГМ-КСФ/ИФН- α /HBV-вакцина, наблюдалась стимуляция продукции Ат к HBsAg, повышение уровня HBsAg-специфической пролиферации Т-клеток и усиление цитолитической активности CD8⁺-Т-клеток. Также отмечена элиминация ДНК HBV из сыворотки крови и ее существенное снижение в ткани печени ($> 2 \log_{10}$ IU/g), по сравнению с группами животных, которым вводили буферный раствор, ИФН- α , вакцину против гепатита В или одну из комбинаций препаратов (ГМ-КСФ с ИФН- α , ГМ-КСФ с вакциной против гепатита В или ИФН- α с указанной вакциной). В исследованиях *in vitro* при стимуляции спленоцитов мышей HBsAg у особей, иммунизированных комбинацией ГМ-КСФ/ИФН- α /HBV-вакцина, выявлялись более высокие количества CD4⁺-Т-клеток, секретирующих ИФН- γ и ИЛ-4, а также HBsAg-специфических CD8⁺-Т-клеток по сравнению с остальными группами животных [68]. Таким образом, применение комбинации ГМ-КСФ/ИФН- α /HBV-вакцина может рассматриваться в качестве потенциального эффективного средства в борьбе с HBV-инфекцией путем оптимальной вакцинации.

В исследованиях Wang X. и соавт. [69] с целью изучения возможности использования ГМ-КСФ в качестве адьюванта для вакцины против гепатита В мышам вводили ГМ-КСФ 1 раз в день в течение 3 дней перед иммунизацией рекомбинантной вакциной (rHBVvac). Отмечено, что 3-кратное введение ГМ-КСФ способствует

созреванию ДК. Этот подход был использован при изучении возможности преодоления иммунной толерантности у животных, трансгенных по HBsAg (HBsAg-Tg). Установлено, что после 3-й иммунизации уровни Ат к HBsAg были значительно выше у животных, которым перед иммунизацией гНВВ вводили ГМ-КСФ. Кроме того, в этой группе отмечена стимуляция клеточно-опосредованных реакций, таких как гиперчувствительность замедленного типа, пролиферация Т-клеток, продукция ИФН- γ и ответ цитотоксических Т-клеток [69].

В исследовании Н.У. Chou и соавт. [70] изучена возможность использования ГМ-КСФ для индукции Th-ответа у мышей линии B10.M, не отвечающих на коммерческую вакцину. Для иммунизации мышей использовали вакцину против гепатита В, содержащую адъювант на основе гидрогеля и ГМ-КСФ (Gel/HBsAg + GM). Установлено, что введение животным указанной вакцины вызывало формирование специфических Ат в более высоких титрах и способствовало повышению пролиферативной активности Th-клеток по сравнению с группами мышей, иммунизированных коммерческой вакциной на основе алюминия гидроксида или свободным HBsAg [70]. Авторы предполагают, что входящий в состав адъюванта ГМ-КСФ способствует увеличению активности цитокинов в месте инъекции. В дренирующих лимфатических узлах мышей опытной группы наблюдалось увеличение количества CD11c⁺-ДК с более высоким уровнем экспрессии молекул МНС класса II и костимулирующих молекул. Полученные результаты указывают на то, что использование ГМ-КСФ в сочетании с гидрогелем можно рассматривать в качестве эффективного подхода для создания вакцин против гепатита В следующего поколения с целью индукции Ат против НВВ у лиц, не отвечающих на вакцину [70].

В качестве кандидатов в адъюванты для вакцин против гепатита В рассматриваются и другие цитокины. В исследовании О.М. Кос и соавт. [71] проведено изучение стимулирующих свойств нового адъюванта AI20, включающего 20 мкг рекомбинантного ИЛ-2 человека и 20 мкг алюминия гидроксида, при его добавлении к коммерческой рекомбинантной адсорбированной вакцине против гепатита В (производитель Sanofi Pasteur MSD, Франция; указанная комбинация обозначена как экспериментальная вакцина HBAI20). В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании 24 наивных субъекта были 3-кратно иммунизированы вакциной HBAI20 или коммерческой вакциной (с интервалом 1 и 6 мес после 1-й вакцинации). Частота возникновения любых нежелательных или тяжелых явлений была одинаковой в разных группах исследования. Отмечается, что после 3-кратной вакцинации все участники были сероположительными. Более того, у 92 % лиц в группе, вакцинированной HBAI20, защитные титры Ат отмечены через 10 дней после 2-й вакцинации по сравнению с 58 % в группе лиц, получивших только коммерческую вакцину (производитель Sanofi Pasteur MSD, Франция) без нового адъюванта AI20. В открытом клиническом исследовании 10 пациентов,

не ответивших на коммерческую вакцину, были иммунизированы вакциной HBAI20. Отмечено формирование Ат в защитных титрах у 90 % лиц, не ответивших на вакцину через 1 мес после введения 3-й дозы, серьезных побочных эффектов не наблюдалось. На основании этих результатов авторы предполагают, что новая вакцина HBAI20 является безопасной, хорошо переносимой и более иммуногенной [71].

Эффективность применения препарата ИЛ-1 β для усиления вакцинации против гепатита В, а также его влияния на иммунный статус изучена при применении у больных с вторичными иммунодефицитными состояниями, хроническим инфекционным синдромом, иммунизированных против вирусного гепатита В рекомбинантной вакциной, содержащей алюминия гидроксид (производитель GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Бельгия). Установлено, что ИЛ-1 β оказывает стимулирующее действие на клеточное звено иммунитета, а также вызывает стимуляцию антителогенеза у больных со спонтанной формой вторичного иммунодефицита, инфекционным синдромом, обеспечивая более высокий уровень защиты, чем у больных, привитых без иммунокоррекции. При этом содержание Ат к HBsAg в сыворотке крови вакцинированных пациентов с иммунодефицитами на фоне введения препарата ИЛ-1 β и у здоровых привитых лиц было примерно одинаковым [72].

Проведены исследования по изучению стимулирующих свойств ИЛ-22 в качестве адъюванта для ДНК-вакцины против НВВ. Изучалась возможность применения ДНК-конструкции, экспрессирующей ИЛ-22 (pVAX-IL-22), в качестве молекулярного адъюванта для усиления иммунных реакций, вызванных иммунизацией против вируса гепатита В (pcD-s2) на модели трансгенных мышей C57BL/6J-Tg. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ИЛ-22 в качестве молекулярного адъюванта может усиливать HBsAg-специфическую цитотоксичность CD8⁺-Т-клеток, преимущественно за счет активации Th17-клеток по сравнению с Th1-клетками. Результаты гистологического исследования трансгенных мышей, иммунизированных pcD-S2 и pVAX-IL-22, показали, что уровень инфицированности животных, оцениваемый по количеству HBsAg-положительных гепатоцитов, был на 40 % ниже по сравнению с животными, иммунизированными без pVAX-IL-22 [73].

Согласно современным представлениям, стимуляция иммунного ответа при вакцинации против гепатита В с помощью препаратов с иммуномодулирующей активностью является перспективным подходом, способствующим формированию протективного иммунитета, в том числе у лиц с наличием иммунодефицитного состояния и не отвечающих на вакцинацию.

Заключение

На современном этапе в разных странах проводятся многочисленные исследования, направленные на повышение эффективности существующих и разработку новых вакцин, включая вакцины против гепатита В.

Использование в их составе адъювантов, характеризующихся многообразием свойств и механизмов действия, является одним из наиболее перспективных подходов, способствующих повышению иммуногенности вакцин и формированию продолжительного иммунного ответа, что особенно важно для лиц с ослабленной реакцией на вакцинацию. Знание механизмов действия адъювантов очень важно при рациональном проектировании новых вакцин. В настоящее время многие адъюванты и адъювантные системы проходят различные этапы испытаний, результаты которых свидетельствуют о высоком потенциале применяемых в составе вакцин соединений, способствующих усилению или изменению характера иммунного ответа, целенаправленному формированию развития его клеточного или гуморального звена. Предметом дальнейшего изучения остаются проблемы,

касающиеся сроков поддержания в организме протективного уровня поствакцинальных антител, а также снижения реактогенности новых разрабатываемых вакцин, в том числе вакцин против гепатита В. Новые достижения в области изучения молекулярных механизмов иммунологических реакций и патогенеза инфекционных заболеваний в сочетании с применением современных технологий будут способствовать созданию более эффективных вакцин следующего поколения.

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования – Авдеева Ж.И., Бондарев В.П.; поиск и анализ литературных данных – Алпатова Н.А., Лысикова С.Л.; написание текста – Алпатова Н.А., Гайдерова Л.А.; редактирование и утверждение окончательного варианта статьи – Авдеева Ж.И., Бондарев В.П.

■ Литература/References

1. World Health Organization. Hepatitis B. 2020. URL: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> (date of access July 27, 2020)
2. Schweitzer A., Horn J., Mikolajczyk R.T., Krause G., Ott J.J. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet*. 2015; 386 (10 003): 1546–55. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61412-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61412-X)
3. Carter J.B., Saunders V.A. *Virology: principles and applications*. Chichester: John Wiley and Sons, 2007. 382 p. ISBN: 978-0470023860.
4. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К. *Инфекционные болезни и эпидемиология : учебное пособие. 3-е изд., испр. и доп.* Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018: 1008 с. ISBN: 978-5-9704-4669-0. [Pokrovsky V.I., Pak S.G., Briko N.I., Danilkin B.K. *Infectious diseases and epidemiology: a textbook. 3rd ed., rev. and add.* Moscow: GEOTAR-Media, 2018: 1008 p. ISBN: 978-5-9704-4669-0. (in Russian)]
5. Bertoletti A., Ferrari C. Innate and adaptive immune responses in chronic hepatitis B virus infections: towards restoration of immune control of viral infection. *Gut*. 2012; 61 (12): 1754–64. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301073>
6. Zhang E., Lu M. Toll-like receptor (TLR)-mediated innate immune responses in the control of hepatitis B virus (HBV) infection. *Med. Microbiol. Immunol.* 2015; 204 (1): 11–20. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00430-014-0370-1>
7. Fisicaro P., Valdatta C., Boni C., Massari M., Mori C., Zerbini A., et al. Early kinetics of innate and adaptive immune responses during hepatitis B virus infection. *Gut*. 2009; 58: 974–82. DOI: <https://doi.org/10.1136/gut.2008.163600>
8. Seeger C., Zoulim F., Mason W.S. Hepadnaviruses. In: D.M. Knipe, P.M. Howley (eds). *Field's Virology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins, 2015: 2558 p. ISBN: 1469874229.
9. Busca A., Kumar A. Innate immune responses in hepatitis B virus (HBV) infection. *J. Virol.* 2014; 7: 11–22. DOI: <https://doi.org/10.1186/1743-422X-11-22>
10. Zou Z.Q., Wang L., Wang K., Yu J.G. Innate immune targets of hepatitis B virus infection. *World J. Hepatol.* 2016; 8 (17): 716–25. DOI: <https://doi.org/10.4254/wjh.v8.i17.716>
11. Pei R.J., Chen X.W., Lu M.J. Control of hepatitis B virus replication by interferons and Toll-like receptor signaling pathways. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20 (33): 11 618–29. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i33.11618>
12. Wu J., Meng Z., Jiang M., Zhang E., Trippler M., Broering R., et al. Toll-like receptor-induced innate immune responses in non-parenchymal liver cells are cell type-specific. *J. Immunol.* 2010; 129 (3): 363–74. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2009.03179.x>
13. Jiang M., Broering R., Trippler M., Poggenpohl L., Fiedler M., Gerken G., et al. Toll-like receptor-mediated immune responses are attenuated in the presence of high levels of hepatitis B virus surface antigen. *J. Viral Hepat.* 2014; 21 (12): 860–72. DOI: <https://doi.org/10.1111/jvh.12216>
14. Wu J., Meng Z., Jiang M., Pei R., Trippler M., Broering R., et al. Hepatitis B virus suppresses toll-like receptor-mediated innate immune responses in murine parenchymal and nonparenchymal liver cells. *J. Hepatol.* 2009; 49 (4): 1132–40. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.22751>
15. Faure-Dupuy S., Lucifora J., Durantel D. Interplay between the hepatitis B virus and innate immunity: from an understanding to the development of therapeutic. *Viruses*. 2017; 9 (5): 95. DOI: <https://doi.org/10.3390/v9050095>
16. Shi B., Ren G., Hu Y., Wang S., Zhang Z., Yuan Z. HBsAg inhibit INF- α production in plasmacytoid dendritic cells through TNF- α and IL-10 induction in monocytes. *PLoS One*. 2012; 7 (9): e44900. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044900>
17. Zhang X., Ma Z., Liu H., Liu J., Meng Z., Broering R., et al. Role of Toll-like receptor 2 in the immune response against hepadnaviral infection. *J. Hepatol.* 2012; 57 (3): 522–28. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.05.004>
18. Yoneda M., Hyun J., Jakubski S., Saito S., Nakajima A., Schiff E.R., Thomas E. Hepatitis B virus and DNA stimulation trigger a rapid innate immune response through NF-kappa B. *J. Immunol.* 2016; 197 (2): 630–43. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1502677>
19. Visvanathan K., Skinner N.A., Thompson A.J., Riordan S.M., Sozzi V., Edwards R., et al. Regulation of Toll-like receptor-2 expression in chronic hepatitis B by the precore protein. *J. Hepatol.* 2007; 45 (1): 102–10. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.21482>
20. Hösel M., Quasdorff M., Wiegmann K., Webb D., Zedler U., Broxtermann M., et al. Not interferon, but interleukin-6 controls early gene expression in hepatitis B virus infection. *J. Hepatol.* 2009; 50 (6): 1773–82. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.23226>
21. Watashi K., Liang G., Iwamoto M., Marusawa H., Uchida N., Daito T., et al. Interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha trigger restriction of hepatitis B virus infection via a cytidine deaminase AID. *J. Biol. Chem.* 2013; 288 (44): 31 715–27. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.501122>
22. Gruffaz M., Testoni B., Luangsang S., Fusil F., Malika A.G., Mancip J., et al. The nuclear function of Hepatitis B capsid (HBc) protein is to inhibit IFN response very early after infection of hepatocytes. *J. Hepatol.* 2013; 58: 276A.
23. Zhao G., An B., Zhou H., Wang H., Xu Y., Xiang X., et al. Impairment of the retinoic acid-inducible gene-I-IFN-beta signaling pathway in chronic hepatitis B virus infection. *Int. J. Mol. Med.* 2012; 30 (6): 1498–504. DOI: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2012.1131>
24. Kumar M., Jung S.Y., Hodgson A.J., Madden C.R., Qin J., Slagle B.L. Hepatitis B virus regulatory HBx protein binds to adaptor protein IPS-1 and inhibits the activation of beta interferon. *J. Virol.* 2011; 85 (2): 987–95. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.01825-10>
25. Wei C., Ni C., Song T., Liu Y., Yang X., Zheng Z., et al. The hepatitis B virus protein disrupts innate immunity by down regulating

- mitochondrial antiviral signaling protein. *J. Immunol.* 2010; 185 (2): 1158–68. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903874>
26. Chen J., Wu M., Zhang X., Zhang W., Zhang Z., Chen L., et al. Hepatitis B virus polymerase impairs interferon- α -induced STAT activation through inhibition of importin- α 5 and protein kinase C- δ . *J. Hepatol.* 2013; 57 (2): 470–82. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.26064>
27. Liu Y., Li J., Chen J., Li Y., Wang W., Du X., Song W., Zhang W., Lin L., Yuan Z. Hepatitis B virus polymerase disrupts K63-linked ubiquitination of STING to block innate cytosolic DNA-sensing pathways. *J. Virol.* 2015; 89: 2287–300. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.02760-14>
28. Guo H., Jiang D., Ma D., Chang J., Dougherty A.M., Cucunati A., et al. Activation of pattern recognition receptor-mediated innate immunity inhibits the replication of hepatitis B virus in human hepatocyte-derived cells. *J. Virol.* 2009; 83 (2): 847–58. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.02008-08>
29. Thimme R., Wieland S., Steiger C., Ghayeb J., Reimann K.A., Purcell R.H., Chisari F.V. CD8(+) T cells mediate viral clearance and disease pathogenesis during acute hepatitis B virus infection. *J. Virol.* 2003; 77 (1): 68–76. DOI: <https://doi.org/10.1128/jvi.77.1.68-76.2003>
30. Said Z.N., Abdelwahab K.S. Induced immunity against hepatitis B virus. *World J. Hepatol.* 2015; 7 (12): 1660–70. DOI: <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i12.1660>
31. Wang L., Wang K., Zou Z.Q. Crosstalk between innate and adaptive immunity in hepatitis B virus infection. *World J. Hepatol.* 2015; 7 (30): 2980–91. DOI: <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i30.2980>
32. Tan A., Koh S., Bertolotti A. Immune response in hepatitis B virus infection. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2015; 5 (8): a021428. DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021428>
33. Romanò L., Paladini S., Galli C., Galli C., Raimondo G., Pollicino T., Zanetti A.R. Hepatitis B vaccination: are escape mutant viruses a matter of concern? *Hum. Vaccin. Immunother.* 2015; 11 (1): 53–7. DOI: <https://doi.org/10.4161/hv.34306>
34. World Health Organization. Guidelines for the Prevention Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection: March 2015. ISBN: 978 92 4 154905 9.
35. Pham A.M., Santa Maria F.G., Lahiri T., Friedman E., Marié I.J., Levy D.E. PKR transduces MDA5-dependent signals for type I IFN induction. *PLoS Pathog.* 2016; 12 (3): e1005489. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005489>
36. Zheng M., Sun R., Wei H., Tian Z. NK cells help induce anti-hepatitis B virus CD8⁺ T cell immunity in mice. *J. Immunol.* 2016; 196 (10): 4122–31. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1500846>
37. Falschlehner C., Schaefer U., Walczak H. Following TRAIL's path in the immune system. *J. Immunol.* 2009; 127 (2): 145–54. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2009.03058.x>
38. Phillips S., Chokshi S., Riva A., Evans A., Williams R., Naoumov N.V. CD8⁺ T cell control of hepatitis B virus replication: direct comparison between cytolytic and noncytolytic functions. *J. Immunol.* 2010; 184 (1): 287–95. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0902761>
39. Ye B., Liu X., Li X., Kong H., Tian L., Chen Y. T-cell exhaustion in chronic hepatitis B infection: current knowledge and clinical significance. *Cell Death Dis.* 2015; 6 (3): e1694. DOI: <https://doi.org/10.1038/cddis.2015.42>
40. Nebbia G., Peppia D., Schurich A., Khanna P., Singh H.D., Cheng Y., et al. Upregulation of the Tim-3/galectin-9 pathway of T cell exhaustion in chronic hepatitis B virus infection. *PLoS One.* 2012; 7 (10): e47648. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047648>
41. Cao W., Qiu Z., Zhu T., Li Y., Han Y., Li T. CD8⁺ T cell responses specific for hepatitis B virus core protein in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J. Clin. Virol.* 2014; 61 (1): 40–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2014.06.022>
42. Lok A.S., McMahon B.J. Chronic hepatitis B: update 2009. *J. Hepatol.* 2009; 50 (3): 661–2. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.23190>
43. Hollinger F.B., Liang T.J. Hepatitis B Virus. In: Knipe D.M. (eds). *Fields Virology*. 4th ed. Vol. 2. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001: 2402–57.
44. Ma Z., Zhang E., Yang D., Lu M. Contribution of Toll-like receptors to the control of hepatitis B virus infection by initiating antiviral innate responses and promoting specific adaptive immune responses. *Cell. Mol. Immunol.* 2015; 12 (3): 273–82. DOI: <https://doi.org/10.1038/cmi.2014.112>
45. Zeinab N.A., Kouka S.A. Induced immunity against hepatitis B virus. *World J. Hepatol.* 2015; 7 (12): 1660–70. DOI: <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i12.1660>
46. Семенов Т.А. Иммунный ответ при вакцинации против гепатита В у лиц с иммунодефицитными состояниями. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2011; 1 (56): 51–8. [Seменов Т.А. Immune response for vaccination against hepatitis B in people with immunodeficiency states. *Epidemiology and vaccine prevention*. 2011; 1 (56): 51–8. (in Russian)]
47. Shen L., Wang F., Wang F., Cui F., Zhang S., Zheng H., et al. Efficacy of yeast-derived recombinant hepatitis B vaccine after being used for 12 years in highly endemic areas in China. *Vaccine.* 2012; 30 (47): 6623–27. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.08.067>
48. Yanny B., Konyn P., Najarian L.M., Mitry A., Saab S. Management approaches to hepatitis B virus vaccination nonresponse. *Gastroenterol. Hepatol. (N.Y.)*. 2019; 15 (2): 93–9. PMID: 31011303; PMCID: PMC6469266.
49. Aghasadeghi M.R., Banifazl M., Aghakhani A., Eslamifar A., Vahabpour R., Ramezani A. No evidence for occult HBV infection in hepatitis B vaccine non-responders. *Iran. J. Microbiol.* 2014; 6 (5): 350–3. PMID: 25848527.
50. Leroux-Roels G. Old and New adjuvants for hepatitis B vaccines. *Med. Microbiol. Immunol.* 2015; 204 (1): 69–78. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00430-014-0375-9>
51. Вакцины против гепатита В: документ по позиции ВОЗ – июль 2017. Еженедельный эпидемиологический бюллетень. 2017; 27 (92): 369–92. URL: https://www.who.int/wer/2017/pp_hepb_2017_ru.pdf [Hepatitis B vaccines: WHO position paper – July 2017. *Weekly Epidemiological Bulletin*. 2017; 27 (92): 369–92. URL: https://www.who.int/wer/2017/pp_hepb_2017_ru.pdf (in Russian)]
52. Christiaansen A.F., Schmidt M.E., Hartwig S.M., Varga S.M. Host genetics play a critical role in controlling CD8 T cell function and lethal immunopathology during chronic viral infection. *PLoS Pathog.* 2017; 13: e1006498. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006498>
53. Ito H., Ando T., Nakamura M., Ishida H., Kanbe A., Kobiyama K., et al. Induction of humoral and cellular immune response to hepatitis B virus (HBV) vaccine can be upregulated by CpG oligonucleotides complexed with Dectin-1 ligand. *J. Viral Hepat.* 2017; 24 (2): 155–62. DOI: <https://doi.org/10.1111/jvh.12629>
54. HEPLISAV-BTM. FDA. URL: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/heplisav-b>
55. Campbell J.D. Development of the CpG adjuvant 1018: a case study. In: Fox C. (eds). *Vaccine Adjuvants. Methods in Molecular Biology*. Vol. 1494. New York: Humana Press, 2017: 15–27. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6445-1_2
56. HEPLISAV-BTM. FDA Advisory Committee Briefing Document. URL: <https://www.fda.gov/media/106639/download>
57. Jackson S., Lentino J., Kopp J., Murray L., Ellison W., Rhee M., et al. Immunogenicity of a two-dose investigational hepatitis B vaccine, HBsAg-1018, using a toll-like receptor 9 agonist adjuvant compared with a licensed hepatitis B vaccine in adults. *Vaccine.* 2018; 36 (5): 668–74. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.12.038>
58. Package Insert of Vaccine Fendrix. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000550/WC500021704.pdf
59. Leroux-Roels G., Van Belle P., Vandepapeliere P., Horsmans Y., Janssens M., Carletti I., et al. Vaccine Adjuvant Systems containing monophosphoryl lipid A and QS-21 induce strong humoral and cellular immune responses against hepatitis B surface antigen which persist for at least 4 years after vaccination. *Vaccine.* 2015; 33 (8): 1084–91. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.10.078>
60. Moon S.H., Shin E.C., Noh Y.W., Lim Y.T. Evaluation of hyaluronic acid-based combination adjuvant containing monophosphoryl lipid A and aluminum salt for hepatitis B vaccine. *Vaccine.* 2015; 33 (38): 4762–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.08.006>
61. Burny W., Callegaro A., Bechtold V., Clement F., Delhaye S., Fissette L., et al. Different adjuvants induce common innate pathways that are associated with enhanced adaptive responses against a model antigen in humans. *Front. Immunol.* 2017; 8: 943. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00943>
62. Jesus S., Soares E., Cruz M.T., Borges O. Exosomes as adjuvants for the recombinant hepatitis B antigen: first report. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2018; 133: 1–11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.09.029>
63. Soares E., Jesus S., Borges O. Chitosan: β -glucan particles as a new adjuvant for the hepatitis B antigen. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2018; 131: 33–43. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.07.018>
64. Saade F., Honda-Okubo Y., Trec S., Petrovsky N. A novel hepatitis B vaccine containing Advax™, a polysaccharide adjuvant de-

rived from delta inulin, induces robust humoral and cellular immunity with minimal reactogenicity in preclinical testing. *Vaccine*. 2013; 31 (15): 1999–2007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.12.077>

65. Zhang C., Gong L., Chen Y., Wang X., Zhu S., Li D., et al. A human-derived protein SBP (HBsAg-binding protein) can bind to hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) and enhance the immune response to hepatitis B virus (HBV) vaccine. *Mol. Immunol.* 2013; 53 (1–2): 60–71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2012.06.014>

66. Miquilena-Colina M.E., Lozano-Rodríguez T., García-Pozo L., Sáez A., Rizza P., Capone I., et al. Recombinant interferon-alpha 2b improves immune response to hepatitis B vaccination in haemodialysis patients: results of a randomised clinical trial. *Vaccine*. 2009; 27 (41): 5654–60. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.07.014>

67. Yağci M., Acar K., Sucak G.T., Yamaç K., Haznedar R. Hepatitis B virus vaccine in lymphoproliferative disorders: a prospective randomized study evaluating the efficacy of granulocyte-macrophage colony stimulating factor as a vaccine adjuvant. *Eur. J. Haematol.* 2007; 79 (4): 292–96. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2007.00912.x>

68. Zhao W., Zhao G., Zhang S., Wang X., Yu X., Bin Wang B. Clearance of HBeAg and HBsAg of HBV in mice model by a recombinant HBV vaccine combined with GM-CSF and IFN- α as an effective therapeutic vaccine adjuvant. *Oncotarget*. 2018; 9 (76): 34 213–28. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25789>

69. Wang X., Dong A., Xiao J., Zhou X., Mi H., Xu H., et al. Overcoming HBV immune tolerance to eliminate HBsAg-positive hepatocytes via pre-administration of GM-CSF as a novel adjuvant for a hepatitis B vaccine in HBV transgenic mice. *Cell. Mol. Immunol.* 2016; 13 (6): 850–61. DOI: <https://doi.org/10.1038/cmi.2015.64>

70. Chou H.Y., Lin X.Z., Pan W.Y., Wu P.Y., Chang C.M., Lin T.Y., et al. Hydrogel-delivered GM-CSF overcomes nonresponsiveness to hepatitis B vaccine through the recruitment and activation of dendritic cells. *J. Immunol.* 2010; 185 (9): 5468–75. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1001875>

71. Koc Ö.M., Savelkoul P.H.M., van Loo I.H.M., Peeter A., Oude Lashof A.M.L. Safety and immunogenicity of HBAI20 Hepatitis B vaccine in healthy naïve and nonresponding adults. *J. Viral Hepat.* 2018; 25 (9): 1048–56. DOI: <https://doi.org/10.1111/jvh.12909>

72. Симбирцев А.С., Петров А.В., Пигарева Н.В., Николаев А.Т. Новые возможности применения рекомбинантных цитокинов в качестве адъювантов при вакцинации. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2011; 1: 16–20. [Simbirtsev A.S., Petrov A.V., Pigareva N.V. Nikolaev A.T. New opportunities for using recombinant cytokines as adjuvants for vaccination. *Biologics. Prevention, diagnosis, treatment*. 2011; 1: 16–20. (in Russian)]

73. Wu B., Zou Q., Hu Y., Wang B. Interleukin-22 as a molecular adjuvant facilitates IL-17-producing CD8⁺ T cell responses against a HBV DNA vaccine in mice. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2013; 9 (10): 2133–41. DOI: <https://doi.org/10.4161/hv.26047>

Сведения об авторах

Авдеева Жанна Ильдаровна – д-р мед. наук, проф., глав. эксперт ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: avdeeva@expmed.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9377-1378>

Алпатова Наталья Александровна – д-р биол. наук, глав. эксперт лаборатории иммунологии ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: alpatova@expmed.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6807-508X>

Лысикова Светлана Леонидовна – канд. мед. наук, вед. эксперт лаборатории иммунологии ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: lysikova@expmed.ru

<https://orcid.org/0000-0001-7864-8972>

Гайдерова Лидия Александровна – канд. мед. наук, начальник лаборатории иммунологии ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: gayderova@expmed.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6176-5934>

Бондарев Владимир Петрович – д-р мед. наук, проф., директор ЦЭК МИБП ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: bondarev@expmed.ru

<http://orcid.org/0000-0001-6472-6386>

Authors' information

Zhanna I. Avdeeva – MD, PhD, Prof., Chief Expert of the SCEEMP of the MOH of Russia, Moscow, Russian Federation

E-mail: avdeeva@expmed.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9377-1378>

Natalia A. Alpatova – Dr.Sci., Chief Expert of Lab. of Immunology of the SCEEMP of the MOH of Russia, Moscow, Russian Federation

E-mail: alpatova@expmed.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6807-508X>

Svetlana L. Lysikova – PhD, Leader Expert of Lab. of Immunology of the SCEEMP of the MOH of Russia, Moscow, Russian Federation

E-mail: lysikova@expmed.ru

<https://orcid.org/0000-0001-7864-8972>

Lidiya A. Gayderova – PhD, Head of Lab. of Immunology of the SCEEMP of the MOH of Russia, Moscow, Russian Federation

E-mail: gayderova@expmed.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6176-5934>

Vladimir P. Bondarev – MD, PhD, Prof., Director of the CEC of MIBP, SCEEMP of the MOH of Russia, Moscow, Russian Federation

E-mail: bondarev@expmed.ru

<http://orcid.org/0000-0001-6472-6386>