

**ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова
Москва, Россия**

Тайны действия адъювантных вакцин против гриппа

Проф. Костинов М.П.

г. Москва, 2019

План

- Стратегия ВОЗ по гриппу
- Адъювантные, иммуноадъювантные вакцины (преимущества, недостатки)
- Что нового в исследовании влияния вакцин против гриппа на систему врожденного и адаптивного иммунитета?
- Заключение

Стратегия ВОЗ по гриппу

- Продолжение развития плана действий, принятого в препандемическую эпоху:
 - **Разработка новых технологий** производства вакцин (на перевиваемых клеточных культурах без использования куриных эмбрионов)
 - **Поиск новых адъювантных систем** и технологических решений, позволяющих снизить содержание вирусных гемагглютининов в одной прививочной дозе
 - Цель: в случае распространения нового пандемического штамма производство и поставка вакцины в кратчайшие сроки
 - **Долгосрочная цель: разработка универсальной вакцины**, формирующей иммунный ответ ко всем вариантам вируса гриппа вне зависимости от антигенного дрейфа

История вопроса

- **30-е годы XX века** – попытки подкожной вакцинации живым вирусом, выращенным в куриных эмбрионах (в 40-х годах начато коммерческое производство)
- **60-е годы XX века** – разработка расщеплённой гриппозной вакцины
- **70-е годы XX века** – создание субъединичной гриппозной вакцины
- **Начало XXI века** – разработка адъювантных и виросомальных вакцин
- **Перспективы** – разработка универсальной вакцины (от всех дрейфовых вариантов вируса) и ДНК-вакцин

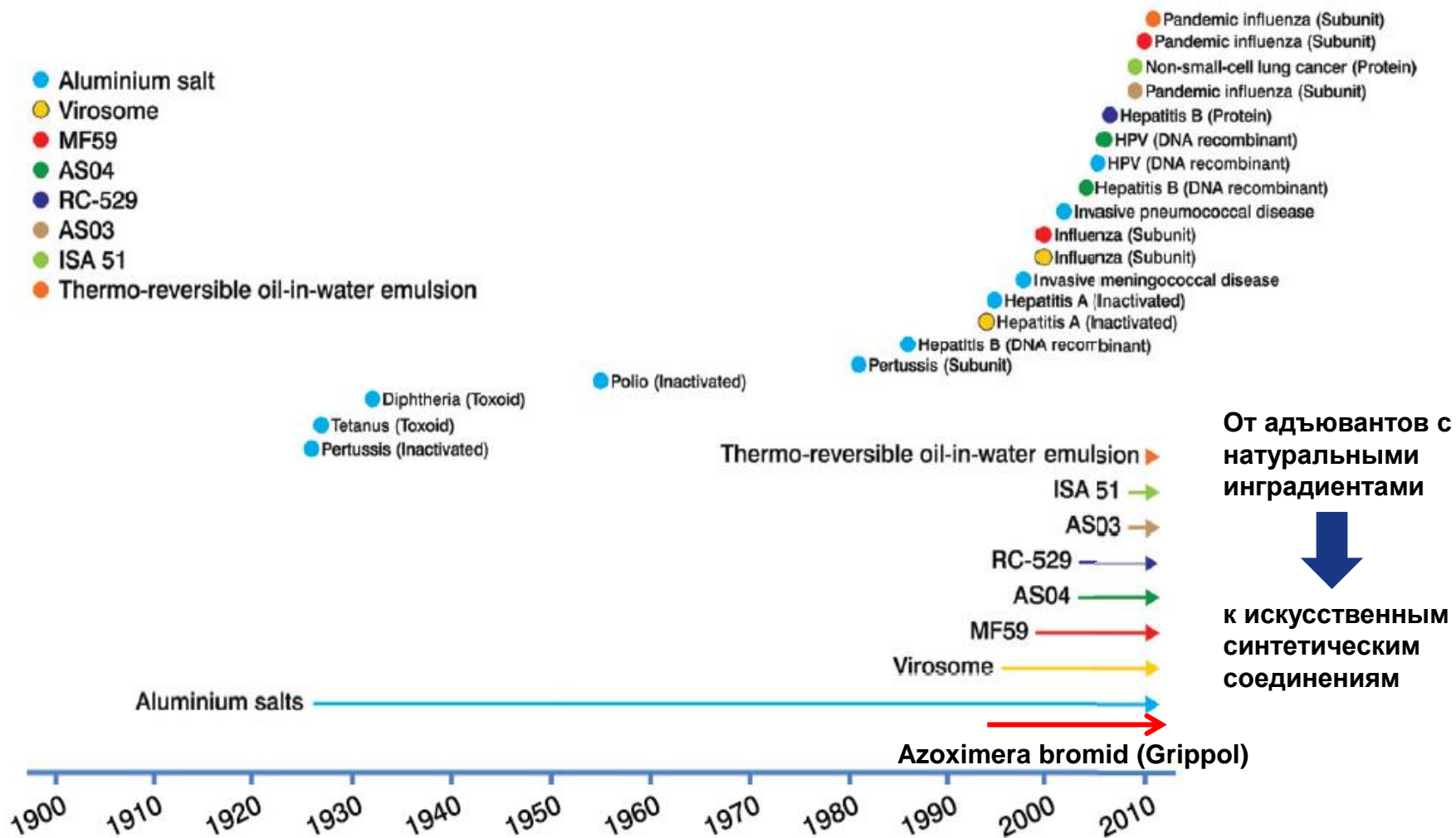
Примеры реализации стратегии ВОЗ в мире за последние 10 лет

Стратегия ВОЗ	Вакцина	Путь реализации
Повышение иммуногенности	Флюад (Novartis) Инвивак (Abbott) Инфлексал (Crucell) Гриппол плюс	Адъювант MF59 Виросомы Виросомы Адъювант Полиоксидоний
Снижение дозы антигена	Pandemrix (GSK) Fluval P (Omninvest) Celvapan (Baxter) Focetria (Novartis) Гриппол плюс	3,75 µg of HA, адъювант AS03 6 µg of HA, адъювант AIPO ₄ 7,5 µg of HA, whole virus 7,5 µg of HA, адъювант MF 59 5 µg of HA, адъювант Полиоксидоний
Новый субстрат для выращивания вируса	Оптафлю (Novartis) Инфлювак ТС (Abbott)	MDCK культура клеток MDCK культура клеток
Альтернативный путь введения	Интеза (Sanofi) Флюмист (MedImmune)	Внутрикожный Интраназальный

План

- Стратегия ВОЗ по гриппу
- Адъювантные, иммуноадъювантные вакцины (преимущества, недостатки)
- Что нового в исследовании влияния вакцин против гриппа на систему врожденного и адаптивного иммунитета?
- Заключение

Адъюванты необходимы для производства многих современных вакцин



Классификация адъювантов

1. Минеральные
2. Растительные
3. Микробные
4. Цитокины и пептиды со свойствами цитокинов
5. Синтетические вещества
6. Препараты тимусного происхождения
7. Препараты костномозгового происхождения
8. Сложные искусственные адъювантные системы

CDC: Адъюванты помогают вакцинам работать лучше

Vaccine Safety

CDC > Vaccine Safety > Common Concerns



 Vaccine Safety

Specific Vaccines +

Common Concerns -

Adjuvants

Autism +

Fainting (Syncope)

Febrile Seizures

Guillain-Barre Syndrome

Multiple Vaccines and the Immune System

Adjuvants help vaccines work better.

What is an adjuvant and why is it added to a vaccine?

An adjuvant is an ingredient used in some vaccines that helps create a stronger immune response in people receiving the vaccine. In other words, adjuvants help vaccines work better. Some vaccines that are made from weakened or killed germs contain naturally occurring adjuvants and help the body produce a strong protective immune response. However, most vaccines developed today include just small components of germs, such as their proteins, rather than the entire virus or bacteria. Adjuvants help the body to produce an immune response strong enough to protect the person from the disease he or she is being vaccinated against. Adjuvanted vaccines can



Механизмы действие адъювантов



**Изменение свойств
антигена**

**Стимуляция функций
иммунной системы
организма**

- Адъюванты меняют динамику формирования иммунного ответа: ускоряют реакции и повышают уровень антител, увеличивают длительность сохранения иммунитета.
- Адъюванты в зависимости от их свойств стимулируют гуморальный или клеточный иммунитет, или одновременно оба вида иммунитета.

Применяемые адъюванты в составе пандемических и сезонных вакцин против гриппа:

Гидроокись алюминия – Все страны

- **MF59** (сквален – микрокапсульная масляная эмульсия) – *Novartis*
- **AS03** (сквален + α -токоферола ацетат) – *GSK*
- **Полиоксидоний** (биodeградируемый полимер с контролируемой структурой) – *Россия*
- **Совидон** (сополимер N-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина) - *Россия*
- **Хитозан** - полисахарид из хитина ракообразных – *Россия*
- **Другие**

Адьювантные вакцины

Преимущества:

- Создают более быстрый и высокий уровень серопротекции и сероконверсии у привитых детей и взрослых (“Fluad”, “Arepanrix”)

Преимущества вакцин, содержащих MF59 (сквален) и AS03 (сквален + α -токоферола ацетат)

- **Увеличение СГТ АТ** к штаммам вируса гриппа в 1,5-2 раза по сравнению с обычными субъединичными вакцинами
- **Процент лиц с четырехкратным** увеличением титра АТ также был высоким, что способствовало защите в последующие 2 года от циркулирующих штаммов вируса гриппа

Преимущества вакцин, содержащих **MF59** (сквален) и **AS03** (сквален + α -токоферола ацетат)

- У детей 6-36 мес после введения 2 доз вакцин **MF59** титры АТ также были выше по сравнению с субъединичной вакциной, как и при введении в последующем через 1 год одну дозу вакцины с **MF59**
- Эффективность вакцинации детей от 6 мес до 5 лет составляла **86%** против **43%** вакцины, не содержащей **MF59**

Недостатки вакцин, содержащих MF59 (сквален) и AS03 (сквален + α -токоферола ацетат)

- **Болезненность** на месте введения вакцины в 6 раз чаще, чем у безадьювантной вакцины
- **Гиперемия** – в 2 раза чаще
- **Частота системных реакций** (недомогание или миалгия) также чаще встречалась

*У детей чаще отмечалась **болезненность** на месте инъекции, не требующая лечения.*

Адьювантные вакцины

Недостатки:

Для сквален-адьювантных препаратов

- невозможность использования в раннем детском возрасте (недостаточно исследований)
- после использования у беременных (2009-2010 эпидемический сезон), у женщин в послеродовом периоде регистрировалось увеличение случаев психо-неврологических расстройств

Иммуноадъювантные вакцины

Преимущества:

- **Отсутствие** консервантов
- **Уменьшенный состав** поверхностных антигенов актуальных штаммов вируса гриппа (**по 5 мкг**)
- **Доказанная безопасность** у взрослых и детей 6 мес, в том числе с различными нарушениями состояния здоровья, на течение **беременности и развитие плода**
- Имеют сопоставимую с субъединичными препаратами частоту местных и системных реакций
- **Активация параметров врожденного иммунитета**

Систематический обзор и мета-анализ клинических исследований адъювантных вакцин с азоксимера бромидом

Возрастная группа (лет)	Исследования	Пациенты
0,5-3	3	441
3-17	12	4863
18-60	10	3369
>60	5	2786
Всего	30	11459

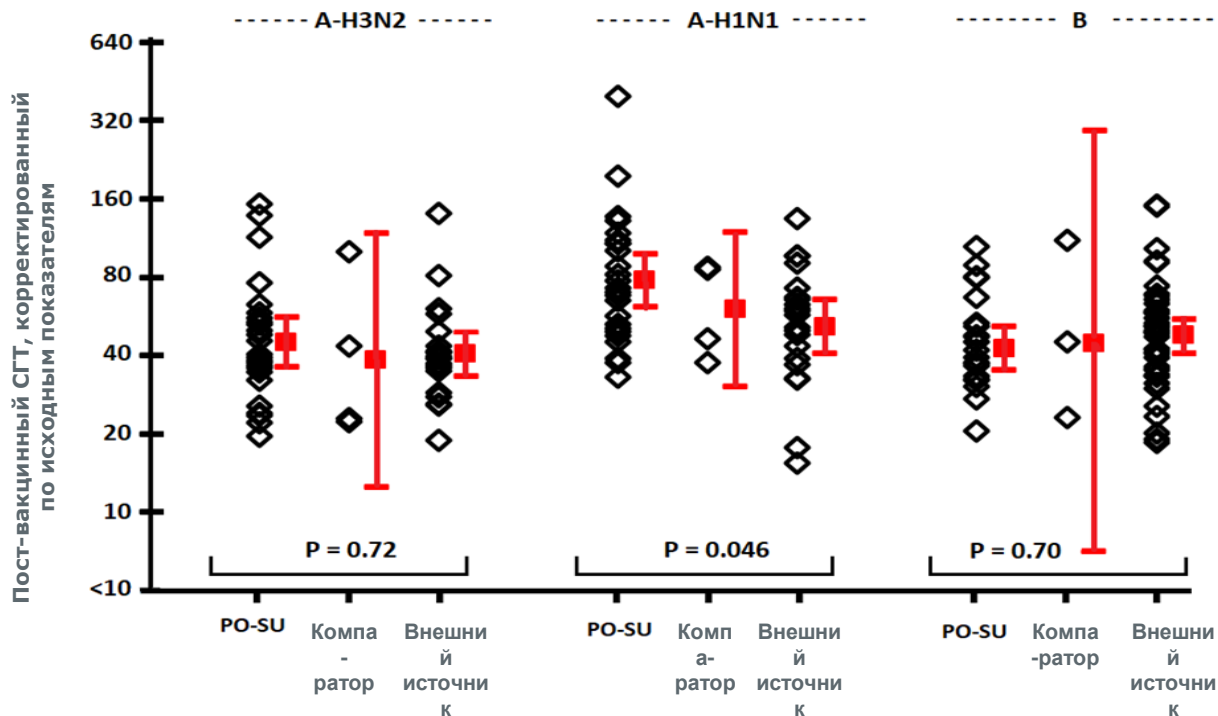
Состояние здоровья	Исследования	Пациенты
Здоровые лица	18	7115
Наличие хронического заболевания	12	4344
Всего	30	11459

Вакцина	Всего групп в исследованиях	Пациенты
Гриппол®	21	3051
Гриппол® Плюс	28	3183
Гриппол® Нео	3	290
Гриппол® Квадривалент	2	236
Препарат сравнения	14	1391
Плацебо	10	2200
Без вмешательств	6	1108
Всего	84	11459

Систематический обзор и мета-анализ клинических исследований: Безопасность и эффективность субъединичной вакцины против гриппа, содержащей Азоксимера бромид (Р.Компьер, 2019).

Анализ данных по иммуногенности

Оценка иммуногенности по первичным конечным точкам –
с анализом данных внешних источников



Оценка эффективности по первичным конечным точкам – анализ методом метарегрессии с целью выявления эффекта снижения количества антигена при использовании Азоксимера бромида на показатель поствакционного СГТ

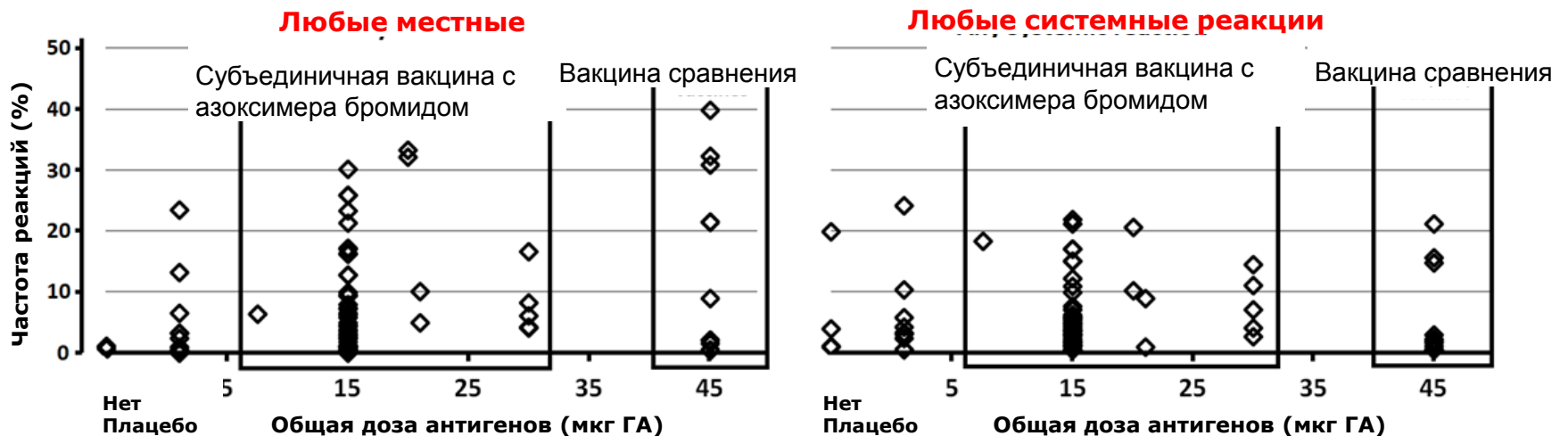
- Эффективность вакцин с азоксимера бромидом соответствует безадьювантным вакцинам по всем трем штаммам
- Вакцины субъединичные с азоксимера бромидом, содержащие различные дозы антигенов и разные схемы применения, сопоставимы и могут рассматриваться как единая группа при оценке эффективности

Систематический обзор и мета-анализ клинических исследований: Безопасность и эффективность субъединичной вакцины против гриппа, содержащей Азоксимера бромид (Р.Компьер, 2019).

Число местных реакций возрастает с увеличением общей дозы антигенов

Анализ данных по безопасности

29 исследований, включавших 77 групп пациентов, по оценке безопасности – реактогенность в зависимости от дозы антигена

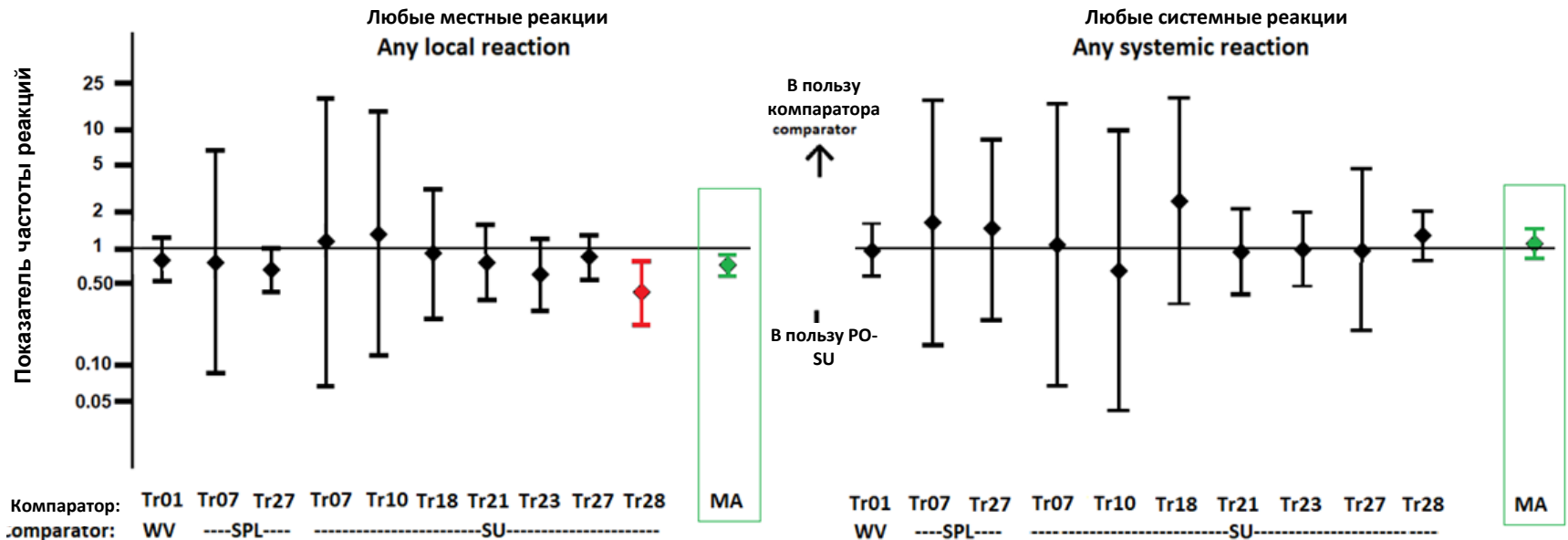


Выводы:

- Число местных, но не системных, реакций возрастает с увеличением общей дозы антигенов
- Уровень системных реакций в группах плацебо, субъединичной вакцины с азоксимера бромидом и препаратов сравнения не отличался

Анализ данных по безопасности

Мета-анализ рандомизированных сравнительных исследований адьювантных вакцин семейства Гриппол с безадьювантными сплит и субъединичными вакцинами по оценке безопасности



- Применение субъединичные с азоксимера бромидом показывает более низкую местную реактогенность по сравнению со сплит и субъединичными вакцинами
- Системная реактогенность субъединичных вакцин с азоксимера бромидом в сравнении со сплит и субъединичными вакцинами сравнима.

Сравнительная клиническая безопасность вакцин против гриппа у беременных

Характеристика поствакцинального периода (% выявления нежелательных реакций)

параметр		Моно Гриппол плюс N=43	Гриппол плюс N=50	Агриппал S1 N=48	Плацебо N=41	Небеременн. N=49		p
						МГрП	ГрП	
Местные реакции	0-7 дней	5,4 *	8,0	9,8	2,4 **	16,7 *	22,1 **	** <0,01 * <0,05
	8-30 дней	0	0	0	0	0	0	>0,05
Системные (общие) реакции	0-7 дней	6,6 *	10,5	8,9	10,2	9,6	12,4	* <0,05
	8-30 дней	8,6	14,0	14,4	13,3	9,1	18,7	>0,05

Маркеры фетального комплекса у беременных в поствакцинальном периоде

параметр		I гр. МоноГриппол плюс	II гр. Гриппол плюс	III гр. Агриппал S1	IV гр. плацебо
Через 7 дней		97,93±20,97	72,69±11,89	88,04±15,46	92,69±20,88
	ТБГ нг/мл	60,05 ±13,39	69,59±7,62	81,09±17,88	75,41±10,36
	ХГЧ МЕ/мл	36,51±4,62	39,74±8,22	40,43±3,10	36,15±2,48
Через 30 дней	ТБГ нг/мл	124,85±14,43	109,17±10,81	118,21±13,99	110,35±13,12
	АФП МЕ/мл	98,65±8,33	100,43±11,01	110,84±11,19	115,29±9,92
	ХГЧ МЕ/мл	29,52±3,62	33,84±7,55	29,24±5,20	28,95±1,88

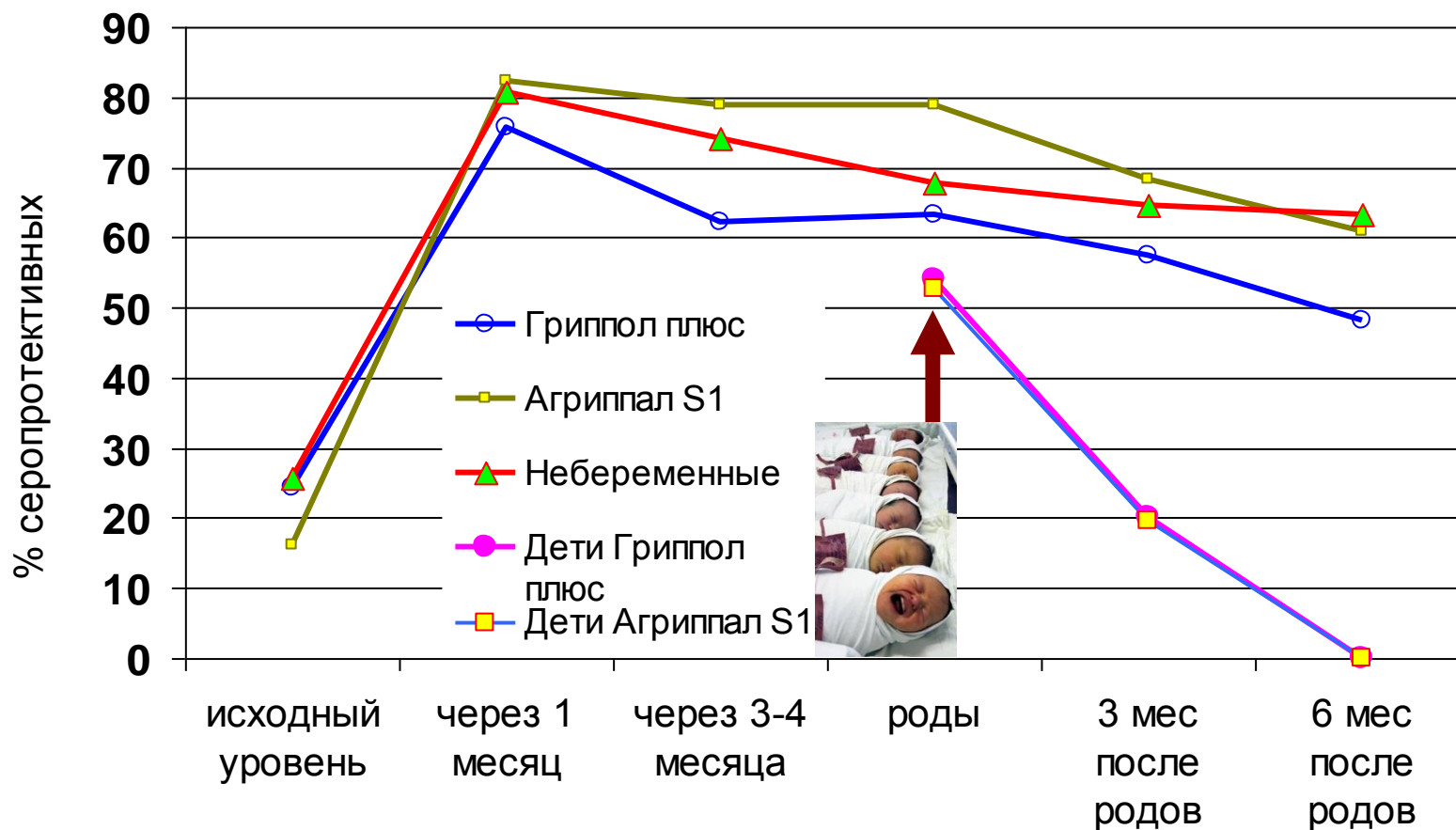
Нервно-психическое развитие детей первых 6 месяцев жизни

параметр	МоноГриппол плюс	Гриппол плюс	Агриппал S1	плацебо	p
Без нарушений	81,6%	83,3%	78,6%	77,1%	>0,05

Грудное вскармливание детей первых 6 месяцев жизни

возраст	МоноГриппол плюс	Гриппол плюс	Агриппал S1	плацебо	p
новорождённые	100%	85,4%	92,9%	100%	>0,05
3 месяца	92,1%	85,4%	83,3%	88,6%	>0,05
6 месяцев	65,8%	72,9%	69,0%	60,0%	>0,05

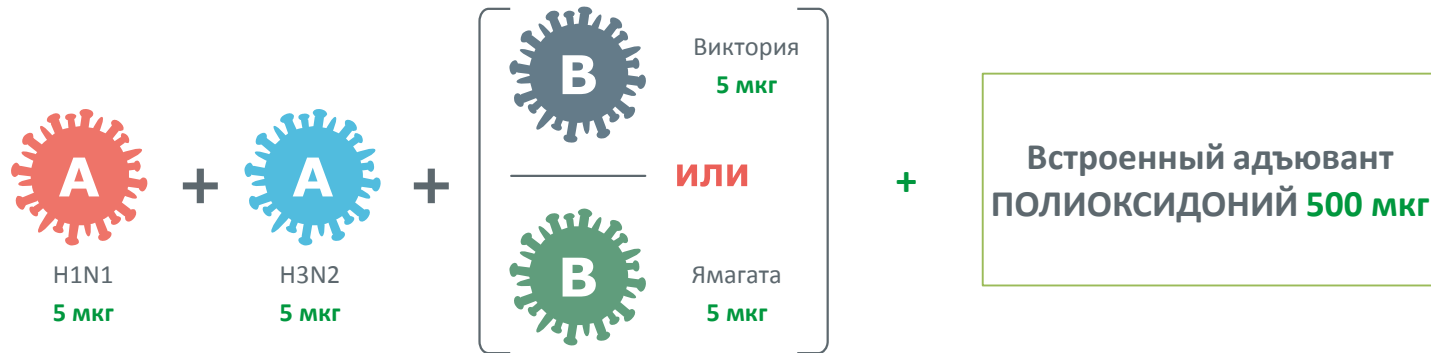
Динамика уровня поствакцинальных протективных антител к вирусу гриппа А(Н1N1)v у беременных и их детей



$p > 0,05$ различия между группами сравнения

Иммуноадьювантные вакцины - строение

ГРИППОЛ ПЛЮС = защита от 3-х штаммов вируса гриппа



ГРИППОЛ® КВАДРИВАЛЕНТ = защита от 4-х штаммов вируса гриппа



Иммуноадъювантные вакцины

Недостатки пока

План

- Стратегия ВОЗ по гриппу
- Адъювантные, иммуноадъювантные вакцины (преимущества, недостатки)
- **Что нового в исследовании влияния вакцин против гриппа на систему врожденного и адаптивного иммунитета?**
- Заключение



Появление новых технологий
производства вакцин диктует
необходимость в
усовершенствовании критериев
оценки иммуногенности,
безопасности и эффективности

ЕМЕА - ЕВРОПЕЙСКОЕ АГЕНТСТВО ПО ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВАМ

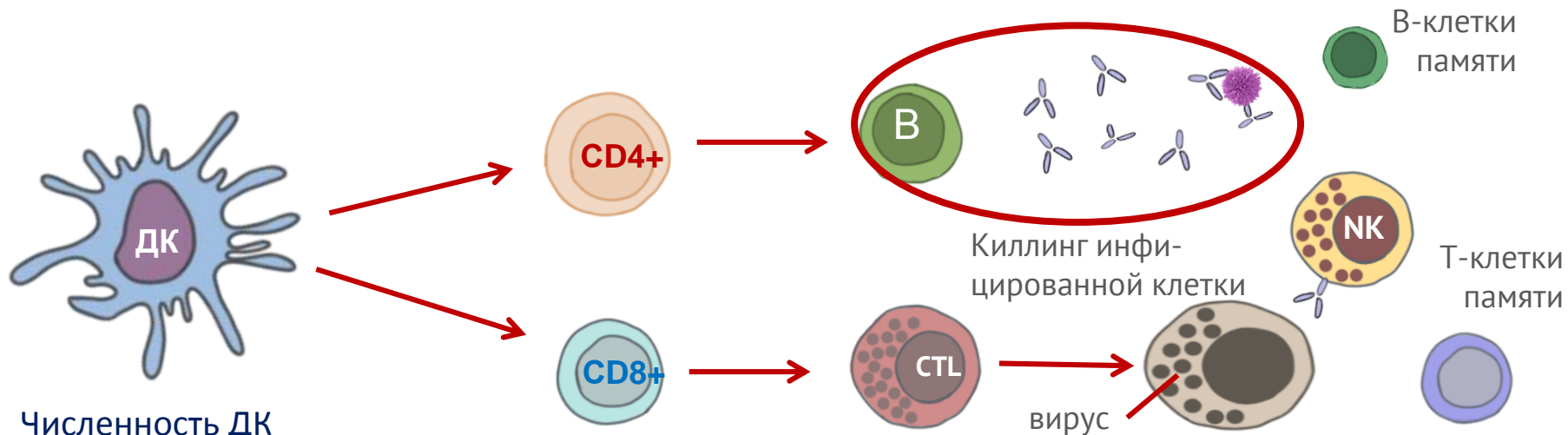
Методические рекомендации по клинической оценке вакцин от 26 апреля 2018 года

4.3.1. Первичные и вторичные конечные точки

Первичные и вторичные конечные точки, полученные в сравнительных исследованиях иммуногенности, могут включать в себя некоторые из указанных ниже:

- уровень серопротекции
- уровень сероконверсии
- доля серонегативных и серопозитивных участников до и после вакцинации;
- поствакцинальные уровни серопротекции и сероконверсии **отдельно для серопозитивных и серонегативных** участников на исходном уровне;
- средние геометрические концентрации антител (GMCs) или титров (GMTs) и их соотношение до и после вакцинации (GMRs);
- **оценка клеточного иммунитета**: количество и доля участников до и после вакцинации с сенсibilизированными (т.е. антиген-специфическими) Т-лимфоцитами (включая сенсibilизированные CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты), представленными в зависимости от антигенных(ого) веществ(а), использованных(ого) для стимуляции, и цитокинов, обнаруженных в ходе анализа(ов).
- **Оценка клеточно-опосредованного компонента иммунного ответа** (CMI) (например, путем количественного определения Т-лимфоцитов, специфических для вакцинного антигена(ов) и/или антигенов, выделенных из микроорганизмов дикого типа, in vitro методом непосредственного включения меток или на основании высвобождения цитокинов

Ключевые показатели оценки гуморального и клеточного иммунного ответа



- Численность ДК
- Экспрессия антигенпрезентирующих молекул на ДК
- Экспрессия на ДК ко-стимулирующих молекул
- Уровень зрелости ДК
- Скорость миграции ДК в лимфатические узлы
- Уровень хемокиновых рецепторов

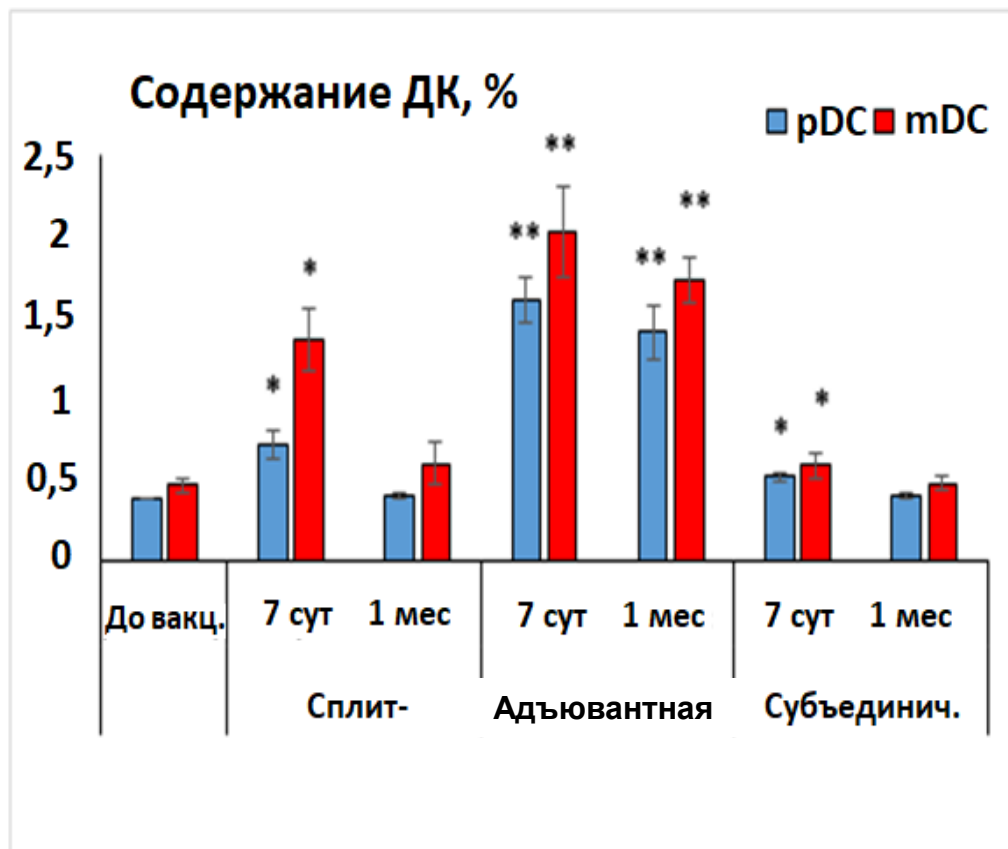
- Продукции ключевых цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-12 и др)
- Число активированных Т-клеток (CD4+, CD8+)
- Уровень пролиферации В-клеток
- Число сенсibilизированных CTL

- Уровень высокоафинных антител
- Активность NK, TNK
- Численность Т и В клеток памяти
- Уровень ключевых цитокинов: ИНФ- γ
- Уровень активности Т-рег

Какую роль **дендритных клетки** играют в формировании иммунитета при введении адьювантой и безадьювантной вакцин против гриппа?



Адьювантная вакцина с азоксимера бромидом значительно индуцирует повышение численности ДК



Только при наличии ДК возможно получение эффекта вакцинации – формирование гуморального и клеточного иммунного ответа

ДК необходимы не только для получения ответа на вакцину, но и для эффективного иммунного **ответа на любые возбудители**



Высокий уровень ДК - один из факторов снижения инфекционной заболеваемости в целом

pDC - CD14+ CD16- / CD85k(ILT3)/ CD123; mDC - CD14+ CD16- / CD85k(ILT3)/ CD33

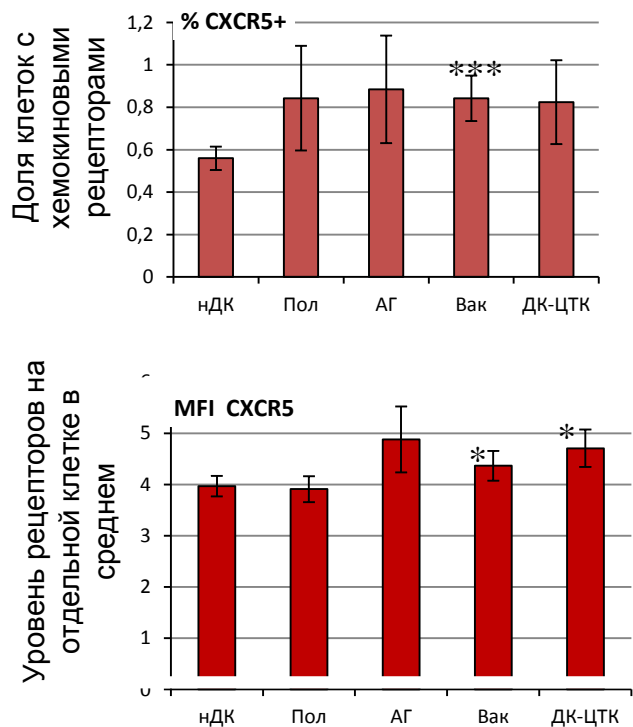
% клеток на 100 тыс. лейкоцитов

Достоверность: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ в сравнении с группой до вакцинации (Mann-Whitney U test)

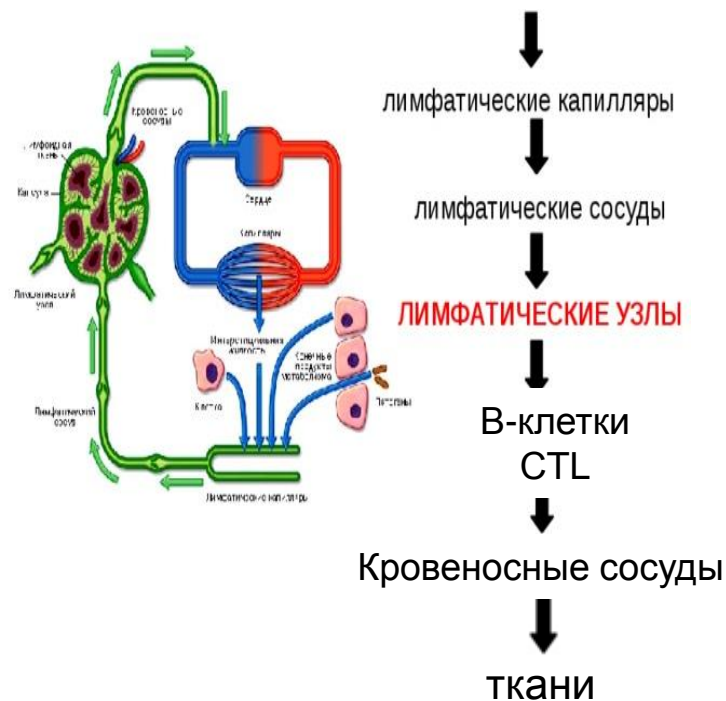
Адьювантная вакцина с азоксимера бромидом повышает экспрессию хемокиновых рецепторов на ДК

Хемокиновые рецепторы задают направление миграции ДК в лимфатические фолликулы

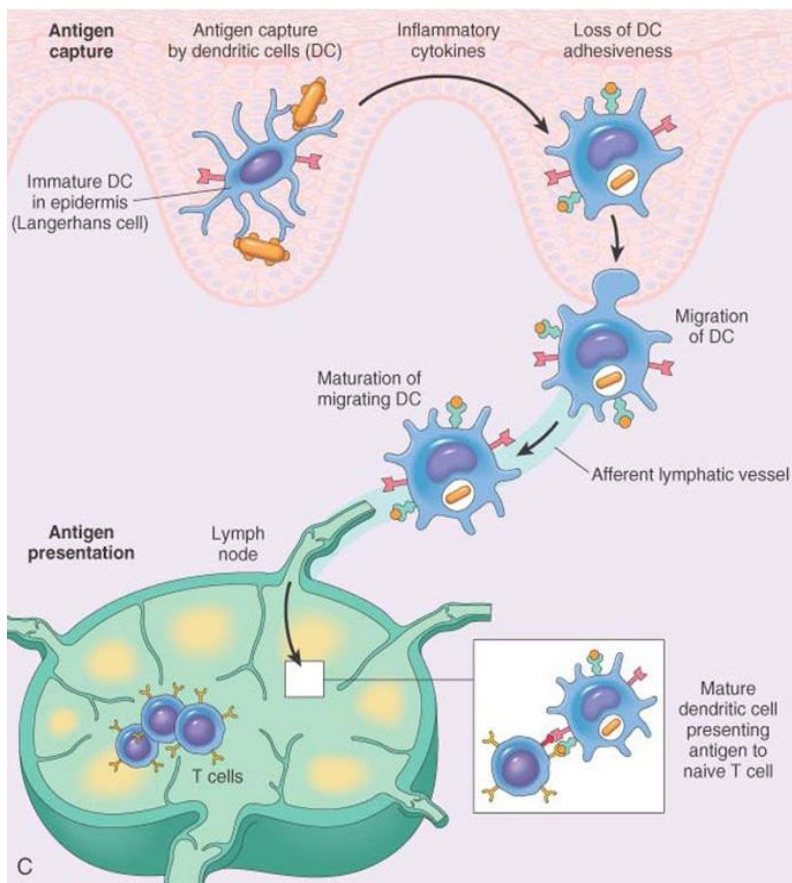
Повышение экспрессии хемокиновых рецепторов обеспечивается синергизмом действия антигенов и адьюванта азоксимера бромида



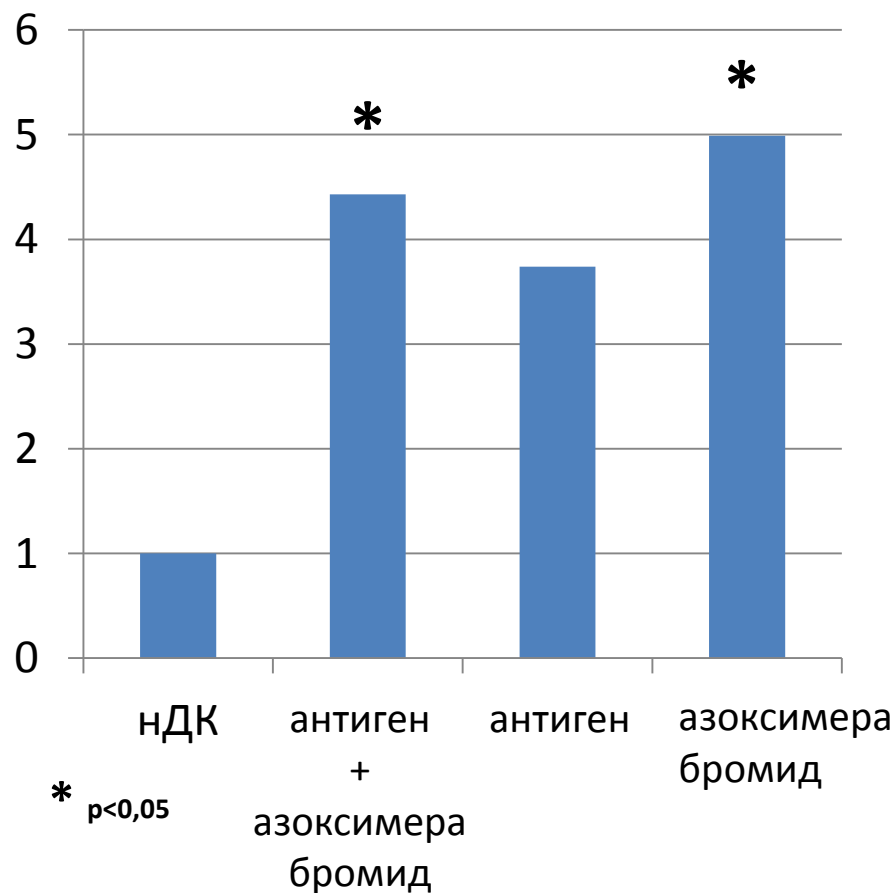
Активированные ДК



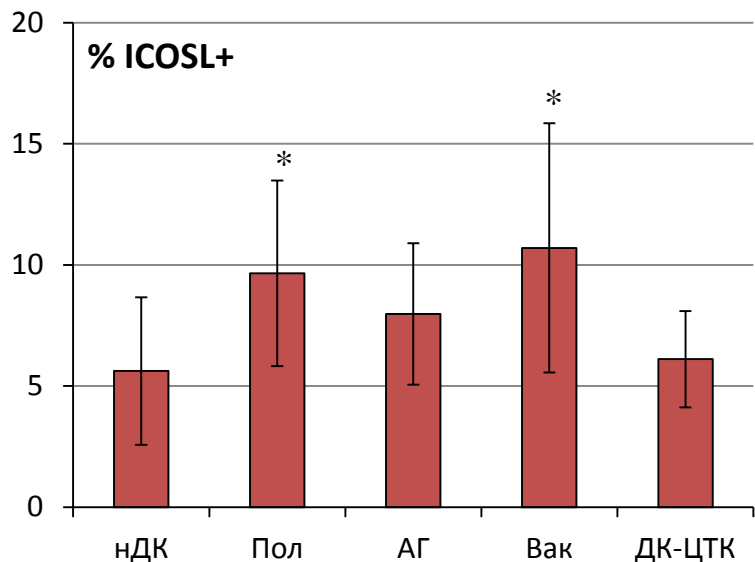
Азоксимера бромид в вакцине повышает скорость миграции ДК в лимфатические узлы



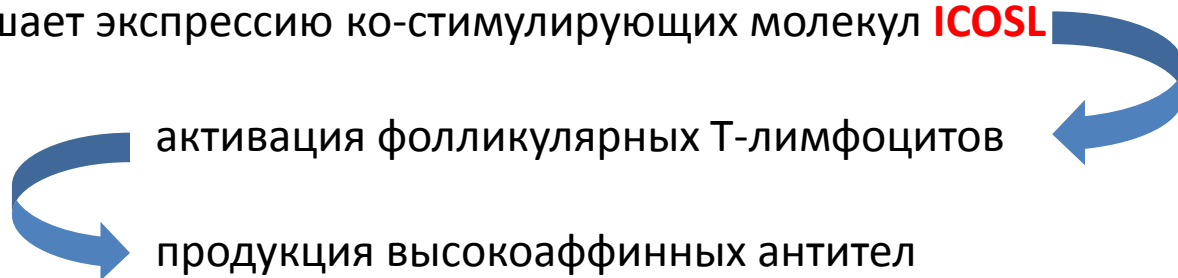
Коэффициент усиления миграции



Адьювантная вакцина превосходит субъединичные и сплит вакцины по влиянию на созревание и активность ДК



Азоксимера бромид повышает экспрессию ко-стимулирующих молекул **ICOSL**



Дендритные клетки

Ускорение созревания и повышение скорости миграции обеспечивают более быструю скорость формирования как гуморального, так и клеточного иммунного ответа на вакцинацию



Период формирования гуморального ответа сокращается с 14 до 8-12 дней

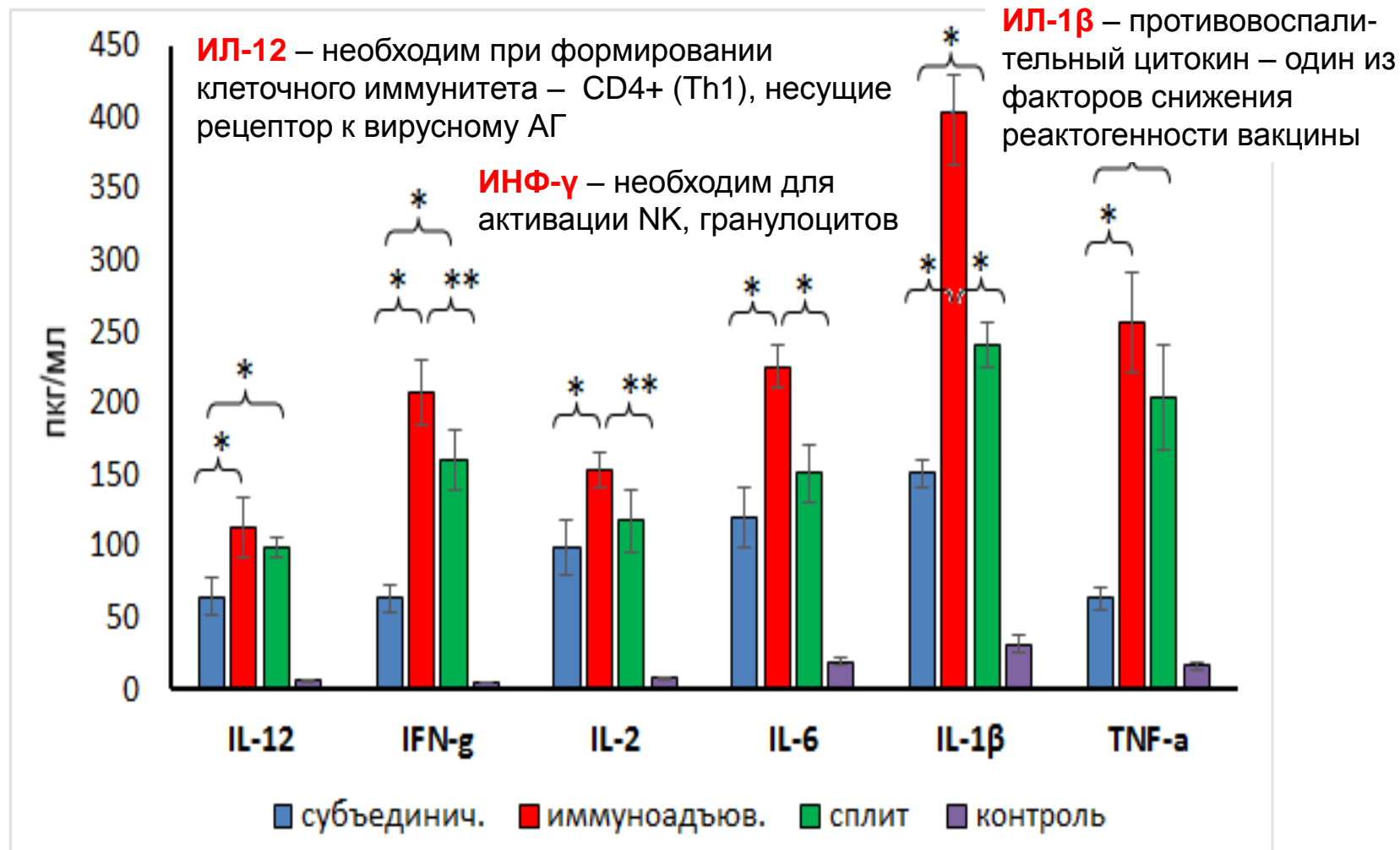


Сокращается период незащищенности до формирования ответа на вакцинацию, а это значит снижается риск заболевания

Почему вакцина с дозой антигенов 5 мкг формирует аналогичный гуморальный иммунитет в сравнении с дозой 15 мкг?



Адьювантная вакцина с азоксимером бромида создает лучший профиль цитокинового окружения по сравнению с субъединичными и сплит-вакцинами



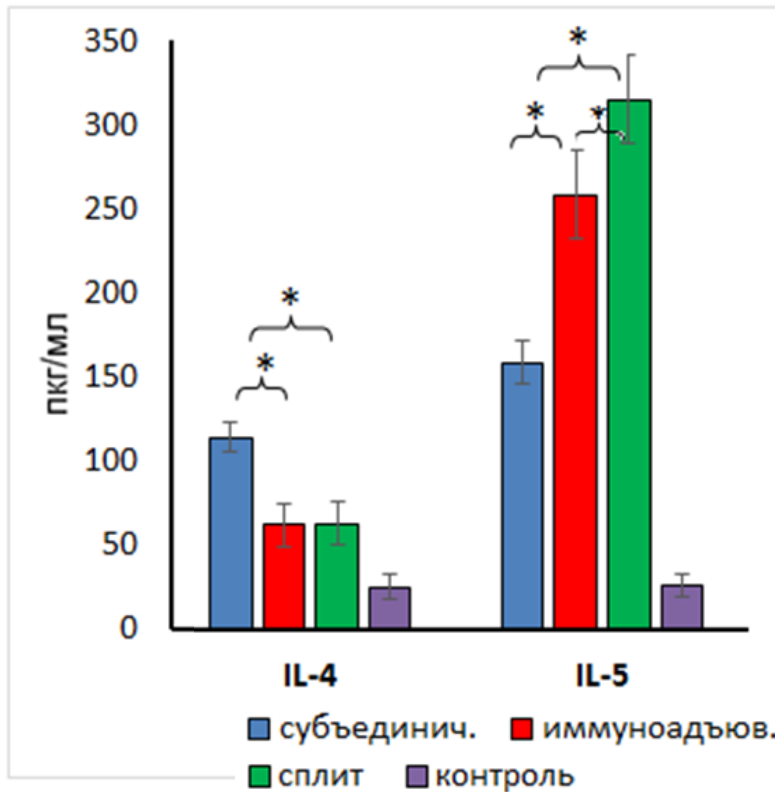
Достоверность: * - $p < 0,001$; ** - $p < 0,05$ (Kruskal-Wallis test)

Азоксимера бромид повышает уровень продукции Th-2 ЦИТОКИНОВ

ИЛ-4 и ИЛ-5 - критически важные цитокины для реализации гуморального ответа

В культуре МЛПК

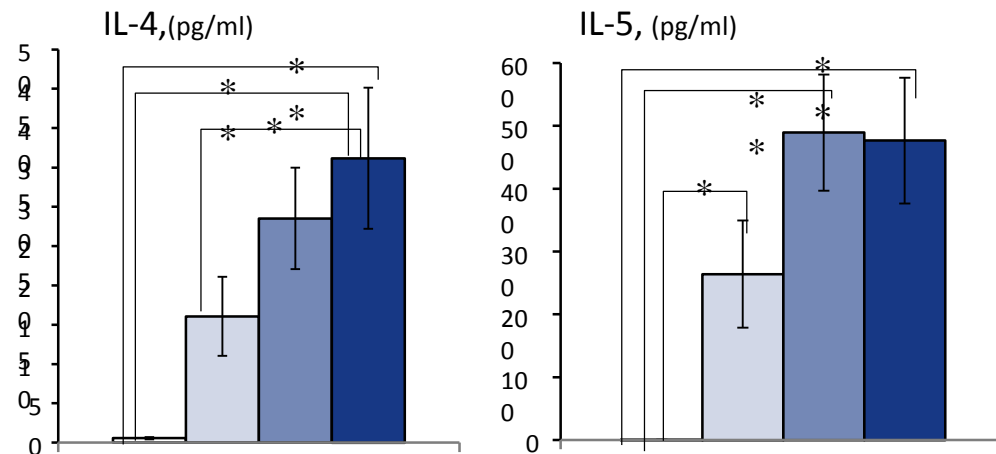
В селезенке после иммунизации мышей



Достоверность: * - $p < 0,001$ (Kruskal-Wallis test)

Костинов М.П. и др. 2019

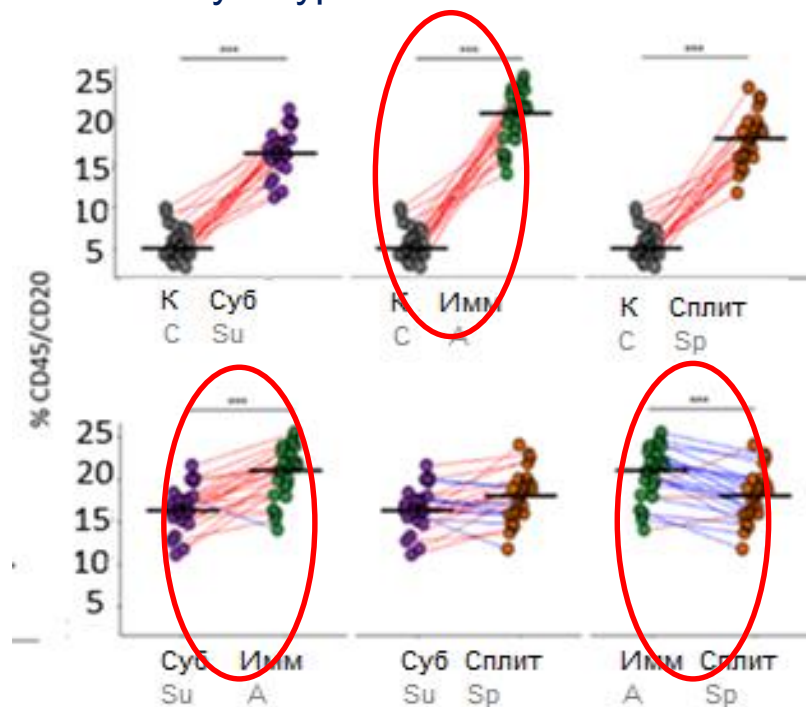
- Буфер
- Антигены низкой дозы
- Вакцина с азоксимера бромидом
- Антигены стандартной дозы



Талаев Ю.В. и др. 2019

Адьювантная вакцина с азоксимера бромидом превосходит сплит и субъединичные вакцины по усилению пролиферативного ответа В клеток

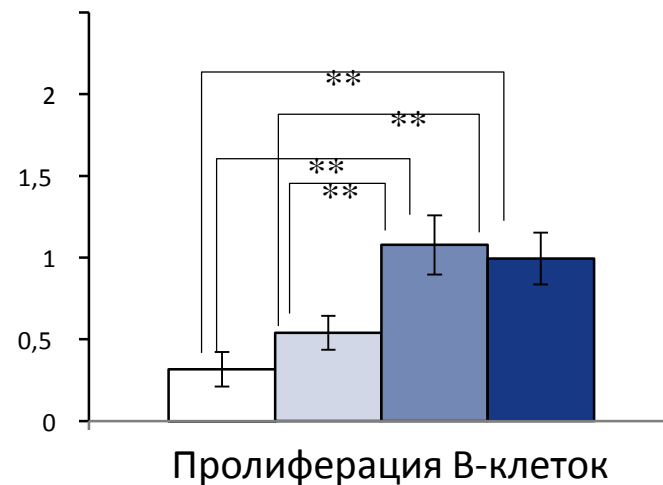
В культуре МЛПК



Активность адьювантной вакцины была самой высокой в отношении В-клеточной пролиферации

В селезенке после иммунизации мышей

- Буфер
- Антигены низкой дозы
- Вакцина с азоксимера бромидом
- Антигены стандартной дозы



Азоксимера бромид усиливает пролиферацию В-клеток, обеспечивая равный гуморальный ответ у мышей

Адьювантная вакцина с азоксимера бромидом демонстрирует равную иммуногенность со сплит- и субъединичной вакцинами

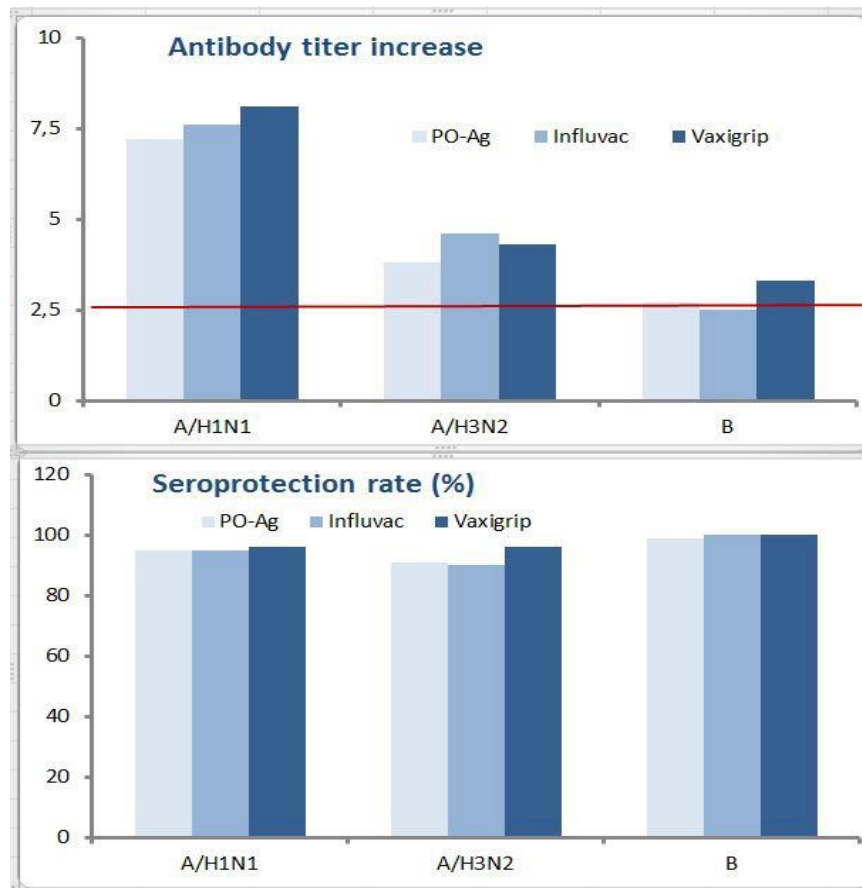
Дизайн Клинического Исследования:

Двойное слепое контролируемое рандомизированное сравнительное исследование с участием **300** добровольцев (18-55 лет)

Вакцины: Гриппол® плюс(Петровакс), Инфлювак® (Эбботт), и Ваксигрип (Санофи)

- Все три вакцины показали **равную иммуногенность**
- Субъединичные вакцины показали более низкую реактогенность по сравнению со сплит вакцинами (3 дня наблюдения после вакцинации)

Иммуногенность вакцин



Уровень серопротекции у лиц, вакцинированных адъювантной и безадъювантной вакцинами

	Период наблюдения	Адъювантная			Безадъювантная		
		А/Н1N1	А/Н3N2	В	А/Н1N1	А/Н3N2	В
Уровень серопротекции, % Титр АТ > 1:40 д.б.>70	0 мес.	2,6	14,1	25,7	16	20	52
	1 мес	83,1	90,2	94,4	73,9	50	91
	3 мес	80,6	88,7	92	74,3	66,2	100
	6 мес	78,	83,1	88,2	65	50,2	80,1
	12 мес	67,6	72,5	69,1	55	30,4	70,2

$P < 0,05$ - по сравнению с 1 мес. после прививки

Критерии эффективности вакцин - Committee for Proprietary Medicinal Products
CPMP/BWP/214/96

Как повысить резистентность к гриппу и другим вирусным инфекциям?



Адьювантная вакцина с азоксимера бромидом формирует более выраженный клеточный иммунитет в сравнении с субъединичной и сплит- вакцинами (NK-клетки)

При иммунизации животных:

Азоксимера бромид значительно повышал цитотоксическую активность NK -клеток

Буфер

Антигены низкой дозы

В культуре МЛПК

Адьювантная вакцина превосходит другие вакцины по увеличению числа NK и TNK - клеток

Клеточный иммунитет позволяет обеспечить более выраженный уровень защиты, особенно у слабо отвечающих пациентов (пожилых, у лиц с иммуносуппрессией)

Активность NK клеток не специфична, что объясняет снижение заболеваемости ОРВИ и гриппом в целом у привитых адьювантной вакциной

Аз. бромид

Талаев Ю.В. и др. 2019

Костинов М.П. и др. 2019

Адьювантная вакцина с азоксимера бромидом повышает число активированных CD8+ CTL.

Цитотоксические Т-лимфоциты (CTL), как и NK, ТНК – основные составляющие клеточного противовирусного иммунного ответа

Активированные

CTL связываются не только с переменными поверхностными эпитопами антигенов ГА и НА, но и с консервативным, что позволяет сохранять активность в отношении вирус-зараженных клеток при циркуляции штамма не совпадающего, но гомологичного вакцинному
(перекрестный иммунитет)



Снижение риска тяжелого течения заболевания

Мононуклеары периферической крови были получены от невакцинированных доноров и инкубированы 72 часа с 10 мкл PBS и вакцин: Инфлювак®, Гриппол® плюс, и Ваксигрип®
Оценивались: CTLs - CD45+CD3+CD8+, активированные CTLs - CD8+HLA-DR+

M.P.Kostinov, N.K.Akhmatova, E.A.Khromova et al. The impact of adjuvanted and non-adjuvanted influenza vaccines on the innate and adaptive immunity effectors. In: IntechOpen Book Series. Infection diseases, v.1 Influenza: Therapeutics and challenges. Ed.by Sh.K.Saxena, available at: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.77006>;

Адъювантные вакцины у детей 4-5 лет создают защиту в отношении гетерологичных штаммов вакцинным и нециркулирующим в последние годы

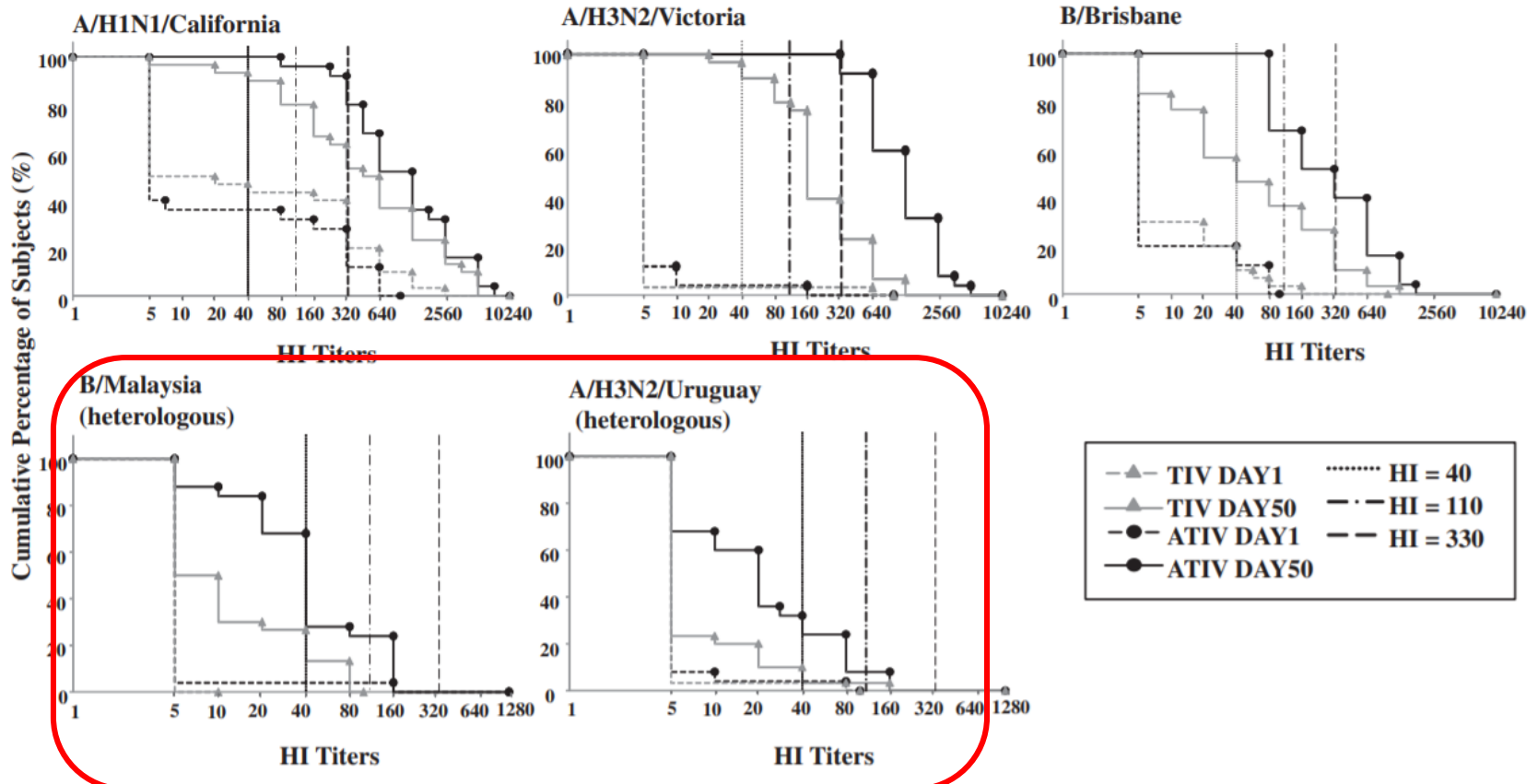


FIGURE 2. HI response to vaccination. Reverse cumulative distribution of HI titers after TIV (gray lines) and ATIV (black lines) at day 1 (dotted) and day 50 (solid). The vertical lines crossing the plots indicate HI titers of 1:40, 1:110 and 1:330. All analyses were done using the PPS.

Zedda, L., Forleo-Neto, E., Vertruyen, A., Raes, M., Marchant, A., Jansen, W., ... Castellino, F. (2015). Dissecting the Immune Response to MF59-adjuvanted and Nonadjuvanted Seasonal Influenza Vaccines in Children Less Than Three Years of Age. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 34(1), 73–78. doi:10.1097/inf.0000000000000465

Адьювантная вакцина с азоксимера бромидом значительно повышает уровень экспрессии рецепторов врожденного иммунитета TLR 8 и TLR9

TLR8 – распознавание РНК вирусов, в том числе вирусов гриппа

TLR9 – распознавание ДНК содержащих вирусов

Высокая экспрессия рецепторов врожденного иммунитета TLR 8 и TLR9 позволяет распознавать вирусную инфекцию на более ранних стадиях



На более ранних стадиях возможна инициация иммунного ответа



Снижение частоты ОРВИ

Адьювантная вакцина по стимуляции экспрессии эндосомальных рецепторов врожденного иммунитета TLR8 превосходит субъединичные и сплит вакцину, а по TLR9 – субъединичную и показывает равную эффективность со сплит-вакциной

Адъювантная вакцина с азоксимера бромидом индуцирует более выраженное формирование иммунологической памяти

$$MFI = \frac{MFI_m - MFI_k}{MFI_k}$$



Повторная вакцинация адъювантной вакциной с азоксимера бромидом обладает значимо более высоким потенциалом к формированию клеток памяти по сравнению с субъединичной и сплит- вакцинами

Т и В клетки памяти обеспечивают длительный иммунитет

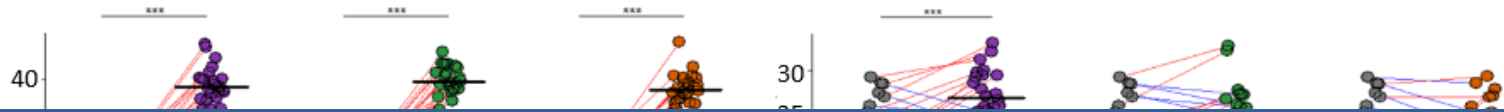
Благодаря клеткам памяти возможен ответ на штаммы, входящие в вакцины предыдущих сезонов

- Адъювантная вакцина и сплит-вакцина приводят к формированию клеток иммунологической памяти, способных к длительному существованию и обеспечивающих более длительную защиту против гриппа.
- Повторный контакт с адъювантной вакциной значительно повышает число клеток памяти

Как снизить риск бактериальных осложнений ОРВИ и бактериальных инфекций в целом?



Все вакцины повышают экспрессию рецепторов врожденного иммунитета TLR2+ и TLR4+



Высокая экспрессия рецепторов врожденного иммунитета TLR2+ и TLR4+ позволяет распознавать бактериальную инфекцию на более ранних стадиях



на более ранних стадиях возможна инициация иммунного ответа

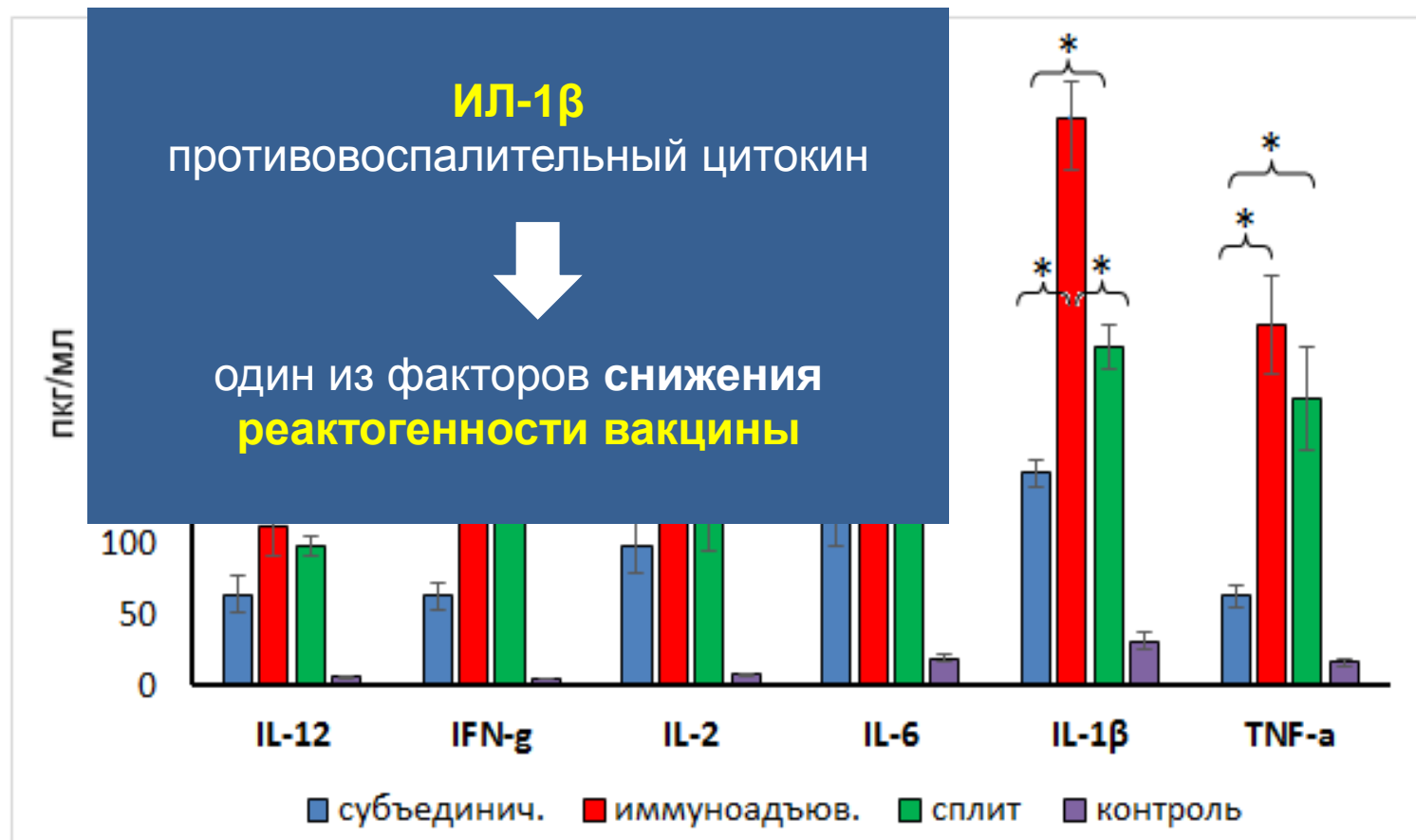


Снижение развития бактериальных инфекций
Снижение риска осложнений

Чем доказана «иммунологическая»
безопасность вакцин против гриппа ?



Адьювантная вакцина с азоксимера бромидом - лучший профиль цитокинового окружения в культуре МЛПК по сравнению с субъединичными и сплит-вакцинами



Достоверность: * - $p < 0,001$; ** - $p < 0,05$ (Kruskal-Wallis test)

Только вакцина с адъювантом азоксимера бромид значительно повышает активность регуляторных Т-клеток

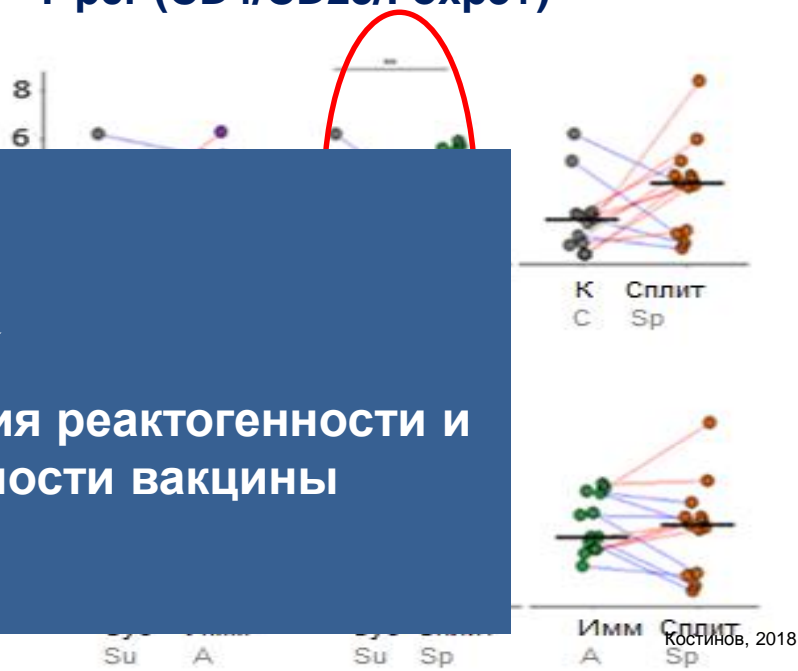
T-reg (CD4/CD25/Foxp3+)



T-reg

↓

один из факторов снижения реактогенности и низкой аллергогенности вакцины



Костин, 2018

Т-регуляторные играют важную роль в механизмах предупреждения гиперактивации иммунной системы и супрессии развития аллергического ответа

EMA: Перспективные направления развития вакцин

- 1. Расширение спектра штаммового состава без повышения общего количества дозы антигена**
- 2. Антиген-щадящее действие** -это эффект, при котором количество вируса, используемого в вакцине, уменьшается без отрицательного влияния на качество или прочность иммунитета, приобретенного пациентом.
- 3. Ускорение формирования иммунной защиты** – формирование защитных антител (>50) к 8-12 дню, вместо обычных 14-21 дня. При некоторых обстоятельствах, например, в условиях чрезвычайной ситуации или пандемии это чрезвычайно важно.

Задачи адъювантов в вакцине

Vaccines of the future

Authors: Lawrence R Stanberry, Richard Strugnell

Адъюванты должны стремиться стимулировать иммунный ответ, связанный с пожизненной защитой



Перспектива

Критерии оценки иммуногенности вакцинных препаратов, установленные Комитетом по патентам медицинских продуктов (Committee for Proprietary medicinal products (CPMP))

Настоящее	Будущее
Уровень серопротекции	Эффекторы врожденного иммунитета
Уровень сероконверсии	Эффекторы приобретенного иммунитета
Фактор сероконверсии	Формирование иммунологической памяти

Первичные и вторичные конечные точки, полученные в сравнительных исследованиях иммуногенности, могут включать в себя некоторые из указанных ниже:

- уровень серопротекции
- уровень сероконверсии
- доля серонегативных и серопозитивных участников до и после вакцинации;
- поствакцинальные уровни серопротекции и сероконверсии **отдельно для серопозитивных и серонегативных** участников на исходном уровне;
- средние геометрические концентрации антител (GMCs) или титров (GMTs) и их соотношение до и после вакцинации (GMRs);
- **оценка клеточного иммунитета**: количество и доля участников до и после вакцинации с сенсibilизированными (т.е. антиген-специфическими) Т-лимфоцитами (включая сенсibilизированные CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты), представленными в зависимости от антигенных(ого) веществ(а), использованных(ого) для стимуляции, и цитокинов, обнаруженных в ходе анализа(ов).
- **Оценка клеточно-опосредованного компонента иммунного ответа** (CMI) (например, путем количественного определения Т-лимфоцитов, специфических для вакцинного антигена(ов) и/или антигенов, выделенных из микроорганизмов дикого типа, in vitro методом непосредственного включения меток или на основании высвобождения цитокинов

Заключение

1. Субъединичная, адъювантная, сплит- вакцины индуцируют гуморальный иммунный ответа и активируют клеточные механизмы врожденного и адаптивного иммунитета, **при этом наибольшим потенциалом в индукции клеточного ответа обладает адъювантная вакцина с азоксимера бромидом:**
 - позволяет обеспечить более выраженную защиту у **слабо отвечающих** пациентов (пожилых, у лиц с иммуносупрессией)
 - позволяет обеспечить **перекрестную защиту** против гомологичных штаммов, **снизить вероятность тяжелого течения** заболевания и развитие осложнений
 - способствует **снижению заболеваемости** не только гриппом, но и ОРИ
2. Адъювантная вакцина с азоксимера бромидом ускоряет реакции формирования иммунного ответа (через 8-12 дней)
3. Адъювантная вакцина с азоксимера бромидом увеличивает длительность сохранения иммунитета, за счет формирования клеток памяти.
4. **Необходимо разработать методические рекомендации по оценке клеточного иммунного ответа.**