

---

## ОБЗОРЫ

---

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Кузнецова Т.А.<sup>1</sup>, Персиянова Е.В.<sup>1,2</sup>, Запорожец Т.С.<sup>1</sup>, Беседнова Н.Н.<sup>1</sup>

### АДЬЮВАНТЫ ГРИППОЗНЫХ ВАКЦИН: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СУЛЬФАТИРОВАННЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ ИЗ МОРСКИХ БУРЫХ ВОДОРОСЛЕЙ

<sup>1</sup>ФГБНУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова», 690087, г. Владивосток, Россия;<sup>2</sup>ФГБУЗ «Медицинское объединение» Дальневосточного отделения РАН, 690022, г. Владивосток, Россия

В обзоре дана характеристика представителей основных групп адьювантов (минеральные соли алюминия, синтетические адьюванты на основе сквалена – MF59 и AS03, CpG-олигодексинуклеотиды, виросомы, полиоксидоний, совидон), входящих в состав лицензированных гриппозных вакцин, рассмотрены основные механизмы адьювантного действия, отмечены их преимущества и недостатки. Описаны адьюванты вакцин, находящиеся на этапе экспериментальных исследований и клинических испытаний (ISCOMs, Advax™, хитозан). Особое внимание уделено сульфатированным полисахаридам (ПС) (фукоиданам) из морских бурых водорослей в качестве вакцинных адьювантов. Представлены многочисленные примеры их применения в составе экспериментальных вакцин. Оценена перспективность использования сульфатированных ПС при конструировании гриппозных вакцин, обусловленная высокой биосовместимостью, низкой токсичностью и хорошей переносимостью, а также механизмами адьювантной активности. Сульфатированные ПС являются агонистами толл-подобных рецепторов клеток врожденного иммунитета и мощными индукторами клеточного и гуморального иммунного ответа, что важно для разработки вакцин против гриппа. При подготовке обзора использована информация из библиографических и реферативных баз данных научных публикаций, поисковых систем, издательств: RSCI, Web of Science, Scopus, MEDLINE, Google Scholar, PubMed, Springer Nature, Elsevier и др.

**Ключевые слова:** обзор; адьюванты; вакцины; вирус гриппа; сульфатированные полисахариды; фукоиданы.

**Для цитирования:** Кузнецова Т.А., Персиянова Е.В., Запорожец Т.С., Беседнова Н.Н. Адьюванты гриппозных вакцин: новые возможности применения сульфатированных полисахаридов из морских бурых водорослей.

*Вопросы вирусологии.* 2019; 64(1): 5-11.

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2019-64-1-5-11>Kuznetsova T.A.<sup>1</sup>, Persiyanova E.V.<sup>1,2</sup>, Zaporozhets T.S.<sup>1</sup>, Besednova N.N.<sup>1</sup>

### ADJUVANTS OF INFLUENZA VACCINES: NEW POSSIBILITIES OF USING SULPHATED POLYSACCHARIDES FROM MARINE BROWN ALGAE

<sup>1</sup>Research Somov Institute of Epidemiology and Microbiology, Vladivostok, 690087, Russian Federation;<sup>2</sup>Medical Association of Far East Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, 690022, Russian Federation

The review article presents the characteristics of the main adjuvant groups (mineral salts of aluminum, synthetic squalene-based adjuvants – MF59 and AS03, CpG-oligodeoxynucleotides, virosomes, polyoxidonium, sovidone) included in the licensed influenza vaccine. The main mechanisms of adjuvant action, advantages and disadvantages of these adjuvants are shown. The vaccines adjuvants in the phase of experimental studies and clinical trials (ISCOMs, Advax™, chitosan) are described too. Particular attention is paid to sulfated polysaccharides (fucoidans) from marine brown algae as vaccine adjuvants. Numerous results of their application in compositions of experimental vaccines are presented. The prospects of sulfated polysaccharides using in the design of influenza vaccines are estimated. These prospects are determined by high biocompatibility, low toxicity and good tolerance of the human body to fucoidans, as well as mechanisms of their adjuvant activity. Sulfated polysaccharides are agonists of toll-like receptors of innate immunity cells and powerful inducers of the cellular and humoral immune response, which is important for the development of influenza vaccines.

The review is based on the information presented in the bibliographic and abstract databases of scientific publications, search engines and publishers: RSCI, Web of Science, Scopus, MEDLINE, Google Scholar, PubMed, Springer Nature, Elsevier and others.

**Keywords:** review; adjuvants; vaccines; influenza virus; sulfated polysaccharides; fucoidans.

**For citation:** Kuznetsova T.A., Persiyanova E.V., Zaporozhets T.S., Besednova N.N. Adjuvants of influenza vaccines: new possibilities of using sulphated polysaccharides from marine brown algae. *Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian journal)*. 2019; 64(1): 5-11. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2019-64-1-5-11>

**For correspondence:** Elena V. Persiyanova, Cand. Sci. Biol., senior researcher of the laboratory of Immunology « Research Somov Institute of Epidemiology and Microbiology», Vladivostok, 690087, Russian Federation.

E-mail: [helen-pers@yandex.ru](mailto:helen-pers@yandex.ru)**Information about authors:**Kuznetsova T.A., <https://orcid.org/0000-0002-4315-6959>Zaporozhets T.S., <http://orcid.org/0000-0002-8879-8496>Persiyanova E.V., <https://orcid.org/0000-0002-5686-8672>Besednova N.N., <https://orcid.org/0000-0002-2760-9778>


---

**Для корреспонденции:** Персиянова Елена Викторовна, канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории иммунологии ФГБНУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова», 690087, г. Владивосток. E-mail: [helen-pers@yandex.ru](mailto:helen-pers@yandex.ru)

**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

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

**Contributions:** Kuznetsova T.A. collected information, analyzed the data and wrote the review; Persiyanova E.V. analyzed the data, made out the review; Zaporozhets T.S. analyzed data; Besednova N. N. analyzed data.

Received 16 May 2018

Accepted 31 October 2018

Во всем мире основной экономической ущерб от инфекционных заболеваний приходится на долю гриппа и острых респираторных инфекций. Вакцинация против гриппа является эффективным с эпидемиологической и клинической точки зрения мероприятием.

По мнению Ю.З. Гендона и Ю.М. Васильева, оптимальным методом профилактики гриппа у всего населения является массовая вакцинация детей (до 80%), при которой помимо формируемой защиты может снизиться на 80% заболеваемость гриппом в остальных возрастных группах невакцинированного населения [1]. Не менее важна вакцинация беременных, людей пожилого возраста и имеющих хронические заболевания. В последнем случае особого подхода требует разработка новых противогриппозных вакцин с адьювантами [1, 2]. В работе Ю.М. Васильева [3] отмечена недостаточная иммуногенность инактивированных сезонных вакцин, целесообразность однократной схемы иммунизации, а также возможность использования пониженной дозы антигена. Решение этих задач осуществимо при использовании адьювантов.

Разработка вакцин нового поколения против гриппа требует всестороннего подхода. В первую очередь это касается антигенной основы и определяется антигенными вариантами вируса гриппа, а также вида вакцины. В настоящее время в России и других странах выпускаются следующие виды вакцинных препаратов: живая гриппозная, цельновирионная инактивированная, сплит- и субъединичная вакцины. Главное направление совершенствования противогриппозных вакцин – повышение их безопасности. Именно поэтому от цельновирионных вакцин был совершен переход к сплит-вакцинам, а от сплит-вакцин – к субъединичным. При высокой очистке антигенов возникла проблема снижения иммуногенности [4]. Решение задачи получения высокопротективных вакцин невозможно без выбора соответствующих технологий и функциональных адьювантов [5, 6].

Адьюванты в составе вакцин применяются на протяжении столетия, их основной целью является усиление эффективности и уменьшение рекомендуемой дозы вакцины, а также кратности вакцинации. Настоящий обзор посвящен анализу эффективности адьювантов вакцин против гриппа.

#### Адьюванты на основе соединений алюминия

В качестве одного из первых адьювантов вакцин, в том числе противогриппозных, был использован гидроксид или фосфат алюминия, относящийся к группе минеральных адьювантов.

Наиболее ранним предложенным механизмом адьювантного эффекта соединений алюминия является ионное взаимодействие с антигеном и создание депо [7]. В последнее время ряд авторов подвергают это положение сомнению, полагая, что депонирование антигена не обеспечивает существенного усиления иммунного ответа. Современные сведения о механизмах действия адьювантов на основе соединений алюминия представлены

в обзоре T.R. Ghimire [8]. Такие адьюванты индуцируют относительно кратковременное образование антител, что требует повторной вакцинации, а также слабо индуцируют клеточный иммунный ответ.

Помимо несовершенства механизмов адьювантной активности, соединения алюминия способны провоцировать ряд побочных эффектов, включая местные и системные реакции. Вследствие токсичности соединения алюминия в составе вакцин способны провоцировать хроническую нейротоксичность и развитие нейродегенеративных заболеваний, в том числе болезни Альцгеймера [9], аутизма [10], рассеянного склероза [11], деменции [12], а также развитие аутоиммунного/воспалительного синдрома [13].

Кроме соединений алюминия, в составе инактивированных гриппозных вакцин используются синтетические адьюванты на основе сквалена (MF59, AS03), CpG-ODN (бактериальная ДНК с высоким содержанием CpG мотивов), вирусомы (вирусоподобные частицы), полиоксидоний (N-оксидированное производное полиэтилен пиперозина), совидон (сополимер N-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина).

#### Адьюванты на основе сквалена (MF59, AS03)

Эти адьюванты, представляющие собой микроэмульсии «масло в воде», входят в состав вакцин против гриппа H1N1, H5N1 – «Fluad™», «Grifor®». Водно-масляные эмульсии также создают «депо» антигенов, обеспечивая их более медленное высвобождение. Такие адьюванты способны активировать макрофаги и усиливать их антигенпрезентирующие свойства. Например, MF59 индуцирует развитие воспалительной реакции, активирует макрофаги в месте инъекции, усиливая поглощение антигена дендритными клетками (ДК) и его миграцию в лимфатические узлы. Данный адьювант активирует CD4 Т-клетки и вызывает более сильный иммунный ответ, стимулируя не только гуморальный, но и Т-клеточный иммунитет [14, 15], что имеет принципиальное значение для его включения в состав противовирусных вакцин. Вакцины с MF59 были более эффективными по сравнению с вакцинами, содержащими гидроксид алюминия, фосфат кальция, MF59, полилактид-когликолид PLG, олигонуклеотид CpG при иммунизации мышей инактивированной сезонной гриппозной вакциной [16] и при иммунизации 17 тыс. добровольцев вакциной против вируса свиного гриппа H1N1 (данные метаанализа) [17].

Однако с использованием в качестве адьюванта сквалена и минерального масла связывают развитие аутоиммунного и/или воспалительного синдрома [13], атопического дерматита [18] и других местных и системных реакций [15].

Кроме того, в клиническом исследовании, охватывающем более 9 тыс. добровольцев, при сравнении расщепленных, субъединичных и вирусомальных сезонных гриппозных вакцин, а также вакцин с адьювантом MF59 показаны сравнимая иммуногенность и реактогенность вакцин без адьювантов [19].

## СрG ODNs

СрG ODNs – короткие одноцепочечные синтетические молекулы, содержащие неметилированные цитозин-фосфат-гуанин олигодеоксинуклеотидные мотивы. Среди многообразия синтетических СрG ODNs отдельные представители, в частности СрG-7909 и СрG-1018, входят в состав допущенных для клинических испытаний экспериментальных вакцин против бактериальных и вирусных инфекций. Например, СРG 7909 (другое название – VaxImmune™) входит в качестве адъюванта в состав вакцины против гриппа «Fluarix™» [20].

Важными преимуществами СрG ODNs как адъювантов являются хорошая переносимость макроорганизмом и отсутствие выраженной токсичности [21, 22].

Неметилированные СрG ODNs являются агонистами толл-подобного рецептора 9 (TLR9), активируют гуморальный и клеточный иммунитет, способствуя индукции врожденных и адаптивных иммунных реакций [22–24]. СрG ODNs являются мощным активирующим сигналом для ДК животных и человека и вызывают высокий уровень продукции цитокинов, ассоциированных с субпопуляцией Т-хелперов 1 типа (IL-12, IL-18). Кроме того, СрG ODNs ускоряют созревание ДК, что способствует активации Т-лимфоцитов [25].

Экспериментальные испытания на цыплятах показали, что при интраназальной иммунизации инактивированным вирусом птичьего гриппа H5N1 с СрG ODN уже на ранних сроках наблюдается значимое увеличение экспрессии мРНК IL-6, IL-12, IFN- $\gamma$  и TLR21 в тканях респираторного тракта птиц, а также повышение уровня вирусоспецифических секреторных IgA антител в лаважной жидкости респираторного тракта [26].

В рандомизированном двойном слепом исследовании на добровольцах проведены испытания коммерческой инактивированной трехвалентной вакцины против гриппа «Fluarix®» при совместном введении с СрG-7909. Испытуемые 1-й группы получали 1/10 дозы «Fluarix®» и адъювант, 2-й – полную дозу вакцины. Добавление адъюванта повышало иммуногенность вакцины. Кроме того, специфические антитела появлялись значительно раньше у испытуемых 1-й группы. У последних отмечена значительно более высокая продукция IFN- $\gamma$ , что позволило авторам рекомендовать введение СрG-7909 с вакциной для снижения вакцинирующей дозы [20].

Однако в работе N. Hanagata [27] приведены свидетельства того, что при доклинических и клинических испытаниях СрG-7909, содержащих фосфоротиоат, который обеспечивает устойчивость к деградации ДНКазой, отмечали различные неблагоприятные побочные реакции. В связи с этим продолжают исследования по разработке перспективных адъювантов на основе СрG ODNs.

## Виросомы

Виросомы (вирусоподобные частицы) – комплексы, состоящие из липидов и как минимум одного белка вирусной оболочки. По существу, виросомы представляют собой восстановленные вирусные оболочки (пузырьки) без нуклеокапсида, содержащего генетический материал вируса. По механизму действия виросомы относят к эффективным средствам доставки вакцинного антигена к антигенпрезентирующим клеткам (АПК). При этом виросомы оказывают иммуностимулирующее (адью-

вантное) действие, индуцируя не только гуморальный, но и Т-клеточный иммунный ответ [28, 29].

Специфической разновидностью адьювантных гриппозных вакцин являются виросомальные вакцины, основу которых составляют виросомы. Виросомальные вакцины являются вакцинами нового поколения, поскольку имеют ряд преимуществ по сравнению с цельновирионными, субъединичными и сплит-вакцинами.

К таким вакцинам относится «Inflexal® V», инактивированная трехвалентная гриппозная вакцина, представляющая собой систему, содержащую виросомы высокоочищенных поверхностных антигенов вирусов гриппа типа А и В [30, 31].

В 2008 г. в России зарегистрирована виросомальная вакцина «Ультрикс®» – смесь высокоочищенных протективных поверхностных и внутренних антигенов вирусов гриппа типа А (H1N1 и H3N2) и В. Эта вакцина прошла ряд успешных клинических испытаний, которые показали безопасность, хорошую переносимость, низкую реактогенность и высокую иммуногенность при иммунизации населения [32].

Однако в инструкции по применению вакцины «Inflexal® V» в числе побочных эффектов отмечается возможность появления таких общих реакций, как лихорадка, недомогание, озноб, головная боль, повышенная потливость, артралгия и миалгия, а также местных реакций, включая боль, отек, покраснение, появление кровоподтеков и уплотнение кожи в месте инъекции. Также указывается на возможность очень редкого возникновения неврагрии, парестезии, судорог и преходящей тромбоцитопении. Введение вакцины «Ультрикс®» также может сопровождаться местными и общими реакциями.

## Полиоксидоний

В Российской Федерации широкое применение получили вакцина «Гриппол» и ее усовершенствованный аналог «Гриппол® плюс», содержащие в качестве адъюванта Полиоксидоний® (производное полиэтиленпиперазин-N-оксида). В основе механизма действия полиоксидония лежит активация фагоцитирующих клеток и естественных киллеров, а также стимуляция антителообразования [33].

Результаты клинического исследования показали высокий профиль безопасности, ареактогенности, иммунологической и клинико-эпидемиологической эффективности вакцины «Гриппол® плюс» при иммунизации населения старше 60 лет. Иммуногенность вакцины соответствовала международным критериям СРМР (Committee for Proprietary Medicinal Products, протокол СРМР/BWP/214/96), предъявляемым к гриппозным вакцинным препаратам для возрастной группы 60 лет и старше. Через 6 мес после вакцинации «Гриппол® плюс» у привитых в норме оставались 3 показателя иммуногенности (сероконверсия, серопротекция и кратность нарастания титра антител) к штамму A/California/7/2009(H1N1), что соответствовало международным стандартам [34].

Однако, как отмечают О.И. Киселев и М.И. Дюков [35], полиоксидоний является слабым иммуноадьювантом.

В эпидемический сезон 2017/18 гг. при иммунизации против гриппа использовали новую субъединичную вакцину «Совигрипп®» с адьювантом Совидон™. Совидон™ оказывает иммуномодулирующее, детоксицирующее, антиоксидантное и мембранопротекторное действия, обусловленные его полимерной природой. Исследования

показали, что у препарата практически отсутствует токсичность и пирогенность. Вакцина «Совигрипп®» демонстрирует высокую иммуногенность и соответствует российским и европейским требованиям, предъявляемым к инактивированным гриппозным сезонным вакцинам, не уступая уже существующей на рынке вакцине того же типа «Гриппол®». Низкая частота местных и общих реакций свидетельствует о хорошей переносимости и слабой реактогенности вакцины. Анализ динамики уровня IgE показал отсутствие аллергизирующего действия вакцин с адьювантом Совидон™ [36].

В составе противогриппозных вакцин, находящихся на этапе клинических испытаний, входят такие адьюванты, как ISCOMATRIX® и Advax™.

### ISCOMs

ISCOMs – иммуностимулирующие комплексы, представляющие собой сферические структуры около 40 нм в диаметре, которые самопроизвольно образуются при смешивании в определенном соотношении холестерина, фосфолипидов и сапонинов. Их относят к корпускулярным адьювантам. Поскольку ISCOMs являются наночастицами, они легко поглощаются АПК (макрофагами и ДК). Адьювант ISCOMATRIX® объединил функцию систем доставки, характерную для наночастиц, и иммуностимулирующие свойства сапонинов. Этот адьювант индуцирует не только высокий уровень гуморального иммунного ответа, но и сбалансированный Th1/Th2-ответ [37], что важно для нейтрализации внутриклеточных патогенов. Кроме того, иммуностимулирующие комплексы обеспечивают долговременность протективного иммунитета против разных патогенов [38].

В экспериментах на модели лабораторных мышей изучали иммуногенность и протективную активность образцов инактивированных гриппозных вакцин, содержащих корпускулярные адьюванты, в том числе ISCOMs. Показано, что вакцины с корпускулярными адьювантами вызывают более высокий синтез специфических антител при иммунизации мышей и способствуют их выживанию при заражении адаптированным к мышам вирусом гриппа [39].

В клинических испытаниях I фазы с участием 60 взрослых оценивали переносимость и иммуногенность вирусомальной вакцины H5N1, содержащей Matrix M™ и не содержащей этого адьюванта. Вакцина с адьювантом индуцировала продукцию H5N1-специфических антител при значительно более низкой дозе антигена. Однако отмечено, что болезненность в области инъекции чаще наблюдалась при вакцинации с адьювантом [40].

### Адьюванты на основе соединений полисахаридной природы

На различных стадиях испытаний находится ряд современных адьювантов, способных не только усиливать поглощение антигена АПК или доставлять его в зоны локализации иммунокомпетентных клеток, но и выступать в качестве непосредственных иммуностимуляторов. При выборе адьюванта особое внимание уделяется эффективности формирования иммунологической памяти, способности к комплексной стимуляции Th1- и Th2-иммунного ответа, обеспечению выраженного иммунного ответа при снижении дозы вакцины и кратности вакцинации, отсутствию токсичности для организма [41].

В этом аспекте активно исследуются в качестве адьювантов соединения полисахаридной природы, такие

как хитозаны, α-глюканы (декстраны), β-глюканы (зимозан, лентинан), фруктаны, маннаны, углеводы микобактерий (липоарабиноаманнан, мурамилдипептид, D-мурапалмитин, 6,6-димиколат трегалозы), липополисахариды [42]. В литературе представлены многочисленные экспериментальные данные, подтверждающие адьювантные свойства соединений ПС-природы, однако практического применения эти соединения пока не нашли, за исключением природной ПС-композиции, производного инулина-δ (полимера D-фруктозы) – Advax™.

### Адьюванты на основе инулина (Advax™, алгаммулин)

Advax™ – природная ПС-композиция, производное инулина-δ, полимер D-фруктозы; алгаммулин – комбинация инулина-γ с гидроксидом алюминия.

Механизм действия Advax™ заключается в стимуляции гуморальных и Т-клеточных реакций (с увеличением Th1- и Th2-иммунного ответа) без повышения уровня IgE в отличие от соединений алюминия. Действие Advax™ не зависит от связывания антигена и обусловлено праймированием АПК и увеличением их способности презентировать антиген Т- и В-клеткам путем повышения уровня экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости МНС I и II класса и/или костимулирующих молекул CD11c, CD40, CD80, CD86 [43, 44]. Advax™ низкоректогенен и не оказывает побочных эффектов в виде значительных местных и системных реакций. Этот адьювант успешно испытан в составе ряда вакцин (против вирусов папилломы человека, герпеса, гемофильной палочки, ВИЧ). Advax™ включен в состав вакцин против гриппа, разрабатываемых в Австралии и Новой Зеландии [45].

### Хитозан

Хитозан – деацетилированное производное хитина. Испытание хитозана проводили в ряде доклинических исследований в составе вакцин против различных штаммов вируса гриппа [46, 47].

Так, хитозан, испытанный в экспериментальных условиях в качестве адьюванта к субъединичной пандемической вакцине свиного гриппа, содержащей штамм вируса A/California/7/09 (H1N1), обеспечивал увеличение иммуногенности в 8–16 раз и значительное усиление протективной активности [48]. В работе Н. Chang и соавт. [49] также показано, что адьювированная хитозаном вакцина против вируса гриппа H5N1 индуцировала усиление гуморального иммунного ответа и защищала мышей от летальной инфекции, при этом адьювантный эффект хитозана был сопоставим с таковым у алюминия.

### Сульфатированные ПС (фукоиданы)

Фукоиданы представляют собой семейство фукозосодержащих гомо- и гетерополисахаридов (от ПС с высоким содержанием урановых кислот и низкой концентрацией фукозы и сульфатов до практически чистых α-L-фукоанов), где основным компонентом молекул ПС является фукоза. Кроме фукозы, эти ПС могут содержать небольшие количества других моносахаридов (галактоза, манноза, ксилоза, глюкоза), а также сульфаты, урановые кислоты, ацетильные группы, белок.

При анализе адьювантных технологий в создании современных вакцин на сегодняшний день предпочтение отдается модификаторам функций рецепторов врожденного иммунитета и их сигнальных путей [41]. Такими свойствами, наряду с высокой биосовместимостью, низ-

кой токсичностью, безопасностью и хорошей переносимостью макроорганизмом, наделены сульфатированные ПС бурых водорослей, что определяет их большие адьювантные потенции [42]. Важно отметить, что сульфатированные ПС обладают широким спектром биологической и фармакологической активности (антивирусной/антибактериальной, иммуномодулирующей, противоопухолевой, антиоксидантной, антикоагулянтной и др.), привлекая огромный научный и практический интерес исследователей.

В механизмах действия сульфатированных ПС, важных для оказания адьювантного эффекта, следует выделить способность проявлять свойства агонистов TLRs клеток врожденного иммунитета, предназначенных для распознавания микробных патоген-ассоциированных молекул. TLRs являются одними из основных мишеней для разработки новых адьювантов, и агонисты TLRs наиболее предпочтительны в качестве адьювантов вакцин. При исследовании специфического взаимодействия сульфатированных ПС с TLRs человека установлено, что фукоиданы из водорослей *Saccharina japonica*, *Saccharina cichorioides* и *Fucus evanescens* специфически связываются с TLR-2 и TLR-4, вызывая активацию ядерного фактора NF-κB. Последующие транскрипция и индукция генов провоспалительных цитокинов и интерферон-индуцибельных генов, способствуют активации иммунокомпетентных клеток, развитию адаптивного иммунного ответа на неродственные антигены по Th1-типу [50].

Важнейшим качеством «идеального адьюванта» является способность оказывать стимулирующее влияние на АПК, к которым в первую очередь относятся ДК и макрофаги [51, 52]. Для оптимизации процессов презентации антигенов и индукции полноценного иммунного ответа необходимы зрелые ДК. В работах ряда авторов [53–55] представлены иммунофенотипические, морфологические и функциональные характеристики ДК, свидетельствующие о том, что фукоиданы являются активными индукторами их созревания.

Многочисленные экспериментальные данные демонстрируют адьювантные свойства сульфатированных ПС в отношении различных антигенов и вакцинных штаммов возбудителей инфекционных заболеваний, в том числе вируса гриппа [53–58].

В одной из последних работ [58] показано, что сульфатированные ПС из разных видов бурых водорослей *Grateloupia filicina*, *Ulva pertusa* и *Sargassum qingdaoense*, отличающиеся по ряду структурных характеристик, не только повышали уровень иммунитета к инактивированному штамму вируса птичьего гриппа (AIV) *in vivo*, но значительно ингибировали активность AIV (подтип H9N2) *in vitro*.

Результаты проведенных нами экспериментальных исследований также свидетельствуют об адьювантной активности фукоидана из бурой водоросли *F. evanescens*, проявляющейся в повышении иммуногенности инактивированного вируса гриппа A/California/7/09 H1N1pdm09. При этом эффект фукоидана был выражен в большей степени по сравнению с традиционным лицензированным адьювантом гидроксидом алюминия. Кроме того, при повторной иммунизации животных фукоидан обеспечивал снижение антигенной нагрузки. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования фукоидана в качестве адьюванта в составе противогриппозных вакцин [59].

В последние годы появился ряд работ, посвященных способности фукоиданов функционировать в качестве адьювантов противогриппозных вакцин при пероральном применении. Показано, что фукоидан, выделенный из *Undaria pinnatifida*, при пероральном введении оказывал значительный защитный эффект на мышах, зараженных вирусом гриппа А (H5N3 и H7N2 подтипов), что выражалось в угнетении репликации вируса, повышении сывороточного уровня вируснейтрализующих антител и продукции IgA в слизистой оболочке дыхательных путей [56, 57].

Значительный интерес представляют результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с добровольцами пожилого возраста, акцентирующие внимание на способности фукоидана оказывать адьювантный эффект при пероральном способе применения. Испытуемые в течение 4 нед принимали *per os* фукоидан из *U. pinnatifida* в дозе 300 мг/сут. Последующая иммунизация трехвалентной вакциной против гриппа приводила к выявлению более высоких титров антител против всех штаммов вируса, содержащихся в вакцине, по сравнению с титрами антител у лиц, получавших плацебо. В группе добровольцев, принимавших фукоидан, через 9 нед отмечены четкая тенденция к повышению активности натуральных киллеров, отсутствие аллергических и других нежелательных иммунных реакций [60].

Несмотря на положительные результаты тестирования сульфатированных ПС в качестве адьювантов, следует принимать во внимание, что использование фукоиданов в качестве лекарственных препаратов и адьювантов на сегодняшний день ограничено. Это связано с трудностями получения структурно охарактеризованных и однородных образцов или олигомерных фракций фукоиданов. В связи с этим ведется активная работа по получению низкомолекулярных сульфатированных ПС или фукоолигосахаридов (гомо- или гетероолигосахаридов, содержащих от 2 до 10 моносахаридных остатков), родственных природным фукоиданам. Ряд работ свидетельствует о высокой иммуномодулирующей активности низкомолекулярных, структурно охарактеризованных фракций фукоидана или его олигосахаридов, однако исследования их адьювантных свойств единичны [61, 62]. Так, показана адьювантная активность низкомолекулярного сульфатированного ПС, полученного из бурой водоросли *F. evanescens* с применением ферментов фукоиданаз и имеющего стабильную воспроизводимую структуру, в связи с чем авторы считают перспективным его использование в качестве фармацевтической субстанции или адьюванта в составе вакцинных препаратов [62].

Полианионная природа сульфатированных ПС позволяет конструировать на их основе наночастицы – сферические частицы диаметром от 10 до 1000 нм и микрочастицы размером от 1 до 1000 мкм. Такие наночастицы способны стимулировать как гуморальный, так и клеточный иммунный ответ, что обусловлено особенностями механизма их действия (способность к захвату клеток и последующей доставке антигена в лимфоидные органы). Захваченные АПК наночастицы могут выходить из эндосом в цитоплазму и стимулировать CD8<sup>+</sup> Т-клеточный ответ, а также способны исполнять роль депо антигена [63]. С учетом этих данных открывается возможность использования наночастиц фукоидана в качестве адьювантов.

Таким образом, представленные в настоящем обзоре данные свидетельствуют о том, что сульфатированные ПС из морских бурых водорослей могут найти применение в качестве безопасных и эффективных адъювантов в составе противогриппозных вакцин нового поколения. Несмотря на трудности, обусловленные сложной структурой и получением стандартных однородных фракций, фукоиданы представляют собой молекулярную основу для создания иммунных адъювантов благодаря высокой биосовместимости, низкой токсичности и хорошей переносимости организмом человека. Перспектива использования сульфатированных ПС в качестве адъювантов в составе широкого спектра профилактических и терапевтических вакцин определяется также механизмами их действия: фукоиданы являются агонистами рецепторов врожденного иммунитета и в силу этого мощными индукторами клеточного и гуморального иммунного ответа.

**Финансирование.** Исследование финансировалось Дальневосточным отделением Российской академии наук в рамках комплексной программы фундаментальных исследований ДВО РАН «Дальний Восток» № 18-5-084.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Участие авторов:** Кузнецова Т.А. собирала информацию, анализировала данные, писала обзор; Персиянова Е. В. анализировала данные, оформляла обзор; Запорожец Т. С. анализировала данные; Беседнова Н. Н. анализировала данные.

#### ЛИТЕРАТУРА (п.п. 6-31, 37, 38, 40, 42-47, 49, 51-58, 60, 61, 63 см. REFERENCES)

- Гендон Ю.З., Васильев Ю.М. Проблемы профилактики гриппа с помощью вакцин. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2011; (4): 116-24.
- Гендон Ю.З. Проблемы профилактики гриппа у беременных женщин и новорожденных детей. *Вопросы вирусологии*. 2009; 54(4): 4-10.
- Васильев Ю.М. Направления совершенствования вакцин против гриппа. *Врач*. 2014; (8): 12-4.
- Цыбалова Л.М., Киселев О.И. Универсальные вакцины против гриппа. Разработки, перспективы использования. *Вопросы вирусологии*. 2012; 57(1): 9-14.
- Киселев О.И. Прогресс в создании пандемических противогриппозных вакцин и технология их производства. *Биотехнология*. 2010; (2): 8-24.
- Селькова Е.П., Гренкова Т.А., Алешкин В.А., Гудова Н.В., Лыткина И.Н., Михайлова Е.В. и др. Изучение иммуногенности, эффективности и переносимости отечественной вакцины «Ультрикс®» среди лиц повышенного риска инфицирования и заболеваемости гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2016; (1): 59-66.
- Петров Р.В., Хаитов Р.М. *Иммуногены и вакцины нового поколения*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
- Романенко В.В., Осипова И.В., Ллюзнов Д.А., Марцевич С.Ю., Анкудинова А.В., Чебыкина Т.В. Результаты клинического исследования по оценке безопасности и эффективности полимер-субъединичной адъювантной гриппозной вакцины при сочетании применения иммуномодулятора у лиц 60 лет и старше. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2016; 15(5): 63-71.
- Киселев О.И., Дюков М.И. *Иммунологический адъювант на основе наночастиц для вакцин против высокопатогенных штаммов вируса гриппа*. Патент РФ № 2529959; 2014.
- Никифорова А.Н., Исакова-Сивак И.Н., Ерофеева М.К., Фельдблюм И.В., Руденко Л.Г. Результаты изучения безопасности и иммуногенности отечественной субъединичной адъювантной вакцины Совигрипп у добровольцев 18-60 лет. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2014; (2): 72-8.
- Красильников И.В., Ленева И.А., Михайлова Н.А., Доронин А.Н., Бражкин А.С. Иммунологические свойства экспериментальных инактивированных гриппозных вакцин, содержащих корпускулярные адъюванты. *Медицинский алфавит*. 2016; 2(16): 30-5.
- Семакова А.П., Микшиш Н.И. Адъювантные технологии в создании современных вакцин. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2016; (2): 28-35. doi: 10.21055/0370-1069-2016-2-28-35
- Гендон Ю.З., Маркушин С.Г., Васильев Ю.М., Аकोпова И.И., Кривцов Г.Г. Повышение иммуногенности инактивированной вакцины из штамма вируса гриппа А/Калифорния/7/09 (H1N1) при использова-

нии в качестве адъюванта хитозана и анализ антигенной специфичности этого штамма вируса гриппа. *Вопросы вирусологии*. 2012; 57(1): 28-33.

- Макаренкова И.Д., Логунов Д.Ю., Тухватулин А.И., Семенова И.Б., Звягинцева Т.Н., Горбач В.И. и др. Сульфатированные полисахариды бурых водорослей – лиганды толл-подобных рецепторов. *Биомедицинская химия*. 2012; 58(3): 318-25. doi: 10.18097/pbmc20125803318
- Кузнецова Т.А., Степанова Л.А., Ермакова С.П. Повышение иммуногенности инактивированного вируса гриппа А/калифорния/7/09 (H1N1) при использовании в качестве адъюванта фукоидана из бурой водоросли *Fucus evanescens*. *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2017; (3): 57-9.
- Кузнецова Т.А., Иванушко Л.А., Персиянова Е.В., Шутикова А.Л., Ермакова С.П., Хотимченко М.Ю. и др. Оценка адъювантных эффектов фукоидана из бурой водоросли *Fucus evanescens* и его структурных аналогов для усиления эффективности вакцин. *Биомедицинская химия*. 2017; 63(6): 553-8. doi: 10.18097/PBMC20176306553

#### REFERENCES

- Gendon Yu.Z., Vasil'ev Yu.M. Problem of influenza prophylaxis by vaccines. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2011; (4): 116-24. (in Russian)
- Gendon Yu.Z. Problems in the prevention of influenza in pregnant women and neonatal infants. *Voprosy virusologii*. 2009; 54(4): 4-10. (in Russian)
- Vasil'ev Yu.M. Trends of influenza vaccine development Directions for improving vaccines against influenza. *Vrach*. 2014; (8): 12-4. (in Russian)
- Tsybalova L.M., Kiselev O.I. Universal influenza vaccines: Developments, prospects for use. *Voprosy virusologii*. 2012; 57(1): 9-14. (in Russian)
- Kiselev O.I. Progress in pandemic anti-influenza vaccine development and manufacturing. *Biotechnologiya*. 2010; (2): 8-24. (in Russian)
- Atmar R.L., Keitel W.A. Adjuvants for pandemic influenza vaccines. *Curr. Top. Microbiol. Immunol*. 2009; 333: 323-44. doi: 10.1007/978-3-540-92165-3\_16
- Glenny A.T., Buttle G.A.H., Stevens M.F. Rate of disappearance of diphtheria toxoid injected into rabbits and guinea pigs: toxoid precipitated with Alum. *J. Pathol. Bacteriol*. 1931; 34(2): 267-75. doi: 10.1002/path.1700340214
- Ghimire T.R. The mechanisms of action of vaccines containing aluminum adjuvants: an *in vitro* vs *in vivo* paradigm. *SpringerPlus*. 2015; 4: 181. doi: 10.1186/s40064-015-0972-0
- Lukiw W.J., Bazan N.G. Neuroinflammatory signaling upregulation in Alzheimer's disease. *Neurochem. Res*. 2000; 25(9-10): 1173-84.
- Chohly H.H., Panja A. Immunological findings in autism. *Int. Rev. Neurobiol*. 2005; 71: 317-41.
- Exley C., Mamutse G., Korchazhkina O., Pye E., Strekopytov S., Polwart A., et al. Elevated urinary excretion of aluminum and iron in multiple sclerosis. *Mult. Scler*. 2006; 12(5): 533-40. doi: 10.1177/1352458506071323
- Vargas D.L., Nascimbene C., Krishnan C., Zimmerman A.W., Pardo C.A. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann. Neurol*. 2005; 57(1): 67-81. doi: 10.1002/ana.20315
- Vera-Lastra O., Medina G., del Cruz-Dominguez M.P., Jara L.J., Shoenfeld Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome): clinical and immunological spectrum. *Expert Rev. Clin. Immunol*. 2013; 9(4): 361-73. doi: 10.1586/eci.13.2
- O'Hagan D.T., Ott G.S., De Gregorio E., Seubert A. The mechanism of action of MF59 – an innately attractive adjuvant formulation. *Vaccine*. 2012; 30(29): 4341-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.09.061
- Roman F., Vaman T., Kafeja F., Hanon E., Van Damme P. AS03(A) – adjuvanted influenza A (H1N1) 2009 vaccine for adults up to 85 years of age. *Clin. Infect. Dis*. 2010; 51(6): 668-77. doi: 10.1086/655830
- Wack A., Baudner B., Hilbert A., Manini I., Nuti S., Tavarini S., et al. Combination adjuvants for the induction of potent, long-lasting antibody and T-cell responses to influenza vaccine in mice. *Vaccine*. 2008; 26(4): 552-61. doi: 10.1016/j.vaccine.2007.11.054
- Yin J., Khandaker G., Rashid H., Heron L., Ridha I., Booy R. Immunogenicity and safety of pandemic influenza A(H1N1) 2009 vaccine: systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir. Viruses*. 2011; 5(5): 299-305. doi: 10.1111/j.1750-2659.2011.00229.x
- Hwang S.M., Kim H.L., Min K.W., Kim M., Lim J.S., Choi J.M., et al. Comparison of the adverse events associated with MF59-adjuvanted and non-adjuvanted H1N1 vaccines in healthy young male Korean soldiers. *Jpn. J. Infect. Dis*. 2012; 65(3): 193-7.
- Beyer W., Nauta J., Palache A., Giezeman K., Osterhaus A. Immunogenicity and safety of inactivated influenza vaccines in primed populations: a systematic literature review and metaanalysis. *Vaccine*. 2011; 29(34): 5785-92. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.05.040
- Cooper C.L., Davis H.L., Morris M.L., Effer S.M., Krieg A.M., Li Y., et al. Safety and immunogenicity of CPG 7909 injection as an adjuvant to Fluarix influenza vaccine. *Vaccine*. 2004; 22(23-24): 3136-43. doi: 10.1016/j.vaccine.2004.01.058

21. Iho S., Maeyama J., Suzuki F. CpG oligodeoxynucleotides as mucosal adjuvants. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2015; 11(3): 755-60. doi: 10.1080/21645515.2014.1004033
22. Gursel M., Gursel I. Development of CpG ODN based vaccine adjuvant formulations. *Methods Mol. Biol.* 2016; 1404: 289-98. doi: 10.1007/978-1-4939-3389-1\_20
23. Kawai T., Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on toll-like receptors. *Nat. Immunol.* 2010; 11(5): 373-84. doi:10.1038/ni.1863
24. Tanegashima K., Takahashi R., Nuriya H., Iwase R., Naruse N., Tsuji K., et al. CXCL14 acts as a specific carrier of CpG DNA into dendritic cells and activates Toll-like receptor 9-mediated adaptive immunity. *EBio-Medicine.* 2017; 24: 247-56. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.09.012
25. Bauer M., Redecke V., Ellwart J.W., Scherer B., Kremer J.P., Wagner H., et al. Bacterial CpG DNA triggers activation and maturation of human CD11c(-), CD123(+) dendritic cells. *J. Immunol.* 2001; 166(8): 5000-7. doi: 10.4049/jimmunol.166.8.5000
26. Fu J., Liang J., Kang H., Lin J., Yu Q., Yang Q. Effects of different CpG oligodeoxynucleotides with inactivated avian H5N1 influenza virus on mucosal immunity of chickens. *Poult. Sci.* 2013; 92(11): 2866-75. doi:10.3382/ps.2013-03205
27. Hanagata N. CpG oligodeoxynucleotide nanomedicines for the prophylaxis or treatment of cancers, infectious diseases, and allergies. *Int. J. Nanomedicine.* 2017; 12: 515-31. doi: 10.2147/IJN.S114477
28. Schwendener R.A. Liposomes as vaccine delivery systems: a review of the recent advances. *Ther. Adv. Vaccines.* 2014; 2(6): 159-82. doi: 10.1177/2051013614541444
29. Moser C., Muller M., Kaeser M.D., Weydemann U., Amacker M. Influenza virosomes as vaccine adjuvant and carrier system. *Expert Rev. Vaccines.* 2013; 12(7): 779-91. doi: 10.1586/14760584.2013.811195
30. Gasparini R., Amicizia D., Lai P.L., Rossi S., Panatto D. Effectiveness of adjuvanted seasonal influenza vaccines (Inflexal® V and Fludac®) in preventing hospitalization for influenza and pneumonia in the elderly: a matched case-control study. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2013; 9(1): 144-52. doi: 10.4161/hv.22231
31. Herzog C., Hartmann K., Künzi V., Kürsteiner O., Mischler R., Lazar H., et al. Eleven years of Inflexal® V – a virosomal adjuvanted influenza vaccine. *Vaccine.* 2009; 27(33): 4381-7. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.05.029
32. Sel'kova E.P., Grenkova T.A., Aleshkin V.A., Gudova N.V., Lytkina I.N., Mikhaylova E.V., et al. Investigation of the immunogenicity, efficacy and tolerability of the Russian vaccine Ultrix® among people at high risk for the infection and morbidity of influenza and acute respiratory viral infections. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy.* 2016; (1): 59-66. (in Russian)
33. Petrov R.V., Khaitov R.M. *Immunogens and New Generation Vaccines [Immunogeny i vaksiny novogo pokoleniya]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. (in Russian)
34. Romanenko V.V., Osipova I.V., Lioznov D.A., Martsevich S.Yu., Anku-dinova A.V., Chebykina T.V. Clinical study of safety and efficacy of a polymer-subunit adjuvant influenza vaccine applied in combination with an immune modulator in people aged 60 and over. *Epidemiologiya i vaksinosprofilaktika.* 2016; 15(5): 63-71. (in Russian)
35. Kiselev O.I., Dyukov M.I. *Immunological adjuvant based on nanoparticles for vaccines against highly pathogenic influenza virus strains*. Patent RF N 2529959; 2014. (in Russian)
36. Nikiforova A.N., Isakova-Sivak I.N., Erofeeva M.K., Fel'dbyum I.V., Rudenko L.G. The results of studying the safety and immunogenicity of domestic subunit adjuvanted vaccine Sovgripp in volunteers from 18 to 60 years old. *Epidemiologiya i vaksinosprofilaktika.* 2014; (2): 72-8. (in Russian)
37. Lövgren-Bengtsson K., Morein B., Osterhaus A.D. ISCOM technology-based Matrix M™ adjuvant: success in future vaccines relies on formulation. *Expert Rev. Vaccines.* 2011; 10(4): 401-3. doi: 10.1586/erv.11.25
38. Sun H.X., Xie Y., Ye Y.P. ISCOMs and ISCOMATRIX. *Vaccine.* 2009; 27(33): 4388-401. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.05.032
39. Krasil'nikov I.V., Leneva I.A., Mikhaylova N.A., Doronin A.N., Brazhkin A.S. Immunobiological properties of experimental inactivated influenza vaccines containing corpuscular adjuvants. *Meditsinskiy alfavit.* 2016; 2(16): 30-5. (in Russian)
40. Cox R.J., Pedersen G., Madhun A.S., Svindland S., Saevik M., Breakwell L., et al. Evaluation of a virosomal H5N1 vaccine formulated with Matrix M™ adjuvant in a phase I clinical trial. *Vaccine.* 2011; 29(45): 8049-59. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.08.042
41. Semakova A.P., Mikshis N.I. Adjuvant technologies in the construction of advanced vaccines. *Problemy osobo opasnykh infektsiy.* 2016; (2): 28-35. doi: 10.21055/0370-1069-2016-2-28-35 (in Russian)
42. Petrovsky N., Cooper P.D. Carbohydrate-based immune adjuvants. *Expert Rev. Vaccines.* 2011; 10(4): 523-37. doi: 10.1586/erv.11.30
43. Petrovsky N., Cooper P. Advax™, a novel microcrystalline polysaccharide particle engineered from delta inulin, provides robust adjuvant potency together with tolerability and safety. *Vaccine.* 2015; 33(44): 5920-6. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.09.030
44. Silva D., Cooper P.D., Petrovsky N. Inulin-derived adjuvants efficiently promote both Th1 and Th2 immuneresponses. *Immunol. Cell Biol.* 2004; 82(6): 611-6. doi: 10.1111/j.1440-1711.2004.01290.x
45. Gordon D., Kelley P., Heinzel S., Cooper P., Petrovsky N. Immunogenicity and safety of Advax™, a novel polysaccharide adjuvant based on delta inulin, when formulated with hepatitis B surface antigen: a randomized controlled Phase I study. *Vaccine.* 2014; 32(48): 6469-77. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.09.034
46. Khalili I., Ghadimipour S., Sadigh Eteghad S., Fathi Najafi M., Ebrahimi M.M., Godsian N., et al. Evaluation of immune response against inactivated avian influenza (H9N2) vaccine, by using chitosan nanoparticles. *Jundishapur J. Microbiol.* 2015; 8(12): e27035. doi: 10.5812/jjm.27035
47. Spinner J., Oberoi H., Yorgensen Y., Poirier D.S., Burkhardt D.J., Plante M., et al. Methylglycol chitosan and a synthetic TLR4 agonist enhance immune responses to influenza vaccine administered sublingually. *Vaccine.* 2015; 33(43): 5845-53. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.08.086
48. Gendon Yu.Z., Markushin S.G., Vasil'ev Yu.M., Akopova I.I., Krivtsov G.G. Increasing the immunogenicity of inactivated chitosan adjuvanted vaccine from A/California/7/09 (H1N1) strain and analyzing the antigenic specificity of this influenza virus strain. *Voprosy virusologii.* 2012; 57(1): 28-33. (in Russian)
49. Chang H., Li X., Teng Y., Liang Y., Peng B., Fang F., et al. Comparison of adjuvant efficacy of chitosan and aluminum hydroxide for intraperitoneally administered inactivated influenza H5N1 vaccine. *DNA Cell Biol.* 2010; 29(9): 563-8. doi: 10.1089/dna.2009.0977
50. Makarenkova I.D., Logunov D.Yu., Tikhvatulin A.I., Semenova I.B., Zvyagintseva T.N., Gorbach V.I., et al. Sulfated polysaccharides of brown seaweeds – ligands of toll-like receptors. *Biomeditsinskaya khimiya.* 2012; 58(3): 318-25. doi: 10.18097/pbmc20125803318 (in Russian)
51. Coffman R.L., Sher A., Seder R.A. Vaccine adjuvants: putting innate immunity to work. *Immunity.* 2010; 33(4): 492-503. doi: 10.1016/j.immuni.2010.10.002
52. Reed S.G., Orr M.T., Fox C.B. Key roles of adjuvants in modern vaccines. *Nat. Med.* 2013; 19: 1597-608. doi: 10.1038/nm.3409
53. Lin C.C., Pan I.H., Li Y.R., Pan Y.G., Lin M.K., Lu Y.H., et al. The adjuvant effects of high-molecule-weight polysaccharides purified from *Androdia cinnamomea* on dendritic cell function and DNA vaccines. *PLoS One.* 2015; 10(2): e0116191. doi: 10.1371/journal.pone.0116191
54. Zhang W., Oda T., Yu Q., Jin J.O. Fucoidan from *Macrocystis pyrifera* has powerful immune-modulatory effects compared to three other fucoidans. *Mar. Drugs.* 2015; 13(3): 1084-104. doi: 10.3390/md13031084
55. Jin J.O., Zhang W., Du J.Y., Wong K.W., Oda T., Yu Q. Fucoidan can function as an adjuvant *in vivo* to enhance dendritic cell maturation and function and promote antigen-specific T cell immune responses. *PLoS One.* 2014; 9(6): e99396. doi: 10.1371/journal.pone.0099396
56. Hayashi K., Lee J.B., Nakano T., Hayashi T. Anti-influenza A virus characteristics of a fucoidan from sporophyll of *Undaria pinnatifida* in mice with normal and compromised immunity. *Microbes Infect.* 2013; 15(4): 302-9. doi: 10.1016/j.micinf.2012.12.004
57. Synytsya A., Bleha R., Synytsya A., Pohl R., Hayashi K., Yoshinaga K., et al. Mekabu fucoidan: structural complexity and defensive effects against avian influenza A viruses. *Carbohydr. Polym.* 2014; 111: 633-44. doi: 10.1016/j.carbpol.2014.05.032
58. Song L., Chen X., Liu X., Zhang F., Hu L., Yue Y., et al. Characterization and comparison of the structural features, immune-modulatory and anti-avian influenza virus activities conferred by three algal sulfated polysaccharides. *Mar. Drugs.* 2016; 14(1): 4. doi: 10.3390/md14010004
59. Kuznetsova T.A., Stepanova L.A., Ermakova S.P. Increasing the immunogenicity of the inactivated influenza virus A/California/7/09 (H1N1) using as adjuvant fucoidan from brown alga *Fucus evanescens*. *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka.* 2017; (3): 57-9. (in Russian)
60. Negishi H., Mori M., Mori H., Yamori Y. Supplementation of elderly Japanese men and women with fucoidan from seaweed increases immune responses to seasonal influenza vaccination. *J. Nutr.* 2013; 143(11): 1794-8. doi: 10.3945/jn.113.179036
61. Chen L.M., Liu P.Y., Chen Y.A., Tseng H.Y., Shen P.C., Hwang P.A., et al. Oligo-Fucoidan prevents IL-6 and CCL2 production and cooperates with p53 to suppress ATM signaling and tumor progression. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 11864. doi: 10.1038/s41598-017-12111-1
62. Kuznetsova T.A., Ivanushko L.A., Persiyanova E.V., Shutikova A.L., Ermakova S.P., Khotimchenko M.Yu., et al. Evaluation of adjuvant effects of fucoidan from brown seaweed *Fucus evanescens* and its structural analogues for the strengthening vaccines effectiveness. *Biomeditsinskaya khimiya.* 2017; 63(6): 553-8. doi: 10.18097/PBMC20176306553 (in Russian)
63. Oyewumi M.O., Kumar A., Cui Z. Nano-microparticles as immune adjuvants: correlating particle sizes and the resultant immune responses. *Expert Rev. Vaccines.* 2010; 9(9): 1095-107. doi: 10.1586/erv.10.89

Поступила 16.05.18

Принята в печать 31.10.18