

УДК 632.938:615.371

DOI: 10.14427/jipai.2025.3.40

## Экспериментальный подход к подбору иммуномодулирующих препаратов для повышения эффективности вакцинации против чумы

А.Ю. Гончарова, С.А. Бугоркова

ФКУН Российский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора, Саратов

### Experimental approach to immunomodulatory drug selection to improve plague vaccination efficacy

A.Y. Goncharova, S.A. Bugorkova

Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe" of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Saratov, Russia

#### Аннотация

**Введение.** Унификация подхода к подбору иммуномодулирующих лекарственных препаратов (ИЛП) для повышения эффективности существующих и разрабатываемых вакцин против инфекционных заболеваний, в частности вакцины чумной живой (ВЧЖ), снижает трудозатраты и риски при выполнении моделирования инфекционного процесса.

**Цель** – разработка и апробация экспериментально-методического подхода к отбору коммерческих ИЛП с целью потенцирования действия ВЧЖ.

**Материалы и методы.** В схемах вакцинации против чумы использовали вакцинный штамм *Yersinia pestis* EV НИИЭГ и ИЛП – азоксимера бромид (ПО), рекомбинантный человеческий интерферон гамма (РЧИ) и низкомолекулярный олигопептид гепон (ГП). В экспериментах на мышах линии BALB/c определяли предикторы специфического иммунного ответа против чумы (цитокины ИФН- $\gamma$  и ИЛ-4 и титр антител к капсульному антигену F1) и проводили оценку протективной эффективности тестируемых схем вакцинации, используя для заражения высоковирулентный штамм *Y. pestis* 231(708).

**Результаты.** По результатам оценки эффективности сочетанного применения ИЛП с ВЧЖ установлено, что ПО и РЧИ, но не ГП, способствуют активации гуморального и клеточного ответа, а также повышают протективную эффективность вакцинного штамма EV, способствуя уменьшению  $ED_{50}$ , увеличению выживаемости и средней продолжительности жизни животных в зависимости от используемых схем иммунизации, подобранных с учётом потенцирующего механизма действия ИЛП. Таким образом, экспериментально обоснована эффективность предложенного методического подхода к отбору ИЛП для включения в схемы специфической профилактики чумы.

#### Ключевые слова

*Yersinia pestis*, вакцинный штамм чумы, иммуномодуляторы, иммуногенность, протективность.

#### Summary

**Introduction.** The unification of the approach to immunomodulatory drug (ID) selection to increase the efficacy of existing and developing vaccines for infectious diseases, in particular the live plague vaccine (LPV), reduces labor costs and risks when conducting studies using biomodels of the infectious process.

**The aim** is to develop and test an experimental and methodological approach to the selection of commercial ID in order to potentiate the action of LPV.

**Materials and methods.** Vaccine strain *Yersinia pestis* EV line NIIEG, ID – azoximer bromide (PO), recombinant human interferon gamma (RHI), and the low molecular weight oligopeptide gepon (GP) were used in plague vaccination schemes. Predictors of the specific immune response of the plague microbe were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. The protective effectiveness of the tested vaccination regimens was evaluated against the virulent *Y. pestis* 231(708) test strain in experiments on BALB/c mice.

**Results.** According to the results of the evaluation of the effectiveness of the combined use of LPV with ID, it was found that PO and RHI, but not GP, contribute to the activation of humoral and cellular responses, as well as increase the protective effectiveness of the EV vaccine strain, contributing to a decrease in  $ED_{50}$ , an increase in survival and average life expectancy of animals, depending on the immunization regimens used, selected based on the potentiating mechanism of ID action. Thus, the effectiveness of the proposed methodological approach to the selection of ID for inclusion in the schemes of specific plague prevention has been experimentally substantiated.

#### Keywords

*Yersinia pestis*, vaccine strain of pestis, immunomodulators, immunogenicity, protectiveness.

## Введение

С учётом сложившейся эпидемиологической ситуации по чуме в мире, в 2017 г. и в 2021 г. консультативная группа экспертов Всемирной организации здравоохранения пересмотрела позицию относительно специфической профилактики этой болезни и указала на острую необходимость разработки и применения вакцин для профилактики инфекции на территориях, где не гарантирована своевременная диагностика и лечение опасного инфекционного заболевания [1,2]. В настоящий момент разрабатывается и проходит испытание 21 кандидат противочумной вакцины [3]. Но пока лицензированным на национальном уровне препаратом, применяемым на территории России, стран бывшего СССР, в Китае и Монголии остается вакцина чумная живая (ВЧЖ) первого поколения на основе аттенуированного штамма *Yersinia pestis* EV НИИЭГ. Однократная иммунизация ВЧЖ обеспечивает формирование противочумного иммунитета, сохраняющегося на протяжении 10-12 месяцев, а также защиту от развития бубонной, а в некоторых случаях и лёгочной, формы болезни [4]. Отсутствие действенной альтернативы живой вакцине и непродолжительная защита от чумы при применении ВЧЖ, влекущая за собой необходимость ежегодной ревакцинации контингента риска, обуславливает непрерывный поиск возможностей для повышения эффективности специфической профилактики чумы. Так, включение в схему применения ВЧЖ иммуномодулирующих лекарственных препаратов (ИЛП) позволяет изменять скорость формирования и эффективность иммунного ответа [5,6].

ИЛП – разнородные биологически активные вещества, влияющие на иммунную систему либо участвующие в её функционировании, не оказывающие прямого воздействия на патоген, но способствующие изменению иммунной реактивности организма [7,8]. Современные ИЛП широко используются для форсификации иммунного ответа и успешно применяются с рядом вакцин [5,9,10]. Выбор иммуномодулятора осуществляется в зависимости от конкретных целей и задач вакцинации, особенностей вакцины (живые, инактивированные, химические) и базируется на детальном анализе механизма действия ИЛП. Изучается возможность использования ИЛП различных классов в схемах специфической и экстренной профилактики особо опасных инфекционных болезней [11–13]. Адекватно подобранный ИЛП позволяет влиять на эффективность вакцинирующего препарата, оптимизировать схему его

применения, тем самым повышая качество вакцинации как профилактического мероприятия, поэтому вопросы, связанные с выбором иммуномодулирующего препарата, способом его применения, остаются крайне важными и не теряют своей актуальности уже более 75 лет с момента, когда впервые в 1950 г. в качестве микробного иммуностимулятора стали применять вакцину БЦЖ [8]. Однако унифицированного подхода к подбору ИЛП на доклиническом этапе исследования возможностей потенцирования действия вакцин на данный момент не существует, выбор ИЛП зачастую осуществляется эмпирическим путём, что влечет за собой необходимость выполнения большого пула трудоёмких и затратных исследований с использованием биомоделей.

**Целью** исследования является разработка и апробация экспериментально-методического подхода к отбору коммерческих ИЛП с целью потенцирования действия ВЧЖ.

## Материалы и методы

Эксперименты проводили с использованием вакцинного штамма *Y. pestis* EV НИИЭГ и тест-заражающего вирулентного штамма *Y. pestis* 231(708) основного подвида. Штаммы выращивали на агаре Хоттингера рН 7,2±0,1 в течение 2-х суток при 28°C. В качестве тестируемых ИЛП применяли азоксимера бромид (ПО) в дозе 4 мкг/мышь, рекомбинантный человеческий интерферон гамма (РЧИ) в дозе 150 МЕ/мышь и низкомолекулярный олигопептид гепон (ГП) в дозе 30 мкг/мышь. Все препараты имеют государственную регистрацию Минздрава России, лицензированы для использования у людей на территории Российской Федерации. Дозы препаратов были рассчитаны исходя из средних дозировок, рекомендуемых к применению у людей.

Эксперименты проводили на белых мышамсамцах линии BALB/c массой 20-22 г в возрасте 6-8 недель. Все манипуляции с животными осуществляли в соответствии с Рекомендацией Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14.11.2023 № 33 «Руководство по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований», Руководством по содержанию и уходу за лабораторными животными «Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами» (ГОСТ 33216-2014) и Национальным стандартом Российской Федерации «Принципы надлежащей лабораторной практики» (ГОСТ Р 54434-2009). Проведение экспериментов было одобрено биоэтической

комиссией ФКУН Российский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора.

Для определения предикторов стимуляции противочумного иммунитета мышей (40 особей) иммунизировали штаммом *Y. pestis* EV НИИЭГ (группа сравнения) в дозе  $5 \times 10^3$  КОЕ, защищающей от заражения 50% лабораторных животных. Опытные группы (по 40 особей в каждой группе) представляли животные, иммунизированные вакцинным штаммом EV в дозе  $5 \times 10^3$  КОЕ с одновременным введением тестируемого ИЛП. Животным из группы контроля (20 особей) вводили 0,9% солевой буфер в эквивалентном объёме. Забор крови у лабораторных животных осуществляли однократно на 21 сутки иммуногенеза путём декапитации.

Оценку разных схем иммунизации по показателю протективности проводили в соответствии с МУ 3.3.1.1113-02 «Основные требования к вакцинным штаммам чумного микроба». Мышей линии BALB/c (160 особей) иммунизировали *Y. pestis* EV НИИЭГ (группа сравнения) в 4-х последовательно увеличивающихся дозах:  $4 \times 10$ ,  $2 \times 10^2$ ,  $1 \times 10^3$  и  $5 \times 10^3$  КОЕ. Из них 120 мышам одновременно с иммунизацией вводили тестируемые ИЛП (опытные группы, по 40 мышей в каждой). Заражение осуществляли через 21 сутки после иммунизации подкожно во внутреннюю поверхность бедра в дозе тест-заражающего штамма, соответствующей 400 ЛД<sub>50</sub>. За инфицированными животными наблюдали в течение 20 суток. Погибших животных регистрировали и вскрывали общепринятым методом. Величину ЕД<sub>50</sub> рассчитывали по формуле G. Kärber в модификации И.П. Ашмарина и А.А. Воробьева [14].

Уровень продукции цитокинов определяли методом твёрдофазного иммуноферментного анализа (ТИФА) с применением коммерческих тест-систем (BioScience, Австрия) [15]. Определяли среднее значение по группе в пг/мл (M) и его среднее квадратическое отклонение (m).

Выявление специфических антител к капсульному антигену чумного микроба F1 проводили методом ТИФА с использованием «сэндвич»-варианта иммуноферментного анализа в соответствии со стандартным протоколом Sandwich ELISA GeneTex. Для сенсibilизации твёрдого носителя использовали препарат очищенной фракции 1 (F1) в концентрации 10 мкг/мл. Специфические антитела, связавшиеся с антигеном на твёрдой фазе, выявляли с помощью антиглобулинового антивидового конъюгата – антител диагностических против IgG (H+L) белой мыши, меченных пероксидазой («Медгамал»,

Россия). Хромогенным субстратом выступал АБТС-2,2'-азино-бис-(3-этилбензтиозолин-6-сульфоукислоты) диаммониевая соль (Пушинские лаборатории, Россия). Наличие антител в сыворотке определяли в трёх повторах и выражали в виде обратного среднегеометрического титра (M) и его среднего квадратического отклонения (m). Полученные экспериментальные данные подвергали статистической обработке, достоверность уровня различия сравниваемых показателей у опытных и контрольных групп определяли по U-критерию Манна-Уитни и считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В качестве критерия эффективности применения ИЛП при вакцинации исследователи предлагают изучение антителопродукции к значимым антигенам и оценку показателей выживаемости лабораторных животных в остром эксперименте [6,16]. Однако наличие повышенной стимуляции гуморального иммунитета при чуме ещё не является маркером защиты от заболевания и летального исхода [17,18]. С одной стороны, большое разнообразие коммерческих ИЛП, а с другой – ограничения по проведению экспериментальной оценки их применения с ВЧЖ по показателю протективности, сопряжённой с использованием вирулентных культур чумного микроба – патогенного биологического агента (ПБА) I группы, усложняют работу по поиску оптимальных схем потенцирования вакцинного процесса. Кроме того, отсутствует и прямая возможность оценки эффективности применения ИЛП в схеме вакцинации людей против чумы в силу отсутствия случаев массового заражения чумой. Всё это обуславливает необходимость масштабных исследований с использованием животных.

Нами на основании проведённых ранее исследований [19,20] был разработан экспериментальный методический подход к отбору ИЛП для повышения результативности противочумной вакцинации, базирующийся на применении комплекса иммунологических и биологических методов.

Предложено после информационного поиска кандидатов среди коммерческих ИЛП, основанного на анализе данных о механизме их действия, безопасности и низкой аллергенности, доступности для массового применения (регистрация и производство в Российской Федерации), высокой совместимости с вакцинными препаратами, а также антибиотико- и химиопрепаратами, про-

водить оценку влияния отобранных ИЛП на предикторы эффективности специфического иммунного ответа против чумы [17,21] – цитокины (ИФН- $\gamma$  и ИЛ-4) и титр специфических антител к капсульному антигену чумного микроба F1. В результате отбирали препараты, способствующие достоверному изменению показателей в опытных группах по сравнению с аналогичными показателями у мышей из группы сравнения. ИЛП, при применении которых совместно с вакцинным штаммом не регистрировали изменений в показателях клеточного и гуморального иммунитета или происходило снижение таких показателей, как уровень цитокинов ИФН- $\gamma$ , ИЛ-4 и антителопродукции, в дальнейших исследованиях не использовались.

На следующем этапе оценивали протективность по показателям выживаемости, средней продолжительности жизни (СПЖ) и  $ED_{50}$  сочетанного применения ВЧЖ и ИЛП, и при необходимости, осуществляли коррекцию схемы применения вакцины и ИЛП. Для этого всех иммунизированных животных опытных групп и группы сравнения, а также интактных мышей, на 21-е сутки заражали вирулентным штаммом чумы. Чтобы ИЛП отвечало заданным требованиям (повышению эффективности вакцинации), выживаемость и СПЖ у животных опытных групп должны быть достоверно выше, а величина  $ED_{50}$  должна быть в 2 и более раза ниже, чем у мышей из группы сравнения.

Данный экспериментально-методический подход был апробирован при определении влияния ИЛП, относящихся к разным группам (высокомолекулярные химически чистые иммуномодуляторы – ПО, низкомолекулярные синтетические олигопептиды – ГП, иммуномодуляторы цитокиновой природы – РЧИ) на иммунногенные и протективные свойства вакцинного штамма *Y. pestis* EV НИИЭГ, применяемого для

изготовления ВЧЖ. Результаты оценки эффективности сочетанного применения ВЧЖ и ИЛП по показателям активации предикторов противочумного иммунитета представлены в таблице 1.

На первом этапе при анализе показателей продукции медиаторов клеточного и гуморального иммунного ответа при применении схемы (EV+ПО) достоверно повышалась продукция маркерных для чумной инфекции цитокинов и специфических антител к F1. Для схемы (EV+РЧИ) характерным были умеренная активация клеточного и гуморального звеньев иммунной системы и незначительное повышение продукции специфических антител к F1 по отношению к группе сравнения. Схема (EV+ГП) не оказывала значимого влияния на предикторы эффективности специфического иммунного ответа против чумы, поэтому для дальнейшей оценки показателей протективности были отобраны только ПО и РЧИ.

На втором этапе, оценивая влияние ИЛП на протективные свойства вакцинного штамма, установлено, что доза *Y. pestis* EV НИИЭГ, необходимая для защиты половины привитых животных ( $ED_{50}$ ) для схемы (EV+ПО) была в 3 раза ( $p<0,05$ ) ниже, чем в группе сравнения (EV) (рис. 1). У животных, иммунизированных по схеме (EV+РЧИ),  $ED_{50}$  увеличивалась в 13 раз ( $p<0,01$ ) по сравнению с мышами, иммунизированными только EV, что свидетельствует о существенном падении защитного потенциала штамма *Y. pestis* EV НИИЭГ. При этом выживаемость в тестируемой схеме (EV+ПО) повысилась в среднем на 21%, а СПЖ на 109 часов, а вот применение схемы (EV+РЧИ) способствовало снижению выживаемости на 41%, а СПЖ павших животных осталась на уровне группы сравнения.

На данном этапе в отношении ИЛП, продемонстрировавших на первом этапе активацию предикторов специфического противочумного

**Таблица 1. Спонтанная и индуцированная продукция медиаторов клеточного (ИФН- $\gamma$ , ИЛ-4) и гуморального (титр специфических антител к F1) ответа у мышей линии BALB/c на 21-е сутки после иммунизации**

Схема иммунизации	ИФН- $\gamma$ , пг/мл (M $\pm$ m)		ИЛ-4, пг/мл (M $\pm$ m)		СГТ M $\pm$ m
	Sp	Ind	Sp	Ind	
<i>Y. pestis</i> EV НИИЭГ (EV)	54,6 $\pm$ 3,7*	63,2 $\pm$ 5,8*	1,8 $\pm$ 0,4*	2,7 $\pm$ 1,9*	512 $\pm$ 0,1*
EV + РЧИ	60,2 $\pm$ 6,2*	96,7 $\pm$ 10,5**	1,4 $\pm$ 0,4*	3,6 $\pm$ 0,9*	640 $\pm$ 60,1*
EV + ПО	64,1 $\pm$ 2**	111,7 $\pm$ 16,7**	5,9 $\pm$ 0,9**	7,4 $\pm$ 0,7**	1536 $\pm$ 370**
EV + ГП	47,9 $\pm$ 5,4*	62,5 $\pm$ 6,6*	1,7 $\pm$ 0,3*	2,4 $\pm$ 0,7*	542 $\pm$ 40,4*
Физиологический раствор	28,2 $\pm$ 1,3	42,6 $\pm$ 3,5	0,4 $\pm$ 0,3	1,5 $\pm$ 0,2	<40

Примечание: Sp – спонтанная продукция; Ind – индуцированная продукция; СГТ – обратные значения среднегеометрического титра специфических антител; M – средняя арифметическая; m – стандартное отклонение; достоверность различий между группами мышей: \*  $p<0,05$  – между опытной и контрольной группой; \*\*  $p<0,05$  – между опытной и группой сравнения.

иммунного ответа, но не влияющих на показатели протективности, целесообразен пересмотр схемы их применения с учётом детального анализа механизма действия препарата и особенностей вакцины. Так, результат, полученный при применении схемы (EV+РЧИ), вероятно, обусловлен особенностями механизма действия ИЛП из группы интерферонов и индукторов интерферонов [8,22], а именно прямым воздействием вводимого рекомбинантного интерферона-гамма на вакцинный штамм, что, с одной стороны способствовало повышению продукции данного тестируемого маркерного цитокина, а с другой, явилось препятствием для адекватного размножения и приживления клеток живой вакцины в период нестерильной фазы иммунитета. Это привело к снижению положительного эффекта влияния ИЛП на противочумный иммуногенез в целом, но согласовывалось с ранее отмеченным нами повышением продукции цитокинов ИФН- $\gamma$ , ИЛ-10, в крови лабораторных животных на 3-и и 7-е сутки после иммунизации при сочетанном применении ВЧЖ с РЧИ [19]. Это послужило основанием для пересмотра схемы применения РЧИ при вакцинации против чумы.

В качестве иллюстрации вышесказанного были проведены исследования по применению других схем применения ВЧЖ с введением ПО и РЧИ на более позднем этапе иммуногенеза. Например, на 14-ый и 21-ый день после вакцинации *Y. pestis* EV НИИЭГ белым мышам вводили ПО и РЧИ однократно за 1 час до заражения вирулентным тест-штабмом чумы *Y. pestis* 231. Установлено, что введение ИЛП непосредственно перед заражением на фоне становления иммунологической перестройки (14-е сутки иммуногенеза) снижало  $ED_{50}$  в 1,5 раза (EV+ПО) и в 2 раза (EV+РЧИ) по сравнению с группой животных, иммунизированных только *Y. pestis* EV НИИЭГ без ИЛП (рис. 2). Выживаемость в экспериментальных группах мышей, которым перед заражением вводили ПО и РЧИ, увеличилась в 2 и 2,3 раза соответственно, а СПЖ павших животных во всех группах была на сопоставимом уровне.

Введение ИЛП мышам на этапе уже сформированной специфической защиты против чумы снижало  $ED_{50}$  в 2,9 раза (EV+ПО) и 3,5 раза (EV+РЧИ) по сравнению с группой сравнения (EV) (рис. 3). Выживаемость и СПЖ в группе мышей, которым применяли схему с введением ПО за час до заражения, увеличились в среднем на 17% и 36 часов, соответственно. В группе мышей, которым за час до заражения вводили РЧИ, эти показатели также повысились на 22% и 24 часа, соответствен-

но. Полученные данные позволяют говорить о перспективности включения ПО и РЧИ в схемы специфической профилактики чумы.

### Заключение

Экспериментально обоснована возможность использования предлагаемого методического подхода для отбора веществ, обладающих свойствами иммуномодуляторов с целью потенцирования действия ВЧЖ, позволяющего оптимизировать и унифицировать процесс подбора ИЛП. В основу отбора положено определение значимых иммуногенных и протективных параметров, характеризующих эффективный иммуногенез на вакцинный препарат, что делает возможной быструю оценку результата включения коммерческого ИЛП в схему вакцинации. Поэтапный подход к отбору ИЛП способствует сокращению трудозатрат и снижает риски при выполнении экспериментальных исследований с использованием биомоделей в условиях моделирования чумы.

Предлагаемый экспериментальный методический подход успешно апробирован на примере оценки эффективности сочетанного применения вакцинного штамма *Y. pestis* EV НИИЭГ и ИЛП с различными механизмами действия. Показано, что регистрируемое усиление ИЛП клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа, оцениваемое по изменению спонтанной и индуцированной продукции ключевых маркеров противочумного иммунитета прогностически значимо для отбора ИЛП с целью дальнейших исследований по моделированию инфекционного процесса в иммунном организме.

Обоснована важность детального анализа механизма действия ИЛП на иммунную систему макроорганизма для формирования конкретной схемы его применения при вакцинации, особенно если речь идет о живых вакцинах. Так, обладающие прямым стимулирующим действием на макрофагальную систему ИЛП, в частности, специфические белковые молекулы (цитокины), блокирующие внутриклеточные процессы, как, например, РЧИ, могут препятствовать адекватной иммунологической перестройке при одновременном (сочетанном) применении с живой вакциной, но значимо повышают защитные характеристики вакцинирующего препарата в случае их применения на фоне уже сформированного иммунного ответа непосредственно перед заражением.

Предложенный методический подход является действенным не только для отбора ИЛП с целью повышения эффективности вакцинации, но позволяет формировать оптимальную схему для

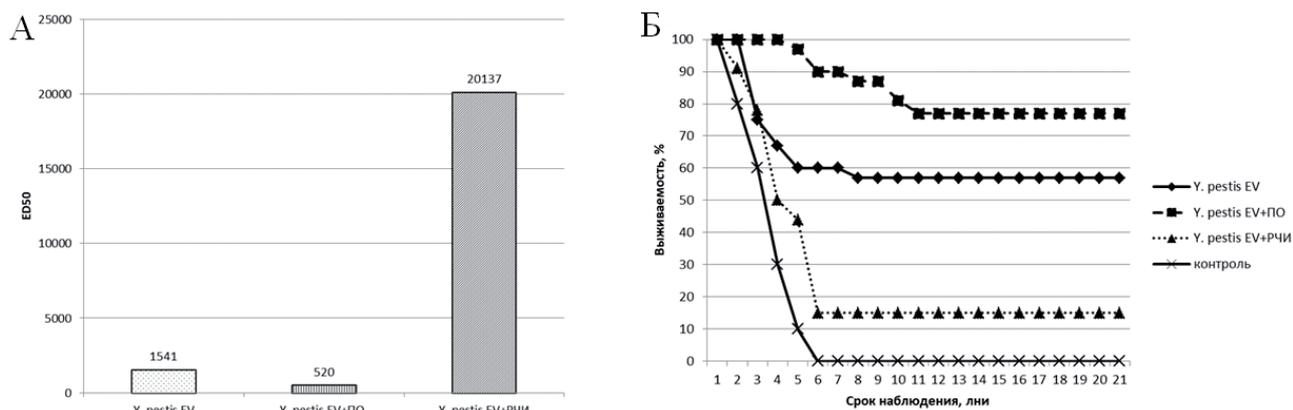


Рис. 1. Значения ED<sub>50</sub> (КОЕ) *Y. pestis* EV НИИЭГ (А) и показателя выживаемости (%) (Б) у мышей опытных и контрольных групп при заражении *Y. pestis* 231(708) на 21 сутки после сочетанной иммунизации

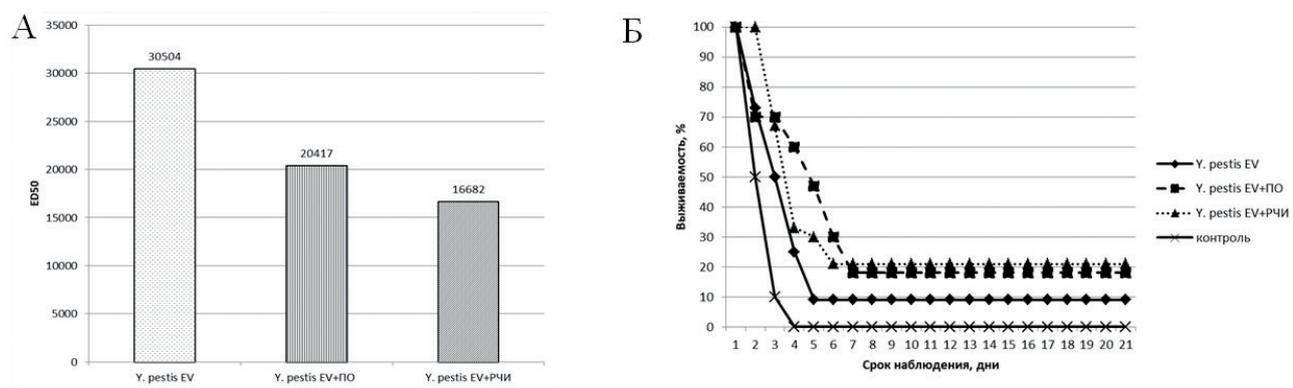


Рис. 2. Значения ED<sub>50</sub> (КОЕ) *Y. pestis* EV НИИЭГ (А) и показателя выживаемости (%) (Б) у мышей опытных и контрольной групп при заражении *Y. pestis* 231(708) на 14 сутки после иммунизации вакцинным штаммом при применении ИЛП непосредственно перед заражением

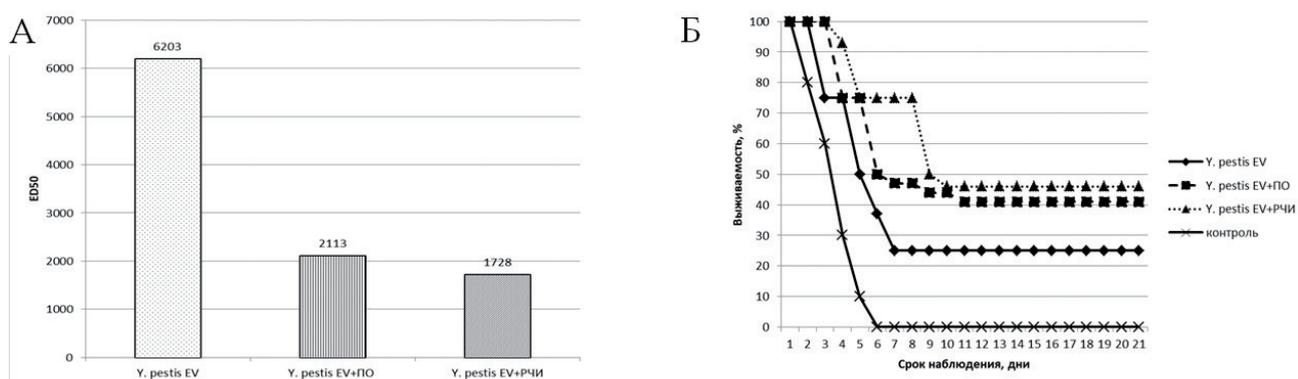


Рис. 3. Значения ED<sub>50</sub> (КОЕ) *Y. pestis* EV НИИЭГ (А) и показателя выживаемости (%) (Б) у мышей опытных и контрольной групп при заражении *Y. pestis* 231(708) на 21 сутки после иммунизации вакцинным штаммом при применении ИЛП непосредственно перед заражением

включения ИЛП, оценивать их влияние на интенсивность и длительность иммунного ответа.

Таким образом, экспериментально обоснована эффективность предложенного методического подхода к отбору ИЛП с целью включения

в схемы специфической профилактики чумы и показана перспектива его использования для формирования стратегии направленной иммуномодуляции средств специфической профилактики чумы и других инфекционных болезней.

## Литература

1. WHO. Target Product Profiles Plague vaccines. 2023. [электронный ресурс]. Режим доступа: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/documents/r-d-blueprint-meetings/global-consultation-on-plague-vaccines/3\\_ximena-riveros\\_plague-tp.pdf?sfvrsn=edbe8135\\_3](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/documents/r-d-blueprint-meetings/global-consultation-on-plague-vaccines/3_ximena-riveros_plague-tp.pdf?sfvrsn=edbe8135_3). Дата доступа: 03.04.2025 г.
2. WHO. Target Product Profile for Plague Vaccines. 2018. [электронный ресурс]. Режим доступа: [http://www.who.int/blueprint/what/norms-standards/Plague\\_vaccines\\_workshop-23-april-2018/en/](http://www.who.int/blueprint/what/norms-standards/Plague_vaccines_workshop-23-april-2018/en/). Дата доступа: 03.04.2025 г.
3. Williamson E.D., Kilgore P.B., Hendrix E.K., et al. Progress on the research and development of plague vaccines with a call to action. *NPJ Vaccines*. 2024;9:162. doi: 10.1038/s41541-024-00958-1.
4. Фирстова В.В., Караулов А.В., Дятлов И.А. Современные направления разработок противочумных вакцин. *Иммунология*. 2017;38(1):100-107. doi:10.18821/0206-4952-2017-38-2-100-107.
5. Филиппенко А.В., Труфанова А.А., Иванова И.А., и др. Основные группы адъювантов и перспективы их использования для специфической профилактики особо опасных и других инфекционных болезней. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2023;100(3):237-246. doi:10.36233/0372-9311-33.
6. Каральник Б.В., Пономарева Т.С., Дерябин П.Н., и др. Влияние иммуномодуляции на иммуногенную и протективную активность живой чумной вакцины. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2014;91(6):108-112.
7. Ciabattini A., Pettini E., Fiorino F., et al. Modulation of Primary Immune Response by Different Vaccine Adjuvants. *Front. Immunol*. 2016;7:427. doi: 10.3389/fimmu.2016.00427.
8. Хаитов Р.М., Атауллаханов Р.И., Шульженко А.Е. Иммунотерапия: руководство для врачей. 2-е изд. Москва: ГЭОТАРМедиа, 2018, 786 с.
9. Караулов А.В., Евсегнеева И.В. Современные подходы к вакцинопрофилактике гриппа. *Вакцинация*. 2011;1(1):43-52.
10. Баринский И.Ф., Алимбарова Л.М., Лазаренко А.А., и др. Вакцины как средство специфической иммунокоррекции при герпетических инфекциях. *Вопр. вирусол.* 2014;59(1):5-11.
11. Филиппенко А.В., Иванова И.А., Омельченко Н.Д., и др. Влияние иммуномодуляторов на формирование поствакцинального противохолерного иммунитета. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022;99(1):81-92. doi:10.36233/0372-9311-188.
12. Pammit M. A. Intranasal interleukin-12 treatment promotes antimicrobial clearance and survival in pulmonary *Francisella tularensis* subsp. novicida infection. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2004;48(12):4513-4519. doi: 10.1128/AAC.48.12.4513-4519.2004.
13. Hickey A., Lin J., Kummer L., et al. Intranasal prophylaxis with CpG oligodeoxy-nucleotide can protect against *Yersinia pestis* infection. *Infect. Immun*. 2013;81(6):2123-2132. doi:10.1128/IAI.00316-13.
14. Ашмарин И.П., Воробьев А.А. Статистические методы в микробиологических исследованиях. Л.: Медгиз, 1962.
15. Гончарова А.Ю., Бугоркова С.А., Кудрявцева О.М., и др. Экспериментальная оценка эффективности применения вакцинного штамма *Yersinia pestis* EV НИИЭГ в сочетании с иммуномодуляторами. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020;2:71-77. doi:10.21055/0370-1069-2020-2-71-77.
16. Богачева Н.В., Охапкина В.Ю., Пяткова Н.В., и др. Экспериментальное изучение влияния иммуномодуляторов на эффективность применения вакцины бруцеллезной живой сухой. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2016;15(2):84-92. doi:10.31631/2073-3046-2016-15-2-84-92.
17. Williamson E.D., Flick-Smith H.C., Waters E., et al. Immunogenicity of the rF1+rV vaccine for plague with identification of potential immune correlates. *Microb. Pathog*. 2007;42(1):11-21. doi: 10.1016/j.micpath.2006.09.003.
18. Kummer L.W., Szaba F.M., Parent M.A., et al. Antibodies and cytokines independently protect against pneumonic plague. *Vaccine*. 2008;26(52):6901-6907. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.09.063.
19. Гончарова А.Ю., Бугоркова С.А., Щуковская Т.Н. Повышение иммуногенной и протективной активности вакцинного штамма *Yersinia pestis* EV НИИЭГ с использованием синтетических иммуномодуляторов. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2023;100(1):84-94. doi:10.36233/0372-9311-335.
20. Ключева С.Н., Бугоркова С.А., Каштанова Т.Н. Выявление коррелятов протекции от *Yersinia pestis* на мышинной модели и оценка возможности применения их в качестве маркеров эффективности вакцинации у людей. *Инфекция и иммунитет*. 2022;12(2):253-262. doi:10.15789/2220-7619-ICO-1734.
21. Пономарева Т.С., Дерябин П.Н., Каральник Б.В., и др. Влияние полиоксидония на иммуногенную и протективную активность живой чумной вакцины. *Иммунология*. 2014;35(5):286-90.
22. Schroder K., Hertzog P.J., Ravasi T., et al. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions. *J Leukoc Biol*. 2004;75(2):163-189.

## Сведения об авторах

Гончарова Анастасия Юрьевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела иммунологии ФКУН Российский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора. 410005, Россия, г. Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: [rusrapi@microbe.ru](mailto:rusrapi@microbe.ru). ORCID iD: 0000-0002-9994-7936.

Бугоркова Светлана Александровна – доктор медицинских наук, заведующий отделом иммунологии ФКУН Российский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора. 410005, Россия, г. Саратов, ул. Университетская, 46. ORCID iD: 0000-0001-7548-4845.

Поступила 09.06.2025.