

Эффективность применения фукоидана из бурой водоросли Охотского моря *Fucus evanescens* при вакцинации против сезонного гриппа у пожилых людей

*Т. С. ЗАПОРОЖЕЦ¹, С. П. КРЫЖАНОВСКИЙ², Е. В. ПЕРСИЯНОВА²,
Т. А. КУЗНЕЦОВА¹, А. Л. ШУТИКОВА¹, Н. М. ШЕВЧЕНКО³, Н. Н. БЕСЕДНОВА¹

¹ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова, Владивосток

² Медицинское объединение ДВО РАН, Владивосток

³ Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток

Efficacy of Fucoidan from Brown Algae of the Okhotsk Sea *Fucus evanescens* in Vaccination Against Seasonal Influenza in the Elderly People

*T. S. ZAPOROZHETS¹, S. P. KRYZHANOVSKY², E. V. PERSIANOVA², T. A. KUZNETSOVA¹,
A. L. SHUTIKOVA¹, N. M. SHEVCHENKO³, N. N. BESEDNOVA¹

¹ G. P. Somov Institute of Epidemiology and Microbiology, Vladivostok

² Medical association of the Far Eastern branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok

³ G. B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Vladivostok

Изучена эффективность применения фукоидана из бурой водоросли Охотского моря *Fucus evanescens* при вакцинации против сезонного гриппа у лиц, требующих приоритетной защиты из-за высокого риска заболевания и развития постинфекционных осложнений (пожилые люди). 40 участников в возрасте от 57 до 82 лет принимали фукоидан, начиная со дня вакцинации (вакцина «Совигрипп») в дозе 100 мг 2 раза в день в течение 30 дней. Через 5 нед. после вакцинации иммунный ответ к штаммам А/Н1N1 и А/Н3N2 у пожилых людей контрольной группы не достигал критериев Европейского комитета по патентованным лекарственным препаратам, концентрация антител в сыворотке крови не отличалась от базового уровня. В группе участников, принимавших фукоидан, уровень сероконверсии и серопротекции был выше такового в контрольной группе, средний геометрический титр (СГТ) антител ко всем 3 штаммам значительно превышал таковой до вакцинации. СГТ антител к вирусу гриппа В после вакцинации в опытной группе значительно превышал показатели контрольной группы. У стратифицированных по титрам превакцинальных антител (<1:40) участников опытной группы коэффициент и уровень сероконверсии к штаммам А/Н1N1 и А/Н3N2 были выше таковых в контрольной группе и достигали критериев Европейского комитета для А/Н3N2 (2,5). Уровень серопротекции у стратифицированных участников ко всем трём штаммам также был выше в опытной группе, чем в контрольной. Для вируса А/Н1N1 критерии Европейского комитета не были достигнуты в обеих группах. Фукоидан из бурой водоросли Охотского моря *Fucus evanescens* может применяться для повышения эффективности вакцинации против сезонного гриппа у пожилых людей. Для подтверждения полученных выводов необходимо проведение дальнейших исследований на большом клиническом материале с оценкой функциональной активности клеток иммунной системы и системы цитокинов.

Ключевые слова: вакцинация, грипп, адъюванты, фукоидан, сульфатированные полисахариды, бурые водоросли, пожилые люди.

The efficacy of fucoidan from brown algae of the Okhotsk sea *Fucus evanescens* in vaccination against seasonal influenza in people requiring priority protection due to the high risk of disease and the development of post-infective complications (elderly people) was studied. 40 participants aged 57 to 82 years participated in a number of ways, starting from the day of vaccination (vaccine «Sovigripp») in the dose 100 mg 2 times a day for 30 days. Through 5 weeks after vaccination, the immune response to strains А/Н1N1 and а/Н3N2 in the elderly control group did not meet the criteria of the European Committee on patented drugs, the concentration of antibodies in serum did not differ from the baseline. In the group of participants taking fucoidan, the level of seroconversion and seroprotection was higher than that in the control group, the mean geometric titer (SGT) of antibodies to all 3 strains significantly exceeded that before vaccination. SGT of antibodies to influenza b virus after vaccination in the experimental group significantly exceeded the parameters of the control group. In titer-stratified pre-vaccination antibodies (<1:40) in the experimental group, the seroconversion coefficient and level to strains А/Н1N1 and а/Н3N2 were higher than those in the control group and reached the European Committee criteria for А/Н3N2 (2.5). The level of seroprotection in stratified participants to all three strains was also higher in the experimental group than in the control group. For the а/Н1N1 virus, the European Committee criteria were not met in both groups. Fucoidan from brown algae of the Okhotsk sea *Fucus evanescens* can be used to improve the efficacy of vaccination against seasonal influenza in the elderly. To confirm the findings, it is necessary to conduct further studies on a large clinical material with an assessment of the functional activity of cells of the immune system and the cytokine system.

Keywords: vaccination, influenza, adjuvants, fucoidan, sulfated polysaccharides, brown alga, elderly people.

© Коллектив авторов, 2019

*Адрес для корреспонденции: 690087, г. Владивосток, ул. Сельская, 1. НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова

Грипп — острая вирусная инфекция, вызывающая сезонные эпидемии. По оценкам ВОЗ, ежегодно регистрируется от 3 до 5 млн случаев тяжёлого течения инфекции и от 250 000 до 500 000 летальных исходов, большинство из которых приходится на пожилых людей в возрасте 65 лет и старше и людей с ослабленным иммунитетом [1]. Серьёзную опасность для них представляют тяжёлые клинические осложнения — пневмония, бронхиты, вторичные бактериальные инфекции верхних дыхательных путей, осложнения со стороны нервной и сердечно-сосудистой систем. Вакцинация — основное средство предотвращения и борьбы с гриппом, особенно важна для людей из групп риска [2, 3]. В то же время известно, что способность синтезировать антитела у пожилых людей снижена [4, 5]. Клиническая эффективность вакцин против гриппа у пожилых людей составляет 17—53% в зависимости от циркулирующих вирусов (при 70—90% эффективности у молодых) [6]. Большинство пожилых пациентов остаются серонегативными, а среди серопозитивных — не наблюдается динамики специфических антител [3]. Однако вакцинация, менее эффективная с точки зрения предотвращения болезни, ослабляет её тяжесть и уменьшает вероятность развития осложнений и смертельного исхода.

Перспективным решением проблемы, связанной с преодолением низкой эффективности вакцинации у пожилых людей, является использование средств, восстанавливающих адекватное реагирование на введение различных вакцинных препаратов, в том числе соединений, действие которых основывается на стимуляции Толл-подобных рецепторов (TLR) [2, 7—9].

К числу таких соединений относятся сульфатированные полисахариды из морских бурых водорослей — фукоиданы. Ранее нами была установлена способность фукоидана из *Fucus evanescens* выступать в качестве лигандов TLR клеток врождённого иммунитета, специфически связываясь с TLR2 и TLR4 и активируя ядерный фактор транскрипции NF- κ B [10]. Показано также, что фукоидан из *Fucus evanescens* повышает иммуногенность инактивированного вируса гриппа А/Калифорния, активируя клетки врождённого и адаптивного иммунитета и стимулируя продукцию провоспалительных цитокинов, преимущественно синтезируемых T α 1 [11].

Эти свойства определяют возможность использования фукоидана из *Fucus evanescens* для повышения защитной эффективности гриппозных вакцин.

Цель — установить эффективность применения фукоидана из бурой водоросли Охотского моря *Fucus evanescens* в составе БАД «Фуколам-экстра» при вакцинации против сезонного гриппа у лиц, требующих приоритетной защиты из-за

высокого риска заболевания и развития постинфекционных осложнений (пожилые люди).

Материал и методы

Исследование проведено в эпидемический сезон гриппа 2018—2019 гг. в соответствии с основными этическими принципами эпидемиологических исследований и Хельсинкской декларации. Протокол испытания и все соответствующие документы были одобрены Этическим комитетом МО ДВО РАН. Письменное информированное согласие было получено от всех потенциальных участников.

Первоначальный скрининг-визит проводился за 4 нед. до регистрации и рандомизации участников исследования. При сборе анамнеза и клиническом осмотре отбор пациентов проводился в соответствии с критериями включения и исключения. Лица, не удовлетворяющие критериям включения в исследование, получили медицинский отвод. На условиях информированного добровольного согласия в исследование включили 40 участников (2 мужчин и 38 женщины) в возрасте от 58 до 82 лет (средний возраст $64,4 \pm 2,4$). Участники, прошедшие первичный отбор для включения в исследование, были случайным образом распределены в соотношении 1:1. Распределение участников по группам проводилось рандомизацией вручную с помощью метода «запечатанных конвертов». Существенных различий по возрасту, полу между двумя группами не было. Через 4 нед. после рандомизации участников исследования иммунизировали вакциной «Совигрипп» однократно внутримышечно в верхнюю треть наружной поверхности плеча (в дельтовидную мышцу) в объёме 0,5 мл (1 доза). Участники первой группы начали принимать БАД «Фуколам-экстра», начиная со дня вакцинации по 1 капсуле 2 раза в день в течение 30 дней.

Биологически активная добавка «Фуколам-экстра» на основе фукоидана из бурой водоросли *Fucus evanescens* (капсулы по 0,1 г) разрешена к применению (свидетельство Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека о государственной регистрации № RU.77.99.88.003.E.000398.02.16 от 01.02.2016), изготовлена Тихоокеанским институтом биоорганической химии ДВО РАН. Показатели безопасности «Фуколам-экстра» не превышают допустимых уровней, регламентируемых СанПин 2.3.2.1078-01 для препаратов из водорослей.

Вакцина «Совигрипп» включает поверхностные антигены (гемагглютинин и нейраминидазу), рекомендованные ВОЗ для эпидемического сезона 2018—2019 гг. A/Michigan/45/2015(H1N1)pdm09, /Singapore/INFIMH-16-0019/2016(H3N2), B/Colorado/062017 (линия B/Viktoria/2/87), полученные из вируссодержащей аллантоисной жидкости куриных эмбрионов от клинически здоровых кур, и разведённые в фосфатно-солевом буферном растворе, в комплексе с адьювантом СОВИДОН™.

Биологический материал. Для измерения титров специфических антител периферическую кровь у участников собирали натощак из кубитальной вены в начале исследования — до вакцинации (4 нед. до начала приёма в исследование), а затем через 5 нед. после вакцинации. После свёртывания крови пробирки центрифугировали при 500 g в течение 10 мин, сыворотку отбирали, разливали по промаркированным пробиркам и хранили при -20°C до анализа.

Титры антител исследовали с помощью стандартной методики в реакции торможения геагглютинации (РТГА) с использованием Диагностикумов гриппозных для реакции торможения геагглютинации сухих и Сыворотки диагностической гриппозной для реакции торможения геагглютинации сухой производства ООО «ППДП» ФГБУ «НИИ гриппа» МЗ РФ, как описано в МУ 3.3.2 1758-03 [12]. Постановка РТГА включала следующие этапы: подготовку сывороток, определение геагглютинирующего титра в РГА и рабочей дозы вируса, постановку самой реакции. Сыворотки титровали начиная с разведения 1:10.

Таблица 1. Ответ на вакцинацию против гриппа у пожилых людей

Увеличение титра (кратность)	Число участников, %					
	А/Н1N1/		А/Н3N2		В	
	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль
≤1	60	84,6	46,8	53,8	53,4	84,7
2	33,3	15,4	40	46,2	46,6	15,3
4			6,6			
16	6,7		6,6			

Примечание. MRSA — метициллинорезистентный золотистый стафилококк; S — чувствительность; R — резистентность; «—» — чувствительность не изучалась.

Иммунологическую эффективность вакцинации оценивали в соответствии с требованиями Европейского комитета (для лиц старше 60 лет) к противогриппозным вакцинам (СРМР/ВВР/214/96), согласно которым для каждого штамма должен быть достигнут, по крайней мере, один из трёх критериев:

- коэффициент сероконверсии (кратность нарастания среднего геометрического титра антител после вакцинации в сравнении с исходным) — более 2,0.
- уровень сероконверсии (суммарная доля лиц, выраженная в процентах, с повышением титра от серонегативного (<1:40) до серопозитивного или с четырёхкратным приростом титра антител после вакцинации, если до вакцинации титр был 1:40 (более 30%).
- уровень серопротекции (доля лиц, ответивших выработкой антител в титре 1/40 и выше) — более 60%.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программы Statistica 10. Использовали проверку нормальности распределения количественных признаков при малом числе наблюдений (W-критерия Шапиро–Уилка). Для оценки значимости различий при нормальном распределении количественных признаков использовали *t*-критерий Стьюдента (для независимых выборок и для двух связанных между собой вариационных рядов), двусторонние доверительные интервалы; при ненормальном распределении количественных признаков использовали непараметрический критерий W-Вилкоксона (применяемого для сравнения выборок с попарно связанными вариантами) и непараметрический критерий Манна–Уитни (для сравнения двух попарно не связанных между собой вариационных рядов). Выборочные параметры, приводимые далее в таблицах, имеют следующие обозначения: W-критерий Шапиро–Уилк, объём анализируемой выборки (*n*), СГТ — средние геометрические титры антител, ДИ — 95% доверительный интервал, *p* — достигнутый уровень значимости. Все значения *p* являются двусторонними, *p* < 0,05 считалось существенным.

Результаты и обсуждение

Гуморальный иммунный ответ на вакцинацию оценивали путём сравнения титров ингибирования гемагглютинации до и через 5 нед. после иммунизации. Условно защитные титры антител (1:40 и >) к вирусу гриппа А/Н1N1 и А/Н3N2 имели, соответственно, 33 и 65% участников в опытной группе, 20 и 50% — в контрольной группе. Условно защитный титр антител к вирусу гриппа В имели все обследуемые в обеих группах.

Индивидуальные титры антител к вирусу гриппа А/Н1N1 регистрировались в диапазоне от 1:5 до 1:80. С низкими титрами антител (1:5—1:10) в опытной группе было 3/20 (15%) участников, в контрольной группе — 10/20 (50%) участников, со средними значениями титров антител (1:20) — 12/44 (27%) и 8/50 (16%), соответственно. Диапа-

зон индивидуальных титров антител к вирусу гриппа А/Н3N2 определялся от 1:20 до 1:80, к вирусу В — от 1:180 до 1:320. Значимых различий СГТ ко всем трём вирусам до вакцинации в опытной и контрольной группе не выявлено (*p*=1,000).

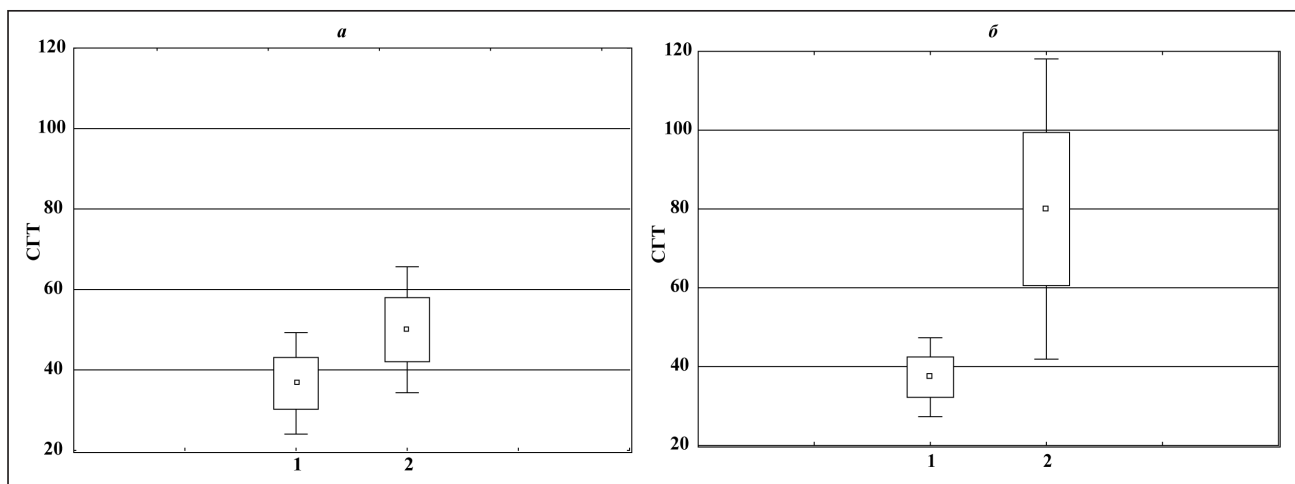
Через 5 нед. после вакцинации большинство вакцинированных лиц не отвечали на вакцинацию или имели минимальный ответ (увеличение титра в два раза). Различия в способности трёх антигенов гемагглютинаина индуцировать выработку антител отражены в табл. 1.

Уровень серопротекции (титры антител >1:40) к вирусу гриппа А/Н1N1 в контрольной группе составлял 25%, в опытной группе — увеличился до 40%, максимальные уровни антител достигли 1:160 в контрольной группе, 1:320 — в опытной группе, уровень сероконверсии составил 8,3 и 13,3%, коэффициент сероконверсии — 1,2 и 1,5, соответственно. СГТ антител к вирусу гриппа А в опытной группе значимо превышал таковой до вакцинации (табл. 2).

Защитные титры к вирусу гриппа А/Н3N2 обнаруживались у 92% участников опытной группы и в 55% случаев в контрольной группе, максимальные уровни антител достигли 1:80 в контрольной группе, 1:320 — в опытной группе, уровень сероконверсии составил 15 и 33%, коэффициент сероконверсии — 1,3 и 1,8, соответственно. СГТ антител к вирусу гриппа А/Н3N2 в опытной группе значимо превышал таковой до вакцинации (рисунок).

Коэффициент сероконверсии к вирусу гриппа В составил 1,1 и 1,8, серозащиты — 100 и 100% в контрольной и опытной группе, соответственно. СГТ антител к вирусу гриппа В после вакцинации участников опытной группы значимо превышал таковой у участников контрольной группы (см. табл. 2).

Таким образом, иммунный ответ у пожилых людей после вакцинации не достигал четырёхкратного увеличения ни к одному из антигенных вариантов вируса гриппа. Вместе с тем уровень сероконверсии и серопротекции после вакцинации по отношению к вирусам (Н1N1) и (Н3N2) в группе участников, принимавших фукоидан был выше такового в контрольной группе (см. табл. 2). Концентрация антител ко всем 3 штаммам в сыворотке крови участников контрольной группы значимо не отличалась от базового уровня, тогда



Гемагглютинация, ингибирующая ответ антител к А/Н3N2 у пожилых людей.

а – опытная группа; б – контрольная группа; 1 – до вакцинации; 2 – после вакцинации. Значения представляют собой средние геометрические титры и 95% доверительный интервал ($p=0,003$).

Таблица 2. Иммунологическая эффективность вакцинации с использованием критериев Европейского комитета у всех участников пожилого возраста и у стратифицированных участников по титрам превакцинальных антител (<40) против всех штаммов вакцины

Коэффициент сероконверсии ¹	Все участники		Стратифицированные участники	
	контроль	фукоидан	контроль	фукоидан
А/Н1N1	1,2	1,5	0,8	1,5
А/Н3N2	1,3	1,8	0,7	2,5*
В	1,1	1,4	1,1	1,8
Уровень сероконверсии, % ²				
А/Н1N1	8,3	13,3	0	10
А/Н3N2	15	33*	33*	66*
В				
Уровень серопротекции, % ³				
А/Н1N1	25	40	0	10
А/Н3N2	55	92*	33	66*
В	100*	100*	100*	100*

Примечание. ¹ – среднее геометрическое увеличение, отношение среднего геометрического титра после и до вакцинации; ² – уровень сероконверсии – суммарная доля лиц, выраженная в процентах, с повышением титра от серонегативного (<1:40) до серопозитивного и с четырёхкратным приростом титра антител после вакцинации, если до вакцинации титр был 1:40; ³ – уровень серопротекции – доля лиц, выраженная в процентах, с защитным титром антител через 21–28 дней после вакцинации; * – соответствует критериям Европейского комитета.

Таблица 3. Концентрация специфических антигриппозных антител в сыворотках крови обследуемых пожилых людей

Антиген	Опытная группа				Контрольная группа			
	W ¹	СТГ ³	ДИ ⁴	T ²	W ¹	СТГ ³	ДИ ⁴	T ²
А/Н1N1	0,76	22,9	7,2–37,5	0,003	0,77	14,5	8,3–24,9	0,067
	0,59	34,8	38,3–131,6		0,63	17,8	9,7–35,2	
А/Н3	0,74	33,2	26,3–48,3	0,007	0,72	31,7	22,5–50,8	0,067
	0,66	60,6	13,8–104,8		0,76	42,3	32,4–67,5	
В	0,63	128,2	105,5–150,4	0,017	0,62	104,7	74,0–65,9	0,179
	0,71	167,5*	138,7–233,9		0,71	114,8	88,2–178,5	

Примечание. ¹ – критерий Shapiro–Wilk; для всех значений W – $p<0,05$ (параметры имеют ненормальное распределение); ² – критерий Wilcoxon; ³ – средний геометрический титр антител (в числителе – до вакцинации, в знаменателе – после вакцинации); ⁴ – 95% доверительный интервал; * – критерий Манна–Уитни; $p<0,05$ (значимость различий показателя между опытной и контрольной группой).

как в опытной группе средний геометрический титр антител значимо превышал таковой до вакцинации (табл. 3).

У стратифицированных по титрам превакцинальных антител (<40) участников опытной группы коэффициент и уровень сероконверсии к

штаммам А/Н1N1 и А/Н3N2 были выше таковых в контрольной группе и достигали критериев Европейского комитета для А/Н3N2 (2,5) (см. табл. 2). Уровень серопротекции ко всем трём штаммам стратифицированных участников также был выше в опытной группе, чем в контрольной. Для

вируса H1N1 критерии Европейского комитета не были достигнуты в обеих группах.

Наиболее выраженное нарастание титров антител отмечено у лиц с низким исходным уровнем (<20), в то время как среди пожилых людей с высоким исходным уровнем антител к вирусам гриппа в парных сыворотках, взятых после иммунизации, титры антител практически оставались на уровне первых образцов, взятых до вакцинации.

ВОЗ настоятельно рекомендует ежегодное применение вакцины против сезонного гриппа, особенно для лиц, требующих приоритетной защиты из-за высокого риска заболевания и развития постинфекционных осложнений, в том числе пожилых людей. Однако даже в те годы, когда существует хорошее соответствие между вакциной и циркулирующими штаммами, связанные с хозяином, факторы, такие как возраст, существовавший ранее иммунитет, генетические полиморфизмы и наличие хронических заболеваний могут поставить под угрозу реагирование на вакцину против гриппа. В последние годы проведено несколько исследований с большим количеством людей для оценки эффективности и действенности вакцины у пожилых. Результаты показывают, что сниженные ответы на вакцины у пожилых людей связаны с уменьшением выработки специфических для вакцины антител [13, 14] и в половине случаев не эффективны [15, 16].

Установлено также, что возрастная дисфункция врожденной и адаптивной иммунной системы пожилых людей, связанная в частности, с нарушенной активацией TLR опосредующих специфическое распознавание эволюционно консервативных молекулярных структур патогенов (PAMP — pathogen associated molecular patterns) влияет как на клеточный, так и на гуморальный иммунитет и, следовательно, на выработку антител, вызванную гриппозной вакциной [17].

В этой связи использование средств, действие которых основано на стимуляции TLR, обоснованно и перспективно для восстановления адекватного реагирования на введение вакцинных препаратов. К их числу относятся — сульфатированные полисахариды бурых водорослей (фукоиданы), являющиеся природными лигандами рецепторов клеток врожденного иммунитета. В результате взаимодействия фукоиданов с TLR активируется транскрипционный ядерный фактор NF- κ B, повышается экспрессия молекул главного комплекса гистосовместимости MHC I и II классов, костимулирующих молекул (CD40, CD80 и CD86) на антиген-представляющих клетках, усиливается продукция провоспалительных цитокинов, активируются T- и B-лимфоциты, участвующие в формировании эффективной иммунной памяти к вакцинному антигену [18, 19].

Экспериментальные исследования свидетельствуют об адъювантных свойствах фукоиданов в отношении различных антигенов и вакцинных штаммов возбудителей инфекционных заболеваний, в том числе гриппа. Показано усиление продукции специфических к овальбумину иммуноглобулинов IgG1 and IgG2a, а также T-клеточного ответа и генерации T-клеток памяти при введении мышам фукоиданов из бурых водорослей *Ascophyllum nodosum*, *Macrocystis pyrifera*, *Undaria pinnatifida* и *Fucus vesiculosus* [20]. Свойства потенциальных адъювантов для усиления иммунного ответа против вируса гриппа проявляли сульфатированные полисахариды из водорослей *Grateloupia filicina*, *Ulva pertusa* и *Sargassum qingdaoense* [21]. Полисахарид из *Sargassum pallidum* усиливал специфический гуморальный и клеточный иммунный ответ на вакцинные антигены комбинированной вакцины против болезни Ньюкасла, инфекционного бронхита и птичьего гриппа в экспериментах на цыплятах [22].

Результаты выполненных нами ранее исследований [11] также свидетельствуют об адъювантной активности фукоидана из бурой водоросли *F. evanescens*, который проявлялся в повышении иммуногенности инактивированного вируса гриппа А. Эффект фукоидана был выражен в большей степени по сравнению с традиционным лицензированным адъювантом гидроксидом алюминия. При повторной иммунизации фукоидан оказывал 7–10-кратный адъювантный эффект, стимулируя формирование антител к вирусу гриппа А, в ответ на введение более низкой дозы вируса СГТ не различались по сравнению с высокими дозами. Это обстоятельство важно с точки зрения снижения антигенной нагрузки, что обеспечивает безопасность вакцинации.

Способность фукоиданов повышать эффективность вакцин имеет большое значение в возрастной иммунологии. В этом плане представляют интерес результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с участием добровольцев пожилого возраста, которые в течение 4 нед. принимали *per os* фукоидан из *U. pinnatifida* в дозе 300 мг/сут. Последующая иммунизация трёхвалентной вакциной против гриппа приводила к выявлению более высоких титров антител против всех штаммов вируса гриппа, содержащихся в вакцине, по сравнению с титрами у лиц, получавших плацебо [23].

Настоящее исследование впервые демонстрирует эффективность применения фукоидана из бурой водоросли Охотского моря *Fucus evanescens* в составе БАД «Фуколам-экстра» при вакцинации против сезонного гриппа у пожилых людей. Показано, что иммунный ответ к штаммам А/H1N1 и А/H3N2 у пожилых людей контрольной группы после вакцинации не достигал критериев Евро-

пейского комитета, концентрация антител в сыворотке крови не отличалась от базового уровня. В группе участников, принимавших фукоидан из *Fucus evanescens*, уровень сероконверсии и серопротекции был выше такового в контрольной группе, СГТ антител ко всем 3 штаммам значимо превышал таковой до вакцинации.

Полученные нами данные по усилению ответа на вакцинацию против гриппа при приёме фукоидана из *Fucus evanescens* соответствуют мнению исследователей, полагающих, что применение иммуномодуляторов в сочетании с противогриппозной вакциной может приводить к усилению иммунного ответа, формированию быстрой эндогенной защиты, устранению иммунодепрессивного действия гемагглютинаина, стимуляции клеточного звена иммунитета [2, 23].

Важным моментом с точки зрения использования фукоидана из *Fucus evanescens* для усиления ответа на вакцины против гриппа является возможность осуществления эффекта при пероральном применении. Подтверждением возможности трансформации фукоидана в организме человека являются результаты последних исследований по детекции фукоидана в периферической крови после перорального применения полисахарида. Возможность появления производных фукоидана в периферической крови после перорального применения полисахарида подтверждена исследованиями М. R. Irhimeh и соавт. [24], обнаруживших с помощью моноклональных антител к высокосульфатированному фукоидану его производные — галактофукана сульфат — в плазме здоровых участ-

ников, принимавших перорально в течение 12 дней по 3 г/сут порошок водоросли *Undaria*, содержащий 10% производных фукоидана, и очищенный галактофукана сульфат. Средняя концентрация обнаруженного фукоидана в плазме составила, соответственно, 4,002 мг/л и 12,989 мг/л. Y. Tokita и соавт. [25] также обнаружили фукоидан из *Cladosiphon okamuranus* в сыворотке крови и моче здоровых участников через 6 и 9 ч после приёма полисахарида внутрь. Эти факты указывают на возможность деградации молекул фукоидана в организме человека и участие производных структур в реализации адьювантных свойств.

Наше исследование показало возможную дополнительную роль фукоидана из *Fucus evanescens* в выработке антител у пожилых людей при вакцинации против гриппа, хотя необходимы дальнейшие исследования основных адьювантных и иммуномодулирующих механизмов полисахарида.

Заключение

Фукоидан из бурой водоросли Охотского моря *Fucus evanescens* в составе БАД «Фуколам-экстра» может применяться для повышения эффективности вакцинации против сезонного гриппа у пожилых людей. Для подтверждения полученных выводов необходимо проведение дальнейших исследований на большом клиническом материале с оценкой функциональной активности клеток иммунной системы и системы цитокинов.

Исследование выполнено при поддержке Президиума ДВО РАН (проект №18-5-084).

ЛИТЕРАТУРА

- World Health Organization Influenza. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en> (дата обращения 23.05.2019).
- Киселев О.И., Маринич И.Г., Соминина А.А. Грипп и другие респираторные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия. СПб.: 2003. / Kiselev O.I., Marinich I.G., Somnina A.A. Gripp i drugie respiratornye infekcii: epidemiologiya, profilaktika, diagnostika i terapiya. SP-b.: 2003. [in Russian]
- Бурцева Е.И. Аспекты вакцинации от гриппа пожилых людей в России. Клиническая геронтология. — 2009. — № 15. — С. 28—32. / Burceva E.I. Aspekty vakcinacii ot grippa pozhilykh ljyudej v Rossii. Klinicheskaya gerontologiya 2009; 15: 28—32. [in Russian]
- Gavazzi G., Krause K.H. Ageing and infection. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 659—666.
- Dominguez A., Godoy P., Torner N. The effectiveness of influenza vaccination in different groups. *Expert Rev Vaccines* 2016; 15: 751—764.
- Goodwin K., Viboud C., Simonsen L. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review. *Vaccine* 2006; 24: 1159—1169.
- Начарова Е.П., Харит С.М., Петленко С.В. Превентивная иммунокоррекция как способ повышения эффективности и безопасности вакцинации. *Terra Medica*. — 2004. — № 33. — С. 3—7. / Nacharova E.P., Kharit S.M., Petlenko S.V. Preventivnaya immunokorrekcija kak sposob povysheniya effektivnosti i bezopasnosti vakcinacii. Terra Medica 2004; 33: 3—7. [in Russian]
- Munir M., Mosaheb., Michael L. R., Lee M. W. Toll-like receptor ligand-based vaccine adjuvants require intact MyD88 signaling in antigen-presenting cells for germinal center formation and antibody production. *Front Immunol* 2017; 8: 225.
- Кузнецова Т.А., Запорожец Т.С., Персиянова Е.В., Хотимченко Ю.С., Беседнова Н.Н. Эффективы использования сульфатированных полисахаридов бурых водорослей как вакцинных адью-

- вантов. Биология моря. — 2016. — № 42. — С. 399—406. / Kuznecova T.A., Zaporozhec T.S., Persyanova E.V., Khotimchenko Jyu.S., Besednova N.N. Perspektivy ispol'zovaniya sul'fatirovannykh polisakharidov burykh vodoroslej kak vakcinnykh adjuvantov. *Biologiya morya* 2016; 42: 399—406. [in Russian]
- Макаренкова И.Д., Тухватулин А.И., Ермакова С.П., Логунов Д.Ю., Джаруллаева А.Ш., Ерохова А.С. и др. Влияние фукоидана и трансформированных дериватов из бурой водоросли *Fucus evanescens* на активацию транскрипционного ядерного фактора NF-κB. *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. — 2018. — № 3. — С. 26—32. / Makarenkova I.D., Tukhvatulin A.I., Ermakova S.P., Logunov D.Jyu., Dzharrullaeva A.Sh., Erokhova A.S. i dr. Vliyanie fukoidana i transformirovannykh derivatov iz buroj vodorosli *Fucus evanescens* na aktivaciyu transkripcionnogo yadernogo faktora NF-κB. *Zdorov'e. Medicinskaya ekologiya. Nauka* 2018; 3: 26—32. [in Russian]
- Кузнецова Т.А., Иванушко Л.А., Персиянова Е.В., Шутикова А.Л., Ермакова С.П., Хотимченко М.Ю., Беседнова Н.Н. Оценка адьювантных эффектов фукоидана из бурой водоросли *Fucus evanescens* и его структурных аналогов для усиления аналогов для эффективности вакцин. *Биомед хим.* — 2017. — № 63. — С. 553—558. / Kuznecova T.A., Ivanushko L.A., Persyanova E.V., Shutikova A.L., Ermakova S.P., Khotimchenko M.Jyu., Besednova N.N. Ocenka adjuvantnykh effektivnoy fukoidana iz buroj vodorosli *Fucus evanescens* i ego strukturnykh analogov dlya usileniya analogov dlya effektivnosti vakcin. *Biomed khim* 2017; 63: 553—558. [in Russian]
- Методы определения показателей качества иммунобиологических препаратов для профилактики и диагностики гриппа. Методические указания. МУ 3.3.2.1758-03, 2003. / Metody opredeleniya pokazatelej kachestva immunobiologicheskikh preparatov dlya profilaktiki i diagnostiki grippa. Metodicheskie ukazaniya. MU 3.3.2.1758-03, 2003. [in Russian]
- Goodwin K., Viboud C., Simonsen L. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review. *Vaccine* 2006; 24: 1159—1169.

14. Sasaki .S, Sullivan M., Narvaez C.F., Holmes T.H., Furman D., Zheng N.Y. et al. Limited efficacy of inactivated influenza vaccine in elderly individuals is associated with decreased production of vaccine-specific antibodies. *J Clin Invest* 2011; 121: 3109—3119.
15. Osterholm M.T., Kelley N.S., Sommer A., Belongia E.A. Review. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 36—44.
16. Reber A.J., Chirkova T., Kim J.H., Cao W., Biber R., Shay D.K., Sambhara S. Immunosenescence and challenges of vaccination against influenza in the aging population. *Aging Dis* 2012; 3: 68—90.
17. Panda A., Qian F., Mohanty S., van Duin D., Newman F.K., Zhang L. et al. Age-associated decrease in TLR function in primary human dendritic cells predicts influenza vaccine response. *Immunol* 2010; 184: 2518—2527.
18. 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—644.
19. Kim S.-Y., Joo H.-G. Evaluation of adjuvant effects of fucoidan for improving vaccine efficacy. *J Vet Sci* 2015; 16: 145—150.
20. 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: 1084—1104.
21. Song L., Chen X., Liu X., Zhang F., Hu L., Yue Y., Li K., Li P. Characterization and comparison of the structural features, immunomodulatory and anti-avian influenza virus activities conferred by three algal sulfated polysaccharides. *Mar Drugs* 2016; 14: 17—21.
22. Li L.J., Li M.Y., Li Y.T., Feng J.J., Hao F.Q., Lun Z. Adjuvant activity of *Sargassum Pallidum* polysaccharides against combined newcastle disease, infectious bronchitis and avian influenza inactivated vaccines. *Mar Drugs* 2012; 2648—2660.
23. 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: 1794—1798.
24. Irhimeh M. R., Fitton J. H., Lowenthal R. M., Kongtawelert P. A quantitative method to detect fucoidan in human plasma using a novel antibody. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol* 2005; 27: 705—711.
25. Tokita Y., Nakajima K., Mochida H., Iha M., Nagamine T. Development of a fucoidan-specific antibody and measurement of fucoidan in serum and urine by sandwich ELISA. *Biosci. Biotechnol. Biochem* 2010; 74: 350—357.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Запорожец Татьяна Станиславовна — д. м. н., зам. директора по научной работе, г. н. с. лаборатории иммунологии, НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова, Владивосток

Крыжановский Сергей Петрович — д. м. н., главный врач МО ДВО РАН, Медицинское объединение ДВО РАН, Владивосток

Персиянова Елена Викторовна — к. б. н., зав. лабораторией инновационных медико-биологических исследований и технологий МО ДВО РАН, Медицинское объединение ДВО РАН, Владивосток

Кузнецова Татьяна Алексеевна — д. м. н., в. н. с. лаборатории иммунологии, НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова, Владивосток

Шутикова Анна Леонидовна — к. м. н., м. н. с. лаборатории иммунологии, НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова, Владивосток

Шевченко Наталья Михайловна — к. х. н., с. н. с. лаборатории химии ферментов, Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток

Беседнова Наталья Николаевна — д. м. н., профессор, академик РАН, г. н. с. лаборатории иммунологии, НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова, Владивосток