

## Корректирующее действие фукоидана, сульфатированного полисахарида из бурой водоросли *Fucus evanescens*, при формировании специфического иммунного ответа против вирусов сезонного гриппа у пожилых людей

\*Т. С. ЗАПОРОЖЕЦ<sup>1</sup>, С. П. КРЫЖАНОВСКИЙ<sup>2</sup>, Е. В. ПЕРСИЯНОВА<sup>2</sup>, Т. А. КУЗНЕЦОВА<sup>1</sup>, Т. П. СМОЛИНА<sup>1</sup>, А. К. ГАЖА<sup>1</sup>, Н. М. ШЕВЧЕНКО<sup>3</sup>, Т. Н. ЗВЯГИНЦЕВА<sup>3</sup>, С. П. ЕРМАКОВА<sup>3</sup>, Н. Н. БЕСЕДНОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова, Владивосток

<sup>2</sup> Медицинское объединение ДВО РАН, Владивосток

<sup>3</sup> Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток

## The Corrective Effect of Fucoidan, a Sulfated Polysaccharide Extracted from Brown Algae *Fucus evanescens*, in the Formation of a Specific Immune Response Against Seasonal Influenza Viruses in the Elderly

\*T. S. ZAPOROZHETS<sup>1</sup>, S. P. KRYZHANOVSKY<sup>2</sup>, E. V. PERSIANOVA<sup>2</sup>, T. A. KUZNETSOVA<sup>1</sup>, T. P. SMOLINA<sup>1</sup>, A. K. GAZHA<sup>1</sup>, N. M. SHEVCHENKO<sup>3</sup>, T. N. ZVYAGINTSEVA<sup>3</sup>, S. P. ERMAKOVA<sup>3</sup>, N. N. BESEDNOVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Vladivostok

<sup>2</sup> Medical Association of the Far East Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok

<sup>3</sup> G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry of the Far East Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok

Установлены особенности дисфункции иммунной системы у пожилых людей при формировании специфического иммунного ответа на вакцинацию против сезонного гриппа в зависимости от уровня сероконверсии. Показано корректирующее действие фукоидана — сульфатированного полисахарида из бурой водоросли *Fucus evanescens*, сопровождающееся увеличением экспрессии активационных молекул CD69 и CD86 на моноцитах, снижением плотности экспрессии CD20 на В-лимфоцитах, а также увеличением относительного содержания клеток памяти (CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов и цитотоксических CD8<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов). Фукоидан из бурой водоросли Охотского моря *Fucus evanescens* может применяться для повышения эффективности вакцинации против сезонного гриппа у пожилых людей.

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

The article establishes the particularities of immune system dysfunction in the elderly during formation of a specific immune response to vaccination with a seasonal influenza vaccine depending on the level of seroconversion. The corrective effect of fucoidan — a sulfated polysaccharide extracted from brown algae *Fucus evanescens* — was shown in the formation of a specific immune response, accompanied by an increase in the expression of the activation molecules CD69 and CD86 on monocytes, a decrease in the expression density of CD20 on B-lymphocytes, and an increase in the relative content of memory cells (CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup>-T-lymphocytes and cytotoxic CD8<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup>-T-lymphocytes). Fucoidan extracted from the brown algae *Fucus evanescens* of the Sea of Okhotsk can be used to increase the effectiveness of seasonal influenza vaccination in the elderly.

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

### Введение

Грипп — острая вирусная инфекция — вызывает значительную заболеваемость населения во всех возрастных группах, однако пожилые люди особенно уязвимы из-за риска развития серьёзных осложнений. Старение сопровождается уменьшением синтеза специфических антител к

вирусу гриппа. Исследования ряда авторов показали, что большинство пожилых пациентов остаются серонегативными, а серопозитивные — не отвечают динамикой специфических антител, что приводит к сокращению периода защиты [1–3]. Эти изменения связаны с физиологическим нарушением иммунной системы, известным как иммунное старение [4, 5]. В наибольшей степени возрастным изменениям подвержено адаптивное звено иммунной системы, включая Т- и В-клеточную иммунологическую память, формирующую

© Коллектив авторов, 2020

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

ся в ответ на введение вакцинного штамма, что снижает эффективность вакцин и повышает риск естественного инфицирования [5]. Со стороны В-системы наиболее очевидным и доказанным причинным фактором, ответственным за снижение реакции на вакцины у пожилых людей, является нарушение процесса дифференцировки В-клеток памяти в плазматические клетки [6]. Определённая связь существует между поствакцинальным накоплением Т-клеток памяти в периферической крови и наличием системного гуморального ответа на прививку [7]. Иммунный статус пожилых пациентов также характеризуется нарушением презентации антигена дендритным клеткам, пониженной антимикробной активностью нейтрофилов и макрофагов, снижением NK-киллинга [8, 9].

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) [10, 11]. 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 связываться с TLR2 и TLR4, активировать ядерный фактор транскрипции NF- $\kappa$ B [12, 13], повышать иммуногенность инактивированного вируса гриппа А/Калифорния [14]. Мы также установили эффективность применения полисахарида в составе БАД Фуколам экстра при вакцинации против сезонного гриппа у пожилых людей [15].

Цель исследования — установить механизмы действия фукоидана на клетки врождённого и адаптивного иммунитета при развитии поствакцинального противогриппозного иммунитета у пожилых людей.

## 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 Медицинского объединения ДВО РАН.

На условиях информированного добровольного согласия 40 участников в возрасте от 58 до 82 лет (средний возраст  $64,4 \pm 2,4$ ) иммунизировали вакциной Совигрипп однократно внутримышечно в верхнюю треть наружной поверхности плеча (в дельтовидную мышцу) в объёме 0,5 мл (1 доза). Участники опытной группы начали принимать БАД Фуколам экстра, начиная со дня вакцинации по 1 капсуле 2 раза в день в течение 30 дней.

Биологически активная добавка к пище 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.

**Биологический материал.** Периферическую кровь у участников исследования собирали натощак из кубитальной вены до вакцинации и через 5 нед. после вакцинации. Иммунофенотипирование лимфоцитов проводили методом проточной цитометрии (цитофлуориметр FACScan, Becton Dickinson, США). Оценивали активность клеточного звена врождённого иммунитета (моноцитов) — по экспрессии костимулирующих молекул CD69, CD86, свидетельствующих об активации Т-клеток памяти ( $CD4^+CD45RO^+$  и  $CD8^+CD45RO^+$ ) и субпопуляций В-лимфоцитов, завершающих дифференцировку в плазматические клетки ( $CD20^+CD38^{++}$ ) с использованием моноклональных антител: CD3, CD4, CD8, CD20, CD38, CD14, CD86, CD69, CD45RO (BekmanCoulter, США) и соответствующих изотопических контролей. Гейтирование субпопуляций лимфоцитов и гранулоцитов осуществляли по прямому (FSC) и боковому (SSC) светорассеянию. Моноциты дифференцировали от других клеток по параметрам FSC и SSC, а также по экспрессии клетками молекул CD14. В каждой пробе анализировали не менее  $10^4$  клеток. Экспрессию молекул на поверхности клеток оценивали по количеству клеток, меченых антителами (в %), и уровню средней интенсивности флуоресценции (MFI — mean fluorescence intensity).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программы Statistica 10. Использовали проверку нормальности распределения количественных признаков при малом числе наблюдений ( $W$ -критерий 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); 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 несвязанных между собой вариационных рядов). Выборочные параметры, приводимые далее в таблицах, имеют следующие обозначения:  $W$  — критерий Шапиро–Уилка, объём анализируемой выборки ( $n$ ),  $p$  — достигнутый уровень значимости. Все значения  $p$  являются двусторонними,  $p < 0,05$  считалось существенным.

## Результаты и обсуждение

При антигенной стимуляции в процессе дифференцировки в плазматические клетки В-лимфоциты теряют большинство специфических В-клеточных маркеров (в том числе CD20) и начинают усиленно экспрессировать CD38 [16]. Мы проанализировали ответы В-клеток пожилых людей и показали, что относительное содержание  $CD20^+CD38^{++}$ -лимфоцитов (промежуточные клетки, отражающие процесс дифференцировки В-лимфоцитов в плазматические клетки) до начала вакцинации и после неё было значимо выше в подгруппах участников, ответивших впоследствии на вакцинацию (в опытной и контрольной группах) (табл. 1). Значимого изменения  $CD20^+CD38^{++}$ -лимфоцитов в ответ на вакцинацию не наблюдалось ни в одной из групп.

Таблица 1. Клетки адаптивного иммунитета у пожилых людей при вакцинации против сезонного гриппа

Показатели	Подгруппа	Группа 1 (контроль) (n=15)			Группа 2 (фукоидан) (n=15)		
		W	M±σ	p	W	M±σ	p
Т-лимфоциты CD4+CD45RO+ (%)	Ответ +	0,98	53,1±13,0	0,018	0,96	52,9±16,9	0,014
		0,96	66,9±9,9		0,85	57,7±12,8	
	Ответ –	0,94	75,0±10,2*	0,255	0,86	62,3±13,9*	0,142
		0,85	76,9±9,2		0,79	64,8±15,3	
Т-лимфоциты CD8+CD45RO+ (%)	Ответ +	0,92	32,1±10,4	0,315	0,85	29,7±11,9	0,000
		0,95	29,4±12,6		0,90	38,5±14,9	
	Ответ –	0,91	34,1±13,2	0,403	0,96	24,7±6,0	0,528
		0,83	31,4±8,6		0,92	29,3±5,1	
В - лимфоциты CD20+CD38++ (% от CD20+)	Ответ +	0,84	20,7±4,5*	0,343	0,98	16,8±4,5*	0,343
		0,91	20,0±11,6*		0,84	17,4±5,5*	
	Ответ –	0,92	13,5±8,1*	0,519	0,95	10,4±1,5*	0,519
		0,79	13,5±6,4*		0,97	11,1±2,9*	
В - лимфоциты CD38+ (MFI)	Ответ +	0,79	66,6±15,8	0,120	0,98	70,8±20,2	0,960
		0,86	80,2±16,2		0,94	70,7±19,7	
	Ответ –	0,85	64,4±31,1	0,372	0,96	79,1±13,4	0,479
		0,89	61,2±28,5		0,89	77,1±15,9	
В - лимфоциты CD20+ (MFI)	Ответ +	0,99	310,6±126	0,449	0,90	398,6±93	0,015
		0,90	340,6±61		0,92	342,8±108	
	Ответ –	0,84	416,1±117	0,203	0,88	312,5±50	0,559
		0,84	398,6±1127		0,83	291,7±108	

**Примечание.** В числителе – значения показателей до вакцинации; в знаменателе – значения показателей после вакцинации; Критерий Shapiro–Wilk: для всех значений W –  $p > 0,05$  (параметры имеют нормальное распределение;  $p$  – значимость различий между показателями до и после вакцинации; \* – значимость различий между показателями в подгруппах Ответ+ и Ответ– ( $p < 0,05$ )).

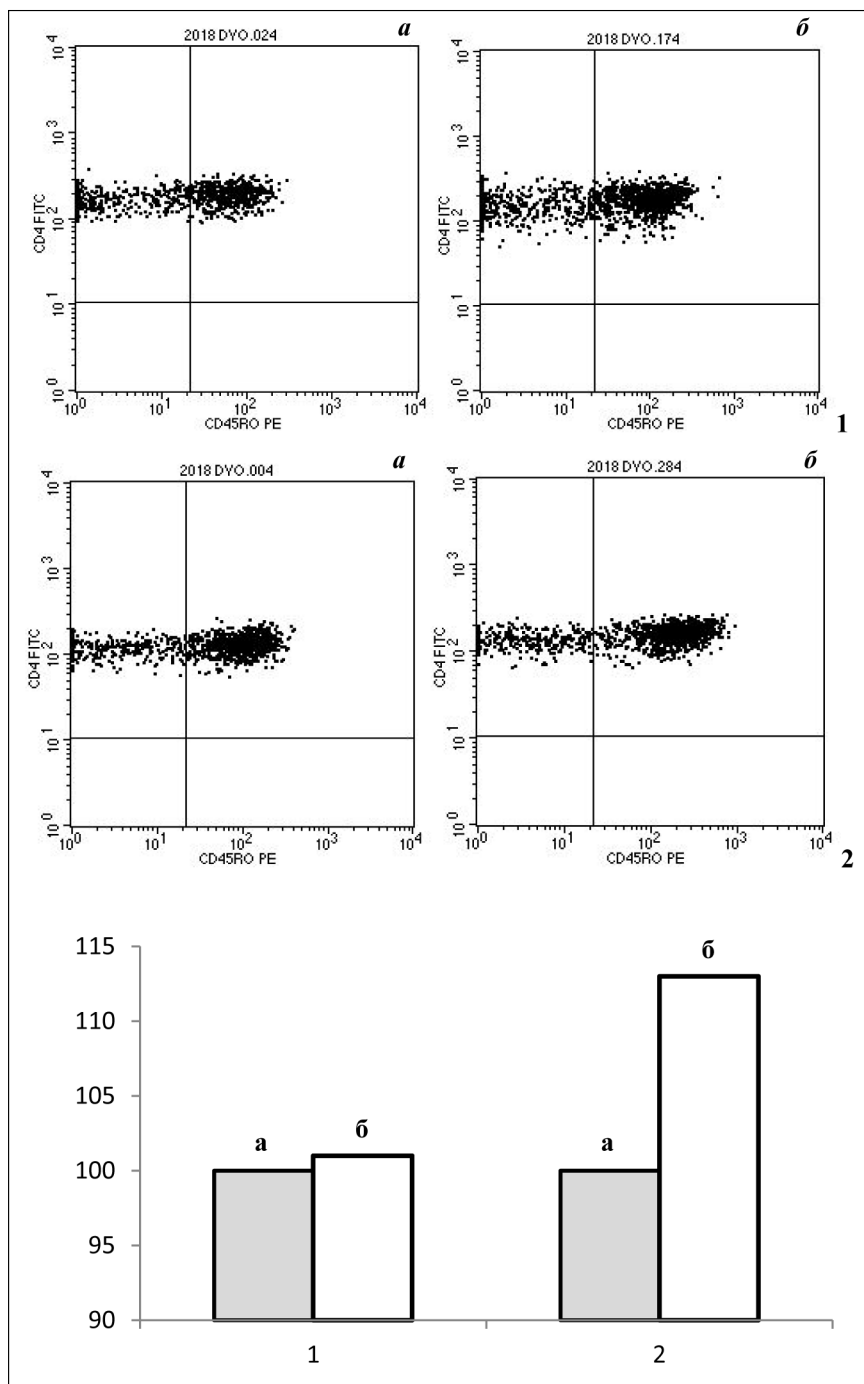
Вместе с тем, анализ результатов участников, стратифицированных по сероконверсии выявил, что снижение плотности экспрессии CD20 на В-лимфоцитах (MFI) регистрировалось только у лиц, получавших фукоидан, и ответивших на вакцинацию (подгруппа Фукоидан Ответ+). У остальных участников начального изменения уровня экспрессии CD20 на В-лимфоцитах не наблюдалось. Число индивидуумов, у которых уровень экспрессии CD20 повышался, в контрольной группе составило 80%, в опытной группе – 40%.

Полученные нами результаты подтверждают положение о нарушении процесса дифференцировки В-клеток памяти в плазматические клетки у пожилых людей и согласуются с данными других авторов, связывающих с этим низкую эффективность вакцинации (кратность увеличения титров антител) [5, 16, 17], а также демонстрируют тенденцию к нормализации процесса при употреблении фукоидана.

Полноценность развития поствакцинального иммунного ответа к возбудителям инфекций зависит от способности вакцинных штаммов индуцировать не только В-клеточную, но и Т-клеточную иммунологическую память. Генерирование специфического Т-клеточного иммунитета регулируется множеством детерминант, которые определяют пролиферацию и функциональное созревание эффекторных Т-клеток, а также их последующую дифференцировку в Т-клетки памяти. Нарастание пула клеток памяти с фенотипом CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup> (так называемых функционально неполноценных «суррогатных клеток памяти»),

является наиболее ярким признаком иммуносупрессии [18, 19]. Размножившиеся клоны таких клеток занимают большую долю доступного для пролиферации пространства в крови, и соответственно снижают возможность наивных Т-клеток отвечать активацией на новый антиген [20].

Наши результаты подтверждают данные литературы и демонстрируют, что средние значения показателя уровня экспрессии маркера активации CD45RO<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> Т-клетками у участников обеих групп до вакцинации были значимо выше такового у здоровых доноров (39,2±7,7,  $p < 0,05$ ). При этом относительное содержание Т-клеток памяти с фенотипом CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup> (табл. 1) было значимо выше среди лиц, не ответивших на вакцинацию (70,2±11,7%), чем у тех, кто на неё ответил (51,9±11,1%),  $p < 0,05$ ). После вакцинации средние значения показателя активации Т-клеток значимо отличались от базового уровня в подгруппах Ответ+ (рисунок). Следует, однако отметить, что связь между поствакцинальным накоплением Т-клеток памяти в периферической крови и ответом на прививку не была абсолютной, поскольку увеличение доли CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup> клеток после вакцинации происходило также и у части лиц без такого ответа. Вместе с тем кратность увеличения уровня CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup> у пожилых людей была невысокой, по сравнению с таковой у молодых индивидуумов [20]. Применение фукоидана участниками опытной группы сопровождалось и более выраженным ответом CD8<sup>+</sup>Т-клеток, участвующих в формировании защитного противовирус-



#### Показатели активации Т-клеток.

По оси ординат — CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup>-клетки (%) у лиц без сероконверсии (1) и с сероконверсией (2) до (а) и после (б) вакцинации.

ного иммунитета [21]. Относительное содержание цитотоксических клеток памяти CD8<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup> до вакцинации в подгруппах Ответ+ и Ответ- было сопоставимым. После вакцинации содержание этих клеток значительно увеличилось у всех участников в подгруппе Фукоидан Ответ+, тогда как в подгруппе Контроль Ответ+ показатель не изменялся (см. табл. 1). Среди лиц, не ответивших на вакцинацию, содержание этих клеток также не изменялось.

увеличение экспрессии CD86 на моноцитах. Вместе с тем, в опытной группе экспрессия CD86 увеличивалась у 85% серопозитивных индивидуумов, в контрольной группе — в 50% случаев. После вакцинации средние значения показателя плотности CD86 и CD69 молекул на моноцитах значительно увеличивались только у участников в подгруппе Фукоидан Ответ+. Среди лиц, не ответивших на вакцинацию, плотность рецепторов на клетках также не изменялась (табл. 2).

Снижение адаптивных иммунных реакций против вирусного патогена может быть связано с дефектами врожденной иммунной системы [22, 23]. В норме стимуляция TLR моноцитов или дендритных клеток приводит к активации костимулирующих молекул CD80 (B7.1) и CD86 (B7.2) — лигандов для активирующего рецептора CD28 и ингибиторного рецепторного цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного белка-4 (CTLA-4) на Т-клетках [24]. В трансдукции активирующих сигналов также участвуют молекулы CD69 [25] и CD16 [26]. Дисрегуляция врожденной иммунной системы у пожилых связана, в числе прочего, с изменением экспрессии этих молекул на моноцитах. Снижение экспрессии приводит к уменьшению костимуляции и эффекторной активации Т-клеток и, как следствие, нарушению ответа на вакцинацию. Повышенная экспрессия молекул активации отражает увеличение количества клеток, которые перепроизводят цитокины Th1-типа [9], индуцируют провоспалительное состояние и также изменяют передачу сигналов, процессы дифференцировки и апоптоза иммунных клеток [27]. Некоторыми авторами изменённая экспрессия костимулирующих молекул после стимуляции *in vitro* рассматривается в качестве предиктора серопротекторного ответа на вакцину против гриппа у пожилых людей [28, 29].

В наших исследованиях мы наблюдали дивергентные ответы на вакцину — снижение или

**Таблица 2.** Изменение экспрессии CD69 и CD86 на моноцитах периферической крови пожилых людей при вакцинации против сезонного гриппа

Показатели	Подгруппа	Группа 1 (контроль) (n=15)			Группа 2 (фукоидан) (n=15)		
		W	M±σ (Me) (LQ-UQ)	p	W	M±σ (Me) (LQ-UQ)	p
Моноциты CD69 (MFI)	Ответ +	0,93	15,1±4,3	0,327	0,88	14,7±3,7	0,024
		0,81	15,9±3,2		0,92	17,6±4,1	
	Ответ –	0,95	13,6±1,8	0,714		13,9±1,0	0,902
		0,89	13,9±1,3			13,9±0,7	
Моноциты CD69 (%)	Ответ +	0,81	18,2±3,2*	0,380	0,91	20,6±6,3*	0,048
		0,90	20,7±5,8		0,89	27,8±8,4	
	Ответ –	0,66	22,4±4,7	0,670	0,74 <sup>1</sup>	25,35 (13,90–27,10)	0,115
		0,77 <sup>1</sup>	22,00 (12,10–22,40)		0,84	23,8±9,6	
Моноциты CD86 (MFI)	Ответ +	0,86	46,6±14,4	0,924	0,761	48,85 (27,20–53,70)	0,003
		0,93	47,3±9,8		0,97	55,4±10,0	
	Ответ –	0,88	52,5±8,4*	0,632	0,92	30,23±10,6*	0,132
		0,95	47,1±19,4		0,95	23,4±9,6*	
Моноциты CD86 (%)	Ответ +	0,88	56,7±14,4	0,541	0,85	43,9±14,9	0,005
		0,97	52,9±14,2		0,95	57,9±14,4	
	Ответ –	0,85	51,1±8,4*	0,875	0,84	35,8±10,5*	0,043
		0,97	51,2±15,6		0,671	32,45 (17,80–34,30)	

**Примечание.** В числителе – значения показателей до вакцинации; в знаменателе – значения показателей после вакцинации; *p*-значимость различий между показателями до и после вакцинации; \* – значимость различий между показателями в подгруппах Ответ+ и Ответ– (*p*<0,05). W – Shapiro–Wilk; <sup>1</sup> – *p*<0,05 – уровень значимости, соответствующий данному критерию W (при *p*<0,05 параметр имеет отклонение от нормального).

Таким образом, наше исследование подтвердило, что эффективность вакцин у пожилых людей снижается из-за низких показателей сероконверсии, возникающих в результате развития более слабого иммунологического ответа на вакцинацию, что требует разработки дополнительных стратегий профилактики для этой категории населения.

Корректирующее действие фукоидана — сульфатированного полисахарида из бурой водоросли *Fucus evanescens* — при формировании специфического иммунного ответа сопровождается увеличением экспрессии CD69 и CD86 на моноцитах и снижением плотности экспрессии CD20 на В-лимфоцитах, увеличением относительного содержания клеток памяти (CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup> — Т-лимфоцитов и цитотоксических CD8<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup>Т-лимфоцитов).

Полученные данные по усилению ответа на вакцинацию против гриппа при приёме фукоидана из *Fucus evanescens* соответствуют мнению исследователей, полагающих, что применение адъювантов и иммуномодуляторов в сочетании с противогриппозной вакциной может приводить к усилению иммунного ответа, формированию

быстрой эндогенной защиты, стимуляции клеточного звена иммунитета.

Важным моментом с точки зрения использования фукоидана для усиления ответа на вакцины против гриппа является возможность осуществления эффекта при пероральном применении, подтвержденная в экспериментальных [30] и клинических исследованиях [31].

Учитывая непоследовательную связь антигенного ответа на противогриппозную вакцину с защитой от инфекции у пожилых людей, представляется необходимым проведение дальнейших исследований по количественной оценке фенотипа клеток врожденного и адаптивного иммунитета при оценке действия вакцин, а также определение стратегий, позволяющих управлять или обходить риск неблагоприятных исходов среди тех, кто проявляет признаки иммунного старения.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Sambhara S., McElhaney J. E. Immunosenescence and influenza vaccine efficacy. *Curr Top Microbiol Immunol* 2009; 333: 413–429.
2. Panda A., Arjona A., Sapey E., Bai F., Fikrig E., Montgomery R.R., Lord J.M., Shaw A.C. Human innate immunosenescence: causes and consequences for immunity in old age. *Trends Immunol* 2009; 30 (7): 325–333.
3. Kannan S., Kurupati R., Doyle S., Freeman G., Schmader K., Ertl H. BTLA expression declines on B cells of the aged and is associated with low responsiveness to the trivalent influenza vaccine. *Oncotarget* 2015; 6: 19445–1955.
4. Weiskopf D., Weinberger B., Grubeck-Loebenstein B. The aging of the immune system. *Transplant Int* 2009; 22: 1041–1050.
5. Wagner A., Garner-Spitzer E., Jasinska J., Kollaritsch H., Stiasny K., Kundi M. et al. Age-related differences in humoral and cellular immune

responses after primary immunisation: indications for stratified vaccination schedules. *Sci Rep* 2018; 8: 9825–936.

6. Frasca D., Diaz A., Romero M., Blomberg B. The generation of memory B cells is maintained, but the antibody response is not, in the elderly after repeated influenza immunizations. *Vaccine* 2016; 34: 2834–2840.
7. Lazuardi L., Jenewein B., Wolf A.M., Pfister G., Tzankov A., Grubeck-Loebenstein B. Age-related loss of naive T cells and dysregulation of T-cell/B-cell interactions in human lymph nodes. *Immunology* 2005; 114: 37–43.
8. Van Duin D., Allore H.G., Mohanty S., Ginter S., Newman F.K., Belshe R.B. et al. Pre-vaccine determination of the expression of costimulatory B7 molecules in activated monocytes predicts influenza vaccine responses in young and older adults. *J Infect Dis* 2007; 95: 1590–1597.
9. Panda A., Qian F., Mohanty S., van Duin D., Newman F.K., Zhang L. Age-associated decrease in TLR function in primary human dendritic

- cells predicts influenza vaccine response. *Immunol* 2010; 184: 2518–2527.
10. 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 immunokorreksiya kak sposob povysheniya effektivnosti i bezopasnosti vaksinatcii. *Terra Medica* 2004; 33: 3–7. [in Russian]
  11. 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.
  12. Кузнецова Т.А., Запорожец Т.С., Персиянова Е.В., Хотимченко Ю.С., Беседнова Н.Н. Перспективы использования сульфатированных полисахаридов бурых водорослей как вакцинных адъювантов. *Биология моря*. — 2016. — № 42. — С. 399–406. / *Kuznetsova T.A., Zaporozhets T.S., Persyanova E.V., Khotimchenko Yu.S., Besednova N.N.* Perspektivy ispol'zovaniya sul'fatirovannykh polisakharidov burykh vodoroslej kak vaksinnnykh ad'jyuvantov. *Biologiya morya* 2016; 42: 399–406. [in Russian]
  13. Макаренкова И.Д., Тухватулин А.И., Ермакова С.П., Логунов Д.Ю., Джаруллаева А.Ш., Ерохова А.С. 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.Yu., Dzharrullaeva A.Sh., Erokhova A.S.* Vliyaniye fukoidana i transformirovannykh derivatov iz buroy vodorosli *Fucus evanescens* na aktivatsiyu transkriptsiionnogo yadernogo faktora NF-κB. *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka* 2018; 3: 26–32. [in Russian]
  14. Кузнецова Т.А., Иванушко Л.А., Персиянова Е.В., Шутикова А.Л., Ермакова С.П., Хотимченко М.Ю. et al. Оценка адъювантных эффектов фукоидана из бурой водоросли *Fucus evanescens* и его структурных аналогов для усиления аналогов для эффективности вакцин. *Биомед хим.* — 2017. — № 63. — С. 553–558. / *Kuznetsova T.A., Ivanushko L.A., Persyanova E.V., Shutikova A.L., Ermakova S.P., Khotimchenko M.Yu.* et al. Otsenka ad'jyuvantnykh effektivnykh fukoidana iz buroy vodorosli *Fucus evanescens* i ego strukturnykh analogov dlya usileniya analogov dlya effektivnosti vaksinov. *Biomed khim* 2017; 63: 553–558. [in Russian]
  15. Запорожец Т.С., Крыжановский С.П., Персиянова Е.В., Кузнецова Т.А., Шутикова А.Л., Шевченко Н.М. et al. Эффективность применения фукоидана из бурой водоросли Охотского моря *Fucus evanescens* при вакцинации против сезонного гриппа у пожилых людей. *Антибиотики и химиотер.* — 2019. — Т. 64. — № 4–5. — С. 32–38. / *Zaporozhets T.S., Kryzhanovskij S.P., Persyanova E.V., Kuznetsova T.A., Shutikova A.L., Shevchenko N.M.* et al. Effektivnost' primeneniya fukoidana iz buroy vodorosli Okhotskogo morya *Fucus evanescens* pri vaksinatcii protiv sezonnogo grippa u pozhilykh lyudej. *Antibiotiki i khimioter* 2019; 64: 4–5: 32–38. [in Russian]
  16. Jourdan M., Caraux A., De Vos J., Fiol G., Larroque M., Cognot C. et al. An *in vitro* model of differentiation of memory B cells into plasmablasts and plasma cells including detailed phenotypic and molecular characterization. *Blood* 2009; 114: 5173–5181.
  17. Goldeck D., Theeten H., Hassouneh F., Oettinger L., Wistuba-Hamprecht K., Cools N. et al. Frequencies of peripheral immune cells in older adults following seasonal influenza vaccination with an adjuvanted vaccine. *Vaccine* 2017; 35: 4330–4338.
  18. Найхин А.Н., Кореньков Д.А., Петухова Г.Д., Чиркова Т.В., Григорьева Е.П., Руденко Л.Г. Оценка Т-клеточной иммунологической памяти по экспрессии молекул CD45 у людей, привитых живой реассортантной гриппозной вакциной. *Мед иммунол.* — 2008. — № 10. — С. 535–542. / *Najkhin A.N., Koren'kov D.A., Petukhova G.D., Chirkova T.V., Grigor'eva E.P., Rudenko L.G.* Otsenka T-kletochnoj immunologicheskoy pamyati po ekspressii molekul CD45 u lyudej, privitykh zhivoj reassortantnoj grippoznoj vaksinoj. *Med immunol* 2008; 10: 535–542. [in Russian]
  19. Weyand C.M., Goronzy J.J. Aging of the Immune System. Mechanisms and Therapeutic Targets. *Ann Am Thorac Soc*. 2016; 5: S422–428.
  20. McElhaney J., Pinkoski M., Meneilly G. Changes in CD45 isoform expression vary according to the duration of T-cell memory after vaccination. *Clin Diagn Lab Immunol* 1995; 2: 73–81.
  21. Seder R., Darrah P., Roederer M. T-cell quality in memory and protection: implications for vaccine design. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 247–258.
  22. Plowden J., Renshaw-Hoelscher M., Gangappa S., Engleman C., Katz J.M., Sambhara S. Impaired antigen-induced CD8<sup>+</sup> T cell clonal expansion in aging is due to defects in antigen presenting cell function. *Cell Immunol* 2004; 229: 86–92.
  23. van den Biggelaar A.H., Huizinga T.W., de Craen A.J., Gussekloo J., Heijmans B.T., Frölich M. et al. Impaired innate immunity predicts frailty in old age. The Leiden 85-plus study. *Exp Gerontol* 2004; 39: 1407–1414.
  24. Sharpe A.H., Freeman G.J. The B7-CD28 superfamily. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 116–126.
  25. Testi R., D'Ambrosio D., De Maria R., Santoni A. The CD69 receptor: a multipurpose cell-surface trigger for hematopoietic cells. *Immunol Today* 1994; 15: 479–483.
  26. Theorell J.I., Gustavsson A.L., Tesi B., Sigmundsson K., Ljunggren H.G., Lundbäck T. et al. Immunomodulatory activity of commonly used drugs on Fc-receptor-mediated human natural killer cell activation. *Cancer Immunol Immunother* 2014; 63: 627–641.
  27. Wong K.L., Yeap W.H., Tai J.J.Y., Ong S.M., Dang T.M., Wong S.C. The three human monocyte subsets: implications for health and disease. *Immunol Res* 2012; 53: 41–57.
  28. van Duin D., Allore H.G., Mohanty S., Ginter S., Newman F.K., Belshe R.B. et al. Prevacine determination of the expression of costimulatory B7 molecules in activated monocytes predicts influenza vaccine responses in young and older adults. *J Infect Dis* 2007; 195: 1590–1597.
  29. Panda A., Qian F., Mohanty S., van Duin D., Newman F.K., Zhang L. et al. Age-associated Decrease in Toll-like Receptor Function in Primary Human Dendritic Cells Predicts Influenza Vaccine Response. *J Immunol* 2010; 184: 2518–2527.
  30. Pozhariyskaya O.N., Shikov A.N., Faustova N.M., Obluchinskaya E.D., Kosman V.M., Vuorel H. et al. Pharmacokinetic and tissue distribution of fucoidan from fucus vesiculosus after oral administration to rats. *Mar Drugs* 2018; 16: 132.
  31. Tokita Y., Hirayama M., Nakajima K., Tamaki K., Iha M., Nagamine T. Detection of Fucoidan in Urine after Oral Intake of Traditional Japanese Seaweed, Okinawa mozuku (*Cladosiphon okamuranus Tokida*). *J Nutr Sci Vitaminol* 2017; 63: 419–421.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Запорожец Татьяна Станиславовна — д. м. н., главный научный сотрудник лаборатории иммунологии НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова, Владивосток

Крыжановский Сергей Петрович — д. м. н., учёный секретарь, Медицинское объединение ДВО РАН, Владивосток  
Персиянова Елена Викторовна — к. б. н., зав. лабораторией инновационных медико-биологических исследований и технологий, Медицинское объединение ДВО РАН, Владивосток

Кузнецова Татьяна Алексеевна — д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова», Владивосток

Смолина Татьяна Павловна — к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова, Владивосток

Гажва Анна Константиновна — старший научный сотрудник лаборатории иммунологии НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова, Владивосток

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

Звягинцева Татьяна Николаевна — д. х. н., главный научный сотрудник лаборатории химии ферментов, Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток

Ермакова Светлана Павловна — д. х. н., ведущий научный сотрудник лаборатории химии ферментов, Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток

Беседнова Наталия Николаевна — академик РАН, д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунологии НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова, Владивосток