

Иммуноадъювантная активность экзополисахаридов морских бактерий в условиях нормы и иммуносупрессии

*Т. А. КУЗНЕЦОВА¹, Е. В. ПЕРСИЯНОВА¹, Л. А. ИВАНУШКО¹,
Т. П. СМОЛИНА¹, А. К. ГАЖА¹, М. С. КОКОУЛИН², Н. Н. БЕСЕДНОВА¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова» Роспотребнадзора, Владивосток, Российская Федерация

² Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток, Российская Федерация

Immunoadjuvant Activity of Marine Bacteria Exopolysaccharides In Normal and Immunosuppressive Conditions

*TATYANA A. KUZNETSOVA, ELENA V. PERSIYANOVA,
LYUDMILA A. IVANUSHKO, TATYANA P. SMOLINA, ANNA K. GAZHA,
MAKSIM S. KOKULIN, NATALIA N. BESEDNOVA

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

² G. B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Vladivostok, Russian Federation

Резюме

Цель. Исследование механизмов иммуноадъювантного действия экзополисахаридов (ПС) морских микроорганизмов в условиях нормы и иммуносупрессии *in vivo*. **Материал и методы.** Экспериментальные исследования проведены на мышцах-самцах линии BALB/c, которых иммунизировали композициями ПС или гидроокиси алюминия с овальбумином (ОВА). Иммуносупрессию индуцировали путём трёхкратного внутрибрюшинного введения дексаметазона (2 мг/кг). В сыворотке крови определяли уровень специфических антител (IgG, IgG1 и IgG2a) и цитокинов (IFN- γ , IL-2, IL-10). **Результаты.** При включении ПС в состав иммунных композиций у животных выявлено усиление специфического иммунного ответа к ОВА, сопоставимое с эффектом гидроокиси алюминия. Под влиянием исследуемых ПС также увеличивался уровень как про-, так и противовоспалительных цитокинов. **Выводы.** ПС из морских бактерий действуют как адъюванты в условиях нормального и иммуносупрессивного организма, стимулируя смешанный Th1 (IgG2a, INF- γ) и Th2 (IgG1, IL-10) иммунный ответ к ОВА.

Ключевые слова: ПС морских бактерий; адъюванты; дексаметазон; овальбумин, цитокины.

Для цитирования: Кузнецова Т. А., Персиянова Е. В., Иванушко Л. А., Смолина Т. П., Гажга А. К., Кокоулин М. С., Беседнова Н. Н. Иммуноадъювантная активность экзополисахаридов морских бактерий в условиях нормы и иммуносупрессии. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66 (5-6): 17-22. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-5-6-17-22.

Abstract

Aim. To assess the mechanisms of immunoadjuvant activity of marine bacteria exopolysaccharides (PS) in normal and immunosuppressive conditions *in vivo*. **Material and methods.** Experimental studies were carried out on male BALB/c mice, immunized with compositions of PS or aluminum hydroxide and ovalbumin (OVA). Immunosuppression was induced by triple intraperitoneal administration of dexamethasone (2 mg/kg). Serum levels of specific antibodies (IgG, IgG1, and IgG2a) and cytokines (IFN- γ , IL-2, IL-10) were determined. **Results.** The inclusion of PS to the immune compositions led to the formation of an enhanced specific IgG, IgG1, and IgG2a to OVA, comparable to the effect of aluminum hydroxide. The studied PS also contributed to an increase in the level of both pro- and anti-inflammatory cytokines. **Conclusion.** PS from marine bacteria act as adjuvants in normal and immunosuppressive conditions, stimulating a mixed Th1 (IgG2a, INF- γ) and Th2 (IgG1, IL-10) immune response to OVA.

Keywords: polysaccharides of marine bacteria; adjuvants; dexamethasone; ovalbumin; cytokines.

For citation: Kuznetsova T. A., Persiyanova E. V., Ivanushko L. A., Smolina T. P., Gazha A. K., Kokoulin M. S., Besednova N. N. Immunoadjuvant activity of marine bacteria exopolysaccharides in normal and immunosuppressive conditions. *Antibiot i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021; 66 (5-6): 17-22. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-5-6-17-22.

Введение

Продукты бактериального происхождения, такие как липополисахариды (ЛПС) грамотрица-

тельных бактерий, представляют интерес в качестве адъювантов. Один из самых сильных и доступных адъювантов этой группы — липид А [1],

© Коллектив авторов, 2021

*Адрес для корреспонденции: Сельская, 1, НИИ эпидемиологии и микробиологии, г. Владивосток.
E-mail: takuznets@mail.ru

© Team of Authors, 2021

*Correspondence to: 1 Selskaya, G.P. Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Vladivostok, Russian Federation. E-mail: takuznets@mail.ru

однако в связи с его высокой токсичностью предпочтением для практического применения получили его производные. В частности, в течение многих лет широко используется в качестве адъюванта к различным вакцинам MPLA (монофосфорилипид А — monophosphoryl lipid A). Известна адъювантная композиция, включающая 3-о-деацелированный 4'-MPLA (AS04) — очищенная, детоксицированная производная ЛПС из бактерий рода *Salmonella*, адсорбированная на различных соединениях алюминия. Эта система обеспечивает прямую стимуляцию антигенпрезентирующих клеток, что приводит к усилению как гуморальных, так и клеточных иммунных реакций [2–4].

Липополисахариды морских грамотрицательных бактерий, составляющие огромную часть их внешней мембраны и играющие существенную роль в адаптации организмов к специфическим условиям окружающей среды, в отличие от ЛПС наземных бактерий, преимущественно, не токсичны и биоразлагаемы. В этом аспекте экзополисахариды морских бактерий выгодно отличаются от ЛПС и ПС из наземных бактерий, растений и водорослей. Это связано также и с тем, что для морских бактерий можно создать определённые воспроизводимые контролируемые параметры производства, в результате чего исключается экологическое воздействие и достигается высокое качество конечного продукта [5].

В последнее десятилетие появляется всё больше работ, касающихся модулирующего действия экзополисахаридов (ПС) морских бактерий на иммунную систему позвоночных, благодаря их способности изменять функциональное состояние иммунокомпетентных клеток [6–8]. В этой связи ПС представляют перспективу в качестве адъювантов вакцин.

Особую важность представляет разработка адъювантных комплексов для создания более эффективного поствакцинального иммунитета при вакцинации у иммунокомпрометированных лиц, каковыми являются люди с риском развития тяжёлых инфекций вследствие дефектов иммунной системы, обусловленные как наследственными причинами (первичные иммунодефициты), так и вторичными иммунодефицитами, возникающими вследствие инфекций, онкологических заболеваний, приёма иммунодепрессантов. К этой группе также относятся пожилые люди.

Разработка новых эффективных и безопасных адъювантов, способных усиливать гуморальный и клеточный иммунитет, относится к числу актуальных направлений современной экспериментальной иммунологии. Востребованными остаются исследования, связанные с изучением возможности использования средств, восстанавливающих адекватное реагирование на введение различных вакцинных препаратов. К числу кан-

дидатов, претендующих на роль таких соединений, относятся ПС морских бактерий.

Цель работы — исследование механизмов иммуноадъювантного действия ПС морских микроорганизмов в условиях нормы и иммуносупрессии *in vivo*.

Материал и методы

Бактериальные штаммы, из которых выделяли ПС1 и 2, получены из коллекции морских микроорганизмов (КММ) ТИБОХ ДВО РАН.

ПС1 получен путём деградации ЛПС морской грамотрицательной бактерии *Cobetia litoralis* КММ 3890^Т и состоит из разветвлённых трисахаридных повторяющихся звеньев, состоящих из D-глюкозы (D-Glcp), D-маннозы (D-Manp), и сульфатированной по положению О-5 3-дезоксид-манноокт-2-улозоновой кислоты (Kдоp5S) [9].

ПС2 получен путём деградации ЛПС морской грамотрицательной бактерии *Idiomarina abyssalis* КММ 227^Т и характеризуется следующей уникальной структурой: он состоит из сульфатированных пентасахаридных повторяющихся звеньев и содержит два остатка 2-ацетамидо-2-дезоксид-D-глюкуроновой кислоты (D-GlcpNAcA), L-рамнозы (L-Rhap), 2,4-диацетамидо-2,4,6-тридезоксид-D-глюкозы (D-QuipNAc4NAc), а также сульфатированный по положению О-2 остаток 3,6-дидезокси-3-(4-гидроксидбутирамидо)-D-глюкозы [D-Quip2S3N(4Hb)] [10].

Экспериментальные исследования *in vivo* выполнены на мышах-самцах BALB/c массой 18–20 г. Работа проводилась с соблюдением правил и международных рекомендаций Европейской конвенции «О защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях». Животных выводили из опыта с использованием эфирного наркоза. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом «Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова».

Мышей-самцов BALB/c рандомизировали на группы по 10–12 животных, иммунизированных, соответственно, композициями: ПС из морской бактерии *Cobetia litoralis* КММ 3890^Т (ПС1) с овалбумином (ОВА); ПС из морской бактерии *Idiomarina abyssalis* КММ 227^Т (ПС2) с ОВА; гидроокись алюминия (лицензированный адъювант) с ОВА; ОВА.

Суспензию ПС или гидроксида алюминия с овалбумином (ОВА) готовили путём смешивания или адсорбции на геле гидроксида алюминия в течение 1 ч. В качестве растворителя использовали фосфатно-буферный раствор pH 7,2. Животных иммунизировали внутрибрюшинно 3-кратно с интервалом 2 нед. (0, 14, 28 дни) ОВА (EndoFitMOvalbumin, InvivoGenEuropa, USA) в дозе 100 мкг/мышь. Через 33–35 дней от начала иммунизации производили тотальный отбор крови из сонных артерий. В сыворотке крови определяли IgG, IgG1 и IgG2a антитела с применением тест-системы MouseAnti-OBA IgG, IgG1 и IgG2a Antibody Assay Kit (Chodrex, Inc) и выражали в Ig мкг/мл. Уровень цитокинов (IFN-γ, IL-2, IL-10) в сыворотке крови мышей определяли с применением тест-систем MousePlatinum ELISA (eBioscience, Австрия). Результаты измеряли на микропланшетном ридере Multiscan RC (Labsystems, Финляндия) при 450 нм.

Для воспроизведения модели иммуносупрессии *in vivo* применялся дексаметазон (РУП «Белмедпрепараты», Россия), введение препарата мышам осуществляли внутрибрюшинно трёхкратно по 0,1 мл в дозировке 40 мкг (2 мг/кг) [11]. Иммунизацию животных композициями ПС1+ОВА или ПС2+ОВА осуществляли через сутки после введения дексаметазона.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программы «Statistica-10». Данные представлены в виде средней и её отклонения (M±σ). Оценку различий между двумя независимыми группами проводили с использованием критерия Манна–Уитни. Критическое значение уровня значимости принималось равным 5% (p<0,05).

Влияние ПС на уровень ОВА-специфических IgG, IgG1 и IgG2a в сыворотке мышей BALB/c, иммунизированных овальбумином

Effect of PS on the level of OVA-specific IgG, IgG1, and IgG2a in the serum of BALB/c mice immunized with ovalbumin

Уровень ОВА-специфических IgG (мкг/мл)	ПС 1+ОВА	ПС 2+ОВА	Гидроокись алюминия + ОВА	ОВА (Контроль)
IgG	760,8±139, 7*	2004,4±255,5*#	1028,4±224,4*	30,4±5,6
IgG1	500,5±114, 2*	953,6±150,1*#	414,5±65,7*	19,7±5,4
IgG2a	197,1±28,3*#	736,1±147,7*#	17,8±1,8*	1,35±0,3
ИС (по IgG)	25,0	65,9	33,8	
IgG1/IgG2a	2,5	1,3	23,3	14,6

Примечание. Показатели $M \pm \delta$, $n=6$; * — $p < 0,05$ — значимость различий показателей в сравнении с контролем (ОВА); # — $p < 0,05$ — значимость различий показателей в сравнении с гидроокисью алюминия. ИС рассчитан как отношение уровня общего IgG в опытных группах к контролю (ОВА).

Note. $M \pm \delta$, $n=6$ indicators; * — $P < 0.05$ — significance of differences in indicators in comparison with control (OVA); # — $P < 0.05$ — significance of differences in indicators in comparison with aluminum hydroxide. The stimulation index was calculated as the ratio of the level of total IgG in the experimental groups to the control (OVA).

Результаты и обсуждение

Анализ специфического иммунного ответа показал, что при иммунизации мышей ОВА под влиянием исследуемых ПС и гидроокиси алюминия содержание как общего иммуноглобулина (IgG), так и его изоформ (IgG1 и IgG2a) увеличивалось по сравнению с контролем (ОВА) ($p < 0,05$). Расчёт индексов стимуляции (ИС) иммунного ответа по общему IgG под влиянием ПС1 и ПС2 и гидроокиси алюминия составил, соответственно, 25; 65,9 и 33,8, что свидетельствует о проявлении ПС значительной адъювантной активности, сопоставимой с эффектом гидроокиси алюминия (таблица, рис. 1).

Сравнение адъювантной активности с учётом ИС показало, что эффект ПС1 по общему IgG и

IgG1 аналогичен эффекту гидроокиси алюминия ($p > 0,05$), а по IgG2a значимо превосходил таковой ($p < 0,05$). Эффект ПС2 превосходил таковой у гидроокиси алюминия по уровню общего IgG ($p < 0,05$), а также значимо превышал по уровню IgG1 ($p < 0,05$) и по уровню IgG2a ($p < 0,05$) (см. таблицу).

Иммунный ответ к различным антигенам требует участия разных типов иммунных реакций. Так, ответ Th1 коррелирует с индукцией клеточного иммунитета, необходимого для защиты от внутриклеточных инфекционных агентов (бактерии, простейшие) и характеризуется усиленной выработкой IgG2a, IgG2b, IgG3 у мышей. Ответ же Th2 контролирует гуморальный иммунитет, который эффективен для защиты от большинства бактериальных и ряда вирусных инфекций и характеризуется усиленной продукцией IgG1 [12–14].

Именно адъювант определяет направленность ответа по Th1 или Th2 пути, генерируемого антигенами [13]. Для отражения баланса Th1/Th2 или характеристики направленности иммунного ответа по Th1 или Th2 типу применяются индексы IgG1/IgG2a.

Соотношение изоформ IgG1/IgG2a (в мкг/мл) для ПС1 и ПС2 составило, соответственно, 2,5 и 1,3, что свидетельствует об активации обеих эффекторных субпопуляций Т-лимфоцитов (Th1 и Th2). Под влиянием гидроокиси алюминия этот показатель составил 23,3, что свидетельствует о преимущественной продукции IgG1, т. е. об активации Th2, и, следовательно, о стимуляции гуморального иммунного ответа.

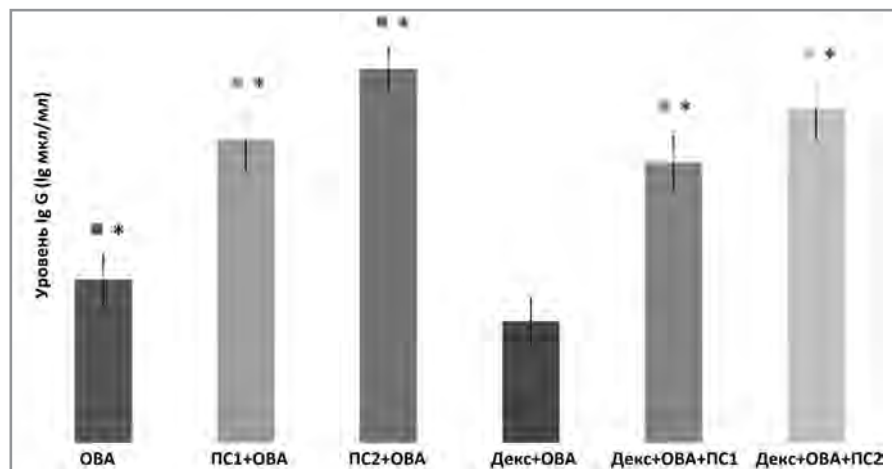


Рис. 1. Влияние ПС на уровень ОВА-специфических IgG в сыворотке крови мышей BALB/c в условиях иммуносупрессии

Примечание. Показатели $M \pm \delta$, $n=6$; * — $p < 0,05$ — значимость различий в сравнении с группой Дексаметазон+ОВА.

Fig. 1. Effect of polysaccharides (PS) on the level of OVA-specific IgG in the serum of BALB/c mice under immunosuppression

Note. $M \pm \delta$, $n=6$ indicators; * — $P < 0.05$ — significance of differences in comparison with the Dexamethasone + OVA group.

Анализ профиля цитокинов у животных, иммунизированных композициями ПС1 и ПС2 с ОВА показал усиление продукции провоспалительных (IFN- γ и IL-2) цитокинов по сравнению с контролем (ОВА) ($p < 0,05$), в то время как применение гидроксида алюминия в качестве адъюванта не оказывало значимого влияния на уровень этих цитокинов ($p > 0,05$). В отношении IL-10 (противовоспалительного медиатора) под влиянием исследуемых ПС, а также гидроксида алюминия выявлено усиление его продукции ($p < 0,05$) (рис. 2).

Также проведено изучение возможности реализации адъювантных свойств ПС в условиях иммуносупрессии, индуцированной дексаметазоном. Было установлено, что иммуносупрессия индуцировала значительное снижение уровня IgG ($p < 0,05$) по сравнению с контролем (ОВА). Введение ПС1 и ПС2 в состав вакцинных композиций способствовало усилению иммунного ответа у иммуносупрессированных животных, о чём свидетельствует увеличение содержания общего IgG по сравнению с контролем (дексаметазон+ОВА) ($p < 0,05$) (рис. 1).

При моделировании дексаметазониндуцированной иммуносупрессии у иммунизированных ОВА животных наблюдалось ингибирование продукции провоспалительных цитокинов (IFN- γ и IL-2) по отношению к контролю (ОВА) ($p < 0,05$), уровень IL-10 значимо не отличался от такового в

группе контроля (ОВА). При включении образцов ПС в состав композиций с ОВА уровень как про-, так и противовоспалительных цитокинов увеличивался по сравнению с таковым в контрольной группе (дексаметазон+ОВА) ($p < 0,05$) (см. рис. 2).

Известно, что цитокины Th1- типа (такие как IFN- γ , TNF α , IL-2, IL-12) имеют тенденцию способствовать индукции клеточного иммунного ответа на введённый антиген. Напротив, высокий уровень цитокинов Th2 типа (например, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10) способствует индукции гуморального иммунного ответа [13, 14]. В наших экспериментальных условиях под влиянием ПС морских бактерий у иммунизированных ОВА животных выявлено усиление продукции цитокинов как Th1-типа (IFN- γ), так и Th2 типа (IL-10).

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют, что ПС из морских бактерий действуют как адъюванты в условиях нормального и иммуносупрессированного организма, стимулируя смешанный Th1 (IgG2a, INF- γ) и Th2 (IgG1, IL-10) иммунный ответ к ОВА.

Нарушение иммунитета, связанное с применением глюкокортикоидов (ГК), является немаловажной проблемой. Характерная особенность ГК — иммуносупрессивная активность — является результатом подавления разных звеньев иммунного ответа. При этом эффекты ГК в значительной степени зависят от дозы и продолжи-

тельности применения. Важной стороной действия больших доз ГК является их тормозящее влияние на гуморальный и клеточный иммунный ответ. Это во многом связано с их способностью ингибировать синтез ряда провоспалительных медиаторов, продуцируемых моноцитами и макрофагами, подавлять экспрессию хемокинов и регулировать продукцию противовоспалительных цитокинов [15–17].

В их числе дексаметазон — синтетический кортикостероид, включённый в перечень ЖНЛС для медицинского применения, и широко используемый в клинической медицине в качестве специфического средства заместительной терапии и лечения аллергических, аутоиммунных, инфекционных и др. заболеваний, связанных с персистирующим воспалением. С учётом значительной имму-

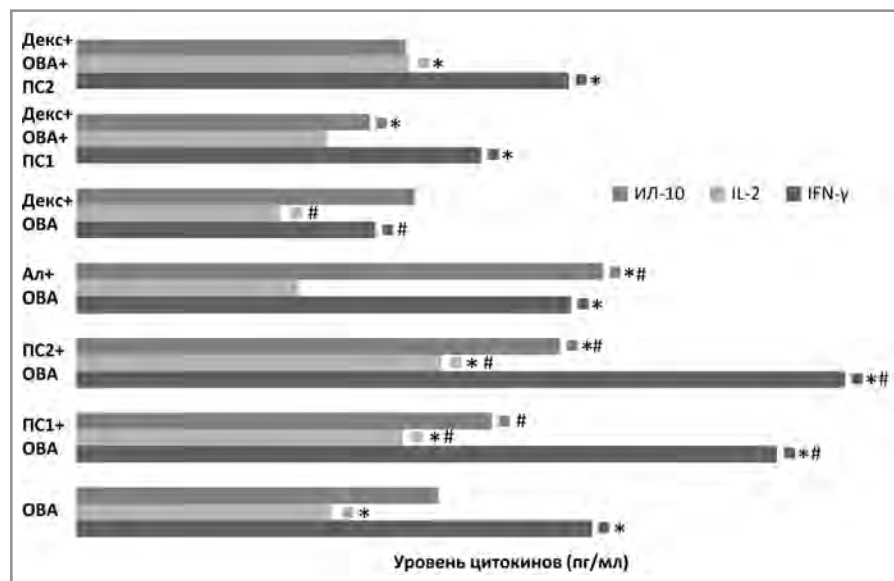


Рис. 2. Влияние ПС на продукцию про- и противовоспалительных цитокинов в условиях нормы и иммуносупрессии у мышей, иммунизированных ОВА. **Примечание.** Показатели $M \pm \delta$; $n=6$; # — $p < 0,05$ — значимость различий показателей в сравнении с группой ОВА; * — $p < 0,05$ — значимость различий показателей в сравнении с группой Дексаметазон+ОВА.

Fig. 2. Effect of PS on the production of pro- and anti-inflammatory cytokines under normal and immunosuppressive conditions in mice immunized with OVA. **Note.** $M \pm \delta$; $n=6$ indicators; # — $P < 0.05$ — the significance of the differences in indicators in comparison with the OVA group; * — $P < 0.05$ — the significance of the differences in indicators in comparison with the Dexamethasone + OVA group.

носупрессивной активности и возможности оказывать влияние на различные системы макроорганизма, дексаметазон также используют в качестве сопутствующего препарата в ходе исследований по разработке новых лекарств и для воспроизведения экспериментальных моделей иммуносупрессии [18].

Нами также использован дексаметазон для воспроизведения модели иммуносупрессии *in vivo*. В результате было установлено, что исследуемые ПС усиливают продукцию ОВА-специфических IgG и цитокинов Th1- (INF- γ) и Th2- (IL-10) профили в условиях дексаметазониндуцированной иммуносупрессии.

Литература/References

- Persing D.H., Coler R.N., Lacy M.J., Johnson D.A., Baldridge J.R., Hershberg R.M., Reed S.G. Taking toll: Lipid A mimetics as adjuvants and immunomodulators. *Trends Microbiol.* 2002; 10: s32–s37. doi: 10.1016/s0966-842x(02)02426-5.
- Casella C.R., Mitchell T.C. Putting endotoxin to work for us: Monophosphoryl lipid A as a safe and effective vaccine adjuvant. *Cell Mol Life Sci.* 2008; 65: 3231. doi: 10.1007/s00018-008-8228-6.
- Kamphuis T., Meijerhof T., Stegmann T., Lederhofer J., Wilschut J., de Haan A. Immunogenicity and protective capacity of a virosomal respiratory syncytial virus vaccine adjuvanted with monophosphoryl lipid A in mice. *PLoS ONE.* 2012; 7: e36812. doi: 10.1371/journal.pone.0036812.
- Tota J.E., Struyf F., Sampson J.N., Gonzalez P., Ryser M., Herrero R. et al. Efficacy of the AS04-adjuvanted HPV-16/18 vaccine: pooled analysis of the Costa Rica Vaccine and PATRICIA randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst.* 2020; 112: 818–828. doi: 10.1093/jnci/djz222.
- Moscovici M. Present and future medical applications of microbial exopolysaccharides. *Front Microbiol.* 2015; 6: 1012–1022. doi: 10.3389/fmicb.2015.01012.
- Lin M.H., Yang Y.L., Chen Y.P., Hua K.-F., Lu C.-P., Sheu F. et al. A novel exopolysaccharide from the biofilm of *Thermusaquaticus* YT-1 induces the immune response through Toll-like receptor 2. *J Biol Chem.* 2011; 286 (20): 17736–45. doi: 10.1074/jbc.M110.200113.
- Yu L., Sun G., Wei J., Wang Y., Du C., Li J. Activation of macrophages by an exopolysaccharide isolated from Antarctic *Psychrobacter* sp. B-3. *Chinese J. of Oceanology and Limnology* 2016; 34 (5): 1064–71. doi:10.1007/s00343-016-4393-x.
- Bai Y., Zhang P., Chen G., Cao J., Huang T., Chen K. Macrophage immunomodulatory activity of extracellular polysaccharide (PEP) of Antarctic bacterium *Pseudoalteromonas* sp. S-5. *Int Immunopharmacol.* 2012; 12 (4): 611–617. doi: 10.1016/j.intimp.2012.02.009.
- Kokoulin M.S., Kuzmich A.S., Kalinovsky A.I., Tomshich S.V., Romanenko L.A., Mikhailov V.V., Komandrova N.A. Structure and anticancer activity of sulfated O-polysaccharide from marine bacterium *Cobetia litoralis*

Эти результаты свидетельствуют о возможности использования ПС из морских грамотрицательных бактерий для модуляции иммунных процессов в иммунокомпрометированном организме, а также о возможности применения ПС в качестве иммуoadъювантов для стимуляции поствакцинального иммунитета у иммунокомпрометированных лиц.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

- KMM 3880^T. *Carbohydr Polym.* 2016; 154: 55–61. doi: 10.1016/j.carbpol.2016.08.036.
- Kokoulin M.S., Komandrova N.A., Kalinovsky A.I., Tomshich S.V., Romanenko L.A., Vaskovsky V.V. *Idiomarina abyssalis* KMM 227^T containing a 2-O-sulfate-3-N-(4-hydroxybutanoyl)-3,6-dideoxy-d-glucose. *Carbohydr Res.* 2015; 41: 100–6. doi: 10.1016/j.carres.2015.05.012.
- Богачева Н.В., Тунева Н.А., Смирнов А.А., Галямова Д.А., Попеску Л.И. Разработка биологической модели иммуносупрессии при помощи дексаметазона. *Вятский медицинский вестник* 2018; 4 (60): 39–43. [Bogacheva N.V., Tuneva N.A., Smirnov A.A., Galyamova D.A., Popescu L.I. Razrabotka biologicheskoi modeli immunosupressii pri pomoschi dek-sametazona. *Vyatskii Medicinskii Vestnik* 2018; 4 (60): 39–43. (in Russian)]
- Seder R.A., Hill A.V. Vaccines against intracellular infections requiring cellular immunity. *Nature* 2000; 406: 793–798. doi: 10.1038/35021239.
- McKee A.S., Munks M.W., Marrack P. How do adjuvants work? Important considerations for new generation adjuvants. *Immunity.* 2007; 27: 687–690. doi: 10.1016/j.immuni.2007.11.003.
- Coffman R.L., Sher A., Seder R.A. Vaccine Adjuvants: Putting Innate Immunity to Work. *Immunity* 2010; 33 (4): 492–503. doi: 10.1016/j.immuni.2010.10.002.
- Xie Y., Tolmeijer S., Oskam J.M., Tonkens T., Meijer A.H., Schaaf M.J.M. Glucocorticoids inhibit macrophage differentiation towards a pro-inflammatory phenotype upon wounding without affecting their migration. *Disease Models & Mechanisms.* 2019; 12: dmm037887. doi: 10.1242/dmm.037887.
- Cain D.W., Cidlowski J.A. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol* 2017; 17: 233–247. doi: 10.1038/nri.2017.1.
- Ma W., Gee K., Lim W., Chambers K., Angel J.B., Kozlowski M., Kumar A. Dexamethasone inhibits IL-12p40 production in lipopolysaccharide-stimulated human monocytic cells by down-regulating the activity of c-Jun N-terminal kinase, the activation protein-1, and NF-kappa B transcription factors. *J Immunol.* 2004; 172: 318–30. doi: 10.4049/jimmunol.172.1.318.
- Vormehr M., Lehar S., Kranz L.M., Tahtinen S., Oei Y., Javinal V. et al. Dexamethasone premedication suppresses vaccine-induced immune responses against cancer. *Oncotarget.* 2020; 9 (1): e1758004. DOI: 10.1080/2162402X.2020.1758004.

Информация об авторах

Кузнецова Татьяна Алексеевна — д. м. н., главный научный сотрудник лаборатории иммунологии «ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова» Роспотребнадзора, Владивосток, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-4315-6959. ResearcherID: I-8399-2018. eLIBRARY SPIN-код: 2359-1132. Scopus Author ID: 7202571979

Персиянова Елена Викторовна — к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии, «ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова» Роспотребнадзора, Владивосток, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-5686-8672 ResearcherID: I-3513-2018. eLIBRARY SPIN-код: 8385-7621. Scopus Author ID: 56311963200

Иванушко Людмила Александровна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии, «ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова» Роспотребнадзора, Владивосток, Российская Федерация. ORCID: 0000-0001-9525-

About the authors

Tatyana A. Kuznetsova — D. Sc. in medicine, G. P. Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Vladivostok, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-4315-6959. ResearcherID: I-8399-2018. eLIBRARY SPIN code: 2359-1132. Scopus Author ID: 7202571979

Elena V. Persyanova — Ph. D. in biology, G.P. Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Vladivostok, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-5686-8672 ResearcherID: I-3513-2018. eLIBRARY SPIN: 8385-7621. Scopus Author ID: 56311963200

Lyudmila A. Ivanushko — Ph. D. in medicine, G.P. Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Vladivostok, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-9525-668X. ResearcherID: K-2879-2018. eLIBRARY SPIN: 1535-7665 Scopus Author ID: 6507058048

668X. ResearcherID: K-2879-2018. eLIBRARY SPIN-код: 1535-7665 Scopus Author ID: 6507058048

Смолина Татьяна Павловна — к. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии, «ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова» Роспотребнадзора, Владивосток, Российская Федерация. ORCID: 0000-0003-4505-3627. ResearcherID: J-4344-2018. eLIBRARY SPIN-код: 3503-8898. Scopus Author ID: 6603763859

Гажда Анна Константиновна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова», Владивосток, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-2672-1629. ResearcherID: J-4350-2018. eLIBRARY SPIN-код: 1960-4471. Scopus Author ID: 6508049418

Кокоулин Максим Сергеевич — к. х. н., старший научный сотрудник лаборатории химии углеводов и липидов «Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова ДВО РАН», Владивосток, Российская Федерация. ORCID: 0000-0003-2245-6802. ResearcherID: N-8353-2013. eLIBRARY SPIN-код: 9170-5830. Scopus Author ID: 54410589100

Беседнова Наталья Николаевна — д. м. н., профессор, академик РАН, главный научный сотрудник лаборатории иммунологии «ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова» Роспотребнадзора, Владивосток, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-2760-9778. eLIBRARY SPIN-код: 8931-9002. Scopus Author ID: 7006805123

Tatyana P. Smolina — Ph. D. in biology, G.P. Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Vladivostok, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-4505-3627. ResearcherID: J-4344-2018. eLIBRARY SPIN code: 3503-8898. Scopus Author ID: 6603763859

Anna K. Gazha — Ph. D. in medicine, G.P. Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Vladivostok, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-2672-1629. ResearcherID: J-4350-2018. eLIBRARY SPIN code: 1960-4471. Scopus Author ID: 6508049418

Maksim S. Kokulin — Ph. D. in chemistry, G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Vladivostok, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-2245-6802. ResearcherID: N-8353-2013. eLIBRARY SPIN: 9170-5830. Scopus Author ID: 54410589100

Natalia N. Besednova — D.Sc. in medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, G.P. Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Vladivostok, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-2760-9778. eLIBRARY SPIN: 8931-9002. Scopus Author ID: 7006805123