

ВЛИЯНИЕ СЕЛЕНОРГАНИЧЕСКОГО СОЕДИНЕНИЯ 974ZH НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ *TLR2* И *TLR4* В КЛЕТКАХ КРОВИ И СЕЛЕЗЁНКИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ СОВМЕСТНОМ ВВЕДЕНИИ С *YERSINIA PESTIS* EV

Пятидесятникова А.Б.¹,
Дубровина В.И.¹,
Юрьева О.В.¹,
Корытов К.М.¹,
Иванова Т.А.¹,
Потапов В.А.²,
Мусалов М.В.²,
Балахонов С.В.¹

¹ ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78, Россия)

² ФГБУН Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (664033, г. Иркутск, ул. Фаворского, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Пятидесятникова Анна Борисовна,
e-mail: 50anechka@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Одним из важных направлений повышения иммуногенных свойств вакцинных штаммов против особо опасных инфекций является поиск адъювантов, которые не только стимулируют иммунологическую эффективность вакцинации, но и могут оказывать метаболическую коррекцию вакцинального процесса. Селенорганические соединения обладают иммуностропными свойствами и антиоксидантным эффектом, в связи с чем изучение влияния селенорганического соединения 2,6-дипиридиний-9-селенабицикло[3.3.1]нонан дибромида (974zh) на активность экспрессии генов *TLR2* и *TLR4* клетками макроорганизма экспериментальных животных, иммунизированных вакцинным штаммом *Yersinia pestis* EV НИИЭГ, является актуальным направлением исследований.

Цель работы. Оценка экспрессии генов *TLR2* и *TLR4* клетками иммунофагоцитарной системы экспериментальных животных, иммунизированных вакцинным штаммом *Y. pestis* EV на фоне иммуномодуляции селенорганическим соединением 974zh.

Материалы и методы. Исследование проводили на 125 сертифицированных беспородных белых мышах. Биологический материал (кровь, селезёнка) обеззараживали, селезёнку гомогенизировали. Выделение РНК и обратную транскрипцию осуществляли с помощью коммерческих комплектов реагентов. Уровень экспрессии генов *TLR2* и *TLR4* определяли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием специфических праймеров.

Результаты. При оценке врождённого иммунитета на примере клеток крови и селезёнки биомоделей выявлены особенности экспрессии генов *TLR2* и *TLR4* в ответ на введение вакцинного штамма *Y. pestis* EV на фоне иммуномодуляции препаратом 974zh. Установлено, что данный препарат индуцирует статистически значимое повышение экспрессии генов *TLR2* при совместном введении с *Y. pestis* EV как в дозе 10^4 КОЕ, так и в дозе 10^3 КОЕ.

Заключение. Таким образом, *Y. pestis* EV на фоне иммуномодуляции препаратом 974zh стимулирует экспрессию генов *TLR2* и *TLR4*, что может свидетельствовать о повышении иммуногенных свойств вакцинного штамма *Y. pestis* EV под влиянием этого препарата.

Ключевые слова: экспрессия генов, *TLR*, селенорганическое соединение, иммунитет

Для цитирования: Пятидесятникова А.Б., Дубровина В.И., Юрьева О.В., Корытов К.М., Иванова Т.А., Потапов В.А., Мусалов М.В., Балахонов С.В. Влияние селенорганического соединения 974zh на экспрессию генов *TLR2* и *TLR4* в клетках крови и селезёнки экспериментальных животных при совместном введении с *Yersinia pestis* EV. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(3): 249-255. doi: 10.29413/ABS.2024-9.3.25

Статья поступила: 16.02.2024

Статья принята: 22.05.2024

Статья опубликована: 15.07.2024

EFFECT OF THE ORGANOSELENIUM COMPOUND 974ZH ON THE TLR2 AND TLR4 GENE EXPRESSION IN BLOOD AND SPLEEN CELLS OF EXPERIMENTAL ANIMALS WHEN CO-ADMINISTERED WITH YERSINIA PESTIS EV

Pyatidesyatnikova A.B.¹,
Dubrovina V.I.¹,
Yurieva O.V.¹,
Korytov K.M.¹,
Ivanova T.I.¹,
Potapov V.A.²,
Musalov M.V.²,
Balakhonov S.V.¹

¹ Irkutsk Antiplague Research Institute
of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor
(Trilissera str. 78, Irkutsk 664047,
Russian Federation)

² A.E. Favorsky Irkutsk Institute
of Chemistry, Siberian Branch
of the Russian Academy of Sciences
(Favorskogo str. 1, Irkutsk 664033,
Russian Federation)

Corresponding author:
Anna B. Pyatidesyatnikova,
e-mail: 50anechka@mail.ru

ABSTRACT

One of the important directions for increasing the immunogenic properties of vaccine strains against highly dangerous infections is the search for adjuvants that not only stimulate the immunological effectiveness of vaccination, but can also provide a metabolic correction of the vaccination process. Organoselenium compounds have immunotropic properties and an antioxidant effect, and therefore, the study of the effect of the organoselenium compound 2,6-dipyridinium-9-selenabicyclo[3.3.1]nonane dibromide (974zh) on the activity of the TLR2 and TLR4 gene expression by macroorganism cells of experimental animals immunized with *Yersinia pestis* EV NIEG vaccine strain, is a current area of research.

The aim of the work. To assess the TLR2 and TLR4 gene expression by cells of the immune phagocyte system of experimental animals immunized with the *Y. pestis* EV vaccine strain against the background of immunomodulation with the organoselenium compound 974zh.

Materials and methods. The study was carried out on 125 certified outbred white mice. Biological material (blood, spleen) was disinfected, and the spleen was homogenized. RNA isolation and reverse transcription were performed using commercial reagent kits. The expression level of the TLR2 and TLR4 genes was determined using real-time polymerase chain reaction with specific primers.

Results. When assessing innate immunity using the example of blood and spleen cells of animal models, features of the TLR2 and TLR4 gene expression were revealed in response to the introduction of the *Y. pestis* EV vaccine strain against the background of immunomodulation with the 974zh. It was found that 974zh induces a statistically significant increase in TLR2 gene expression when co-administered with *Y. pestis* EV at a dose of both 10^4 CFU and 10^3 CFU.

Conclusion. *Y. pestis* EV against the background of immunomodulation with 974zh, stimulates the expression of the TLR2 and TLR4 genes, which may indicate an increase in the immunogenic properties of the *Y. pestis* EV vaccine strain under the influence of this preparation.

Key words: gene expression, TLR, organoselenium compound, immunity

For citation: Pyatidesyatnikova A.B., Dubrovina V.I., Yurieva O.V., Korytov K.M., Ivanova T.I., Potapov V.A., Musalov M.V., Balakhonov S.V. Effect of the organoselenium compound 974zh on the TLR2 and TLR4 gene expression in blood and spleen cells of experimental animals when co-administered with *Yersinia pestis* EV. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(3): 249-255. doi: 10.29413/ABS.2024-9.3.25

Received: 16.02.2024

Accepted: 22.05.2024

Published: 15.07.2024

ВВЕДЕНИЕ

Наибольший вклад в профилактику и борьбу с инфекционными заболеваниями внесла вакцинация, направленная на выработку иммунного ответа, который обеспечивает невосприимчивость к возбудителям инфекционных заболеваний. Больших успехов в борьбе и профилактике особо опасных инфекций достигли благодаря уже созданным вакцинам. Большая часть вакцин против особо опасных инфекций представляет собой аттенуированные штаммы возбудителей или инактивированные патогены, обладающие не только иммуногенной и протективной активностью, но также остаточной вирулентностью и реактогенностью. Химические, субъединичные и комбинированные вакцины не обладают достаточной иммуногенной активностью и не могут сравниться с живыми по эффективности [1]. Поэтому поиск неспецифических факторов, способных снижать степень негативного влияния живых вакцин на организм и повышать их иммуногенную активность, позволяя снизить дозу антигена, является актуальным. Адьюванты могут усиливать иммунный ответ на введение вакцины с помощью различных механизмов, в том числе за счёт активации гуморальных и клеточных факторов врождённого иммунитета [1]. Естественный иммунитет формирует раннюю линию защиты макроорганизма от микробов с дальнейшей инициацией адаптивного. Адьюванты способны инициировать иммунные реакции врождённой иммунной системы через паттерн-распознающие рецепторы (PRRs, pattern recognition receptors) [2].

К одному из семейств PRRs относятся Toll-подобные рецепторы (TLR, Toll-like receptors), которые осуществляют распознавание молекулярных структур патогенов и являются важным элементом в механизме как врождённого, так и адаптивного иммунного ответа [3]. На сегодняшний день установлено не менее 10 типов TLR у человека и 13 – у мышей. В основном TLR экспрессированы на клетках тканей, которые выполняют иммунные функции и непосредственно вступают в связь с патогенами. Рецепторы различаются по адаптерным белкам, локализируются как на клеточной мембране, так и внутри клетки, обеспечивая проведение внутриклеточного активационного сигнала [4].

Полагают, что Toll-подобные рецепторы 2-го и 4-го типов являются специфичными для ранней встречи патогенных бактерий с клетками хозяина. Рецепторы этих двух типов имеют широкий спектр активирующих их лигандов, локализованных на бактериях. *TLR2* и *TLR4* экспрессированы на моноцитах, макрофагах, нейтрофилах и миелоидных дендритных клетках, на эндотелии, эпителиальных клетках кишечника и гепатоцитах. При взаимодействии TLR с лигандами происходит индукция первостепенных провоспалительных факторов с последующим незамедлительным развитием механизмов как врождённого, так и приобретённого иммунитета.

Применение иммуномодулирующих адьювантов даёт возможность активировать врождённый иммунитет за счёт стимуляции TLR, что может быть использовано при разработке новых препаратов для лечения инфекционных заболеваний и создания вакцин для их про-

филактики [5]. В последние годы соединения синтетического происхождения, влияющие на иммуногенез, активно исследуются и внедряются в практику в качестве адьювантов [6, 7].

Ранее проведённые эксперименты на животных показали, что экспериментальный синтетический селенорганический препарат 2,6-дипиридиния-9-селенабицикло[3.3.1]нонандибромида (974zh) обладает иммуностропными свойствами. Сочетанное применение с вакцинным штаммом *Y. pestis* EV НИИЭГ позволяет сохранить его иммуногенность при снижении антигенной нагрузки на порядок (с 10^4 КОЕ до 10^3 КОЕ) и уменьшает аллергическую реакцию в процессе вакцинации [8, 9].

Учитывая положительное влияние данного соединения на макроорганизм, исследования экспериментального синтетического селенорганического соединения в сочетании с вакцинными штаммами в качестве адьюванта, который будет индуцировать повышение экспрессии генов Toll-подобных рецепторов, являются перспективными.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение влияния селенорганического соединения 974zh на экспрессию генов *TLR2* и *TLR4* в клетках периферической крови и селезёнки экспериментальных животных при введении *Y. pestis* EV НИИЭГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данной работе использовали синтетическое селенорганическое соединение 2,6-дипиридиния-9-селенабицикло[3.3.1]нонандибромида (974zh) (ФГБУН Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН) и вакцинный штамм *Y. pestis* EV НИИЭГ (ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора).

В эксперименте в качестве биомоделей использовали сертифицированных беспородных белых мышей (125 шт.) обоих полов, стандартных по весу (18–20 г) и условиям содержания. Работу с животными проводили в соответствии с требованиями Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22.09.2010 по охране животных, используемых в научных целях, и «Правил надлежащей лабораторной практики», утверждённых приказом Министерства здравоохранения № 199н от 01.04.2016. Исследование одобрено локальным этическим комитетом института (протокол № 3 от 01.06.2020; протокол № 7 от 15.11.2021).

Животных разделили на четыре опытные и одну контрольную группы (по 25 особей). Исследуемый препарат 974zh в дозе 2,5 мг/кг живого веса вводили животным подкожно в левую заднюю лапу в объёме 0,5 мл, культуру клеток – подкожно в заднюю правую лапу в объёме 0,5 мл. Биомоделей I опытной группы инокулировали вакцинным штаммом *Y. pestis* EV НИИЭГ в дозе 10^3 КОЕ на особь, II опытной группы – в дозе 10^4 КОЕ, III опытной

группы – в дозе 10^3 КОЕ совместно с препаратом 974zh, IV опытной группы – в дозе 10^4 КОЕ в сочетании с 974zh. В контрольной (V) группе использовали интактных белых мышей. Наблюдения осуществлялись на протяжении 21 суток. Белых мышей из эксперимента выводили гуманным способом. Забор биологического материала проводили на 1-е, 3-и, 7-е, 14-е и 21-е сутки. Селезёнку подвергали гомогенизации (растиранию). Кровь использовали цельную.

Обеззараживание материала проводили согласно методическим указаниям МУ 3.5.5.1034-01. Образцы в объёме 100 мкл помещали в микроцентрифужные пробирки типа «Eppendorf», смешивали с 300 мкл лизирующего буфера и прогревали при температуре 65°C в течение 15 мин.

Выделение молекулы РНК проводили с использованием комплекта реагентов для выделения тотальной РНК из цельной крови, клеточных культур и образцов тканей РНК-ЭКСТРАН (ООО «Синтол», Москва). Для расщепления остаточной двуцепочной ДНК в пробах применяли фермент ДНКаз (ООО «Синтол», Москва) согласно прилагаемой инструкции.

Синтезирование первой цепи ДНК на РНК-матрице проводили при использовании набора реагентов для проведения реакции обратной транскрипции (ОТ) (ООО «Синтол», Москва).

Экспрессию *TLR2* и *TLR4* исследовали с помощью набора реагентов для проведения полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) в присутствии SYBS Green 1 (ООО «Синтол», Москва). ПЦР-РВ проводили в амплификаторе, детектирующем ДТ-прайм (ООО «ДНК-технологии», Москва). Специфичные праймеры и их последовательность, используемые в реакции, представлены в таблице 1.

ТАБЛИЦА 1
ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ПРАЙМЕРОВ МЫШИНЫХ TLR
ДЛЯ ПЦР В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ
TABLE 1
SEQUENCE OF MOUSE TLR PRIMERS FOR REAL-TIME PCR

№	Ген	Последовательность (5' → 3')	Размер (bp)
1	<i>TLR2</i>	F: 5'-CAGCTGGAGAACTCTGACCC-3' R: 5'-CAAAGAGCCTGAAGTGGGAG-3'	193
2	<i>TLR4</i>	F: 5'-CAA CAT CAT CCA GGA AGGC-3' R: 5'-GAA GGC GAT ACA ATT CCA CC-3'	206

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ MS Excel (Microsoft Corp., США). Статистическую значимость оценивали с использованием U-критерия Манна – Уитни. Относительную концентрацию (ОК) копий генов TLR рассчитывали в программе RealTime_PCR v. 7.7 (ООО «ДНК-технологии», Москва) и выражали в условных единицах (у. е.). Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

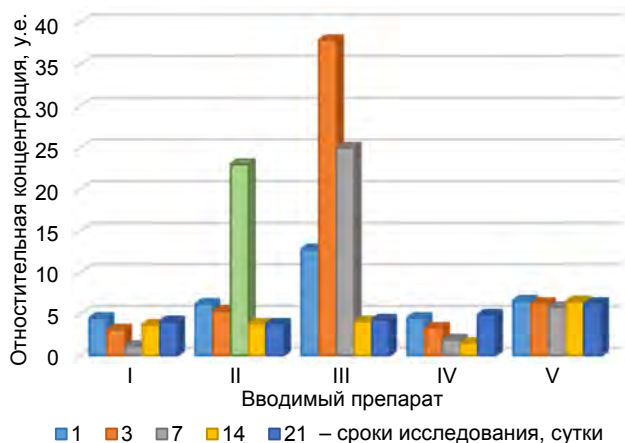
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что селенорганическое соединение 974zh индуцирует повышение экспрессии генов *TLR2* в крови на 1-е сутки с последующим увеличением к 3-м и 7-м суткам, а в селезёнке – на 3-и и 14-е сутки при введении данного препарата совместно с вакцинным штаммом *Y. pestis* EV в дозе на порядок ниже общепринятой, т. е. 10^3 КОЕ. Так, в III группе животных относительная концентрация *TLR2* в крови составила на 1-е сутки исследования 12,8 у. е., на 3-и сутки – 37,9 у. е., на 7-е сутки – 25 у. е. Таким образом, медианные значения ОК *TLR2* в клетках крови были выше значений I группы в 2,8 раза на 1-е сутки исследования, в 12,3 раза – на 3-и, в 22,7 раза ($p < 0,05$) – на 7-е сутки. Значение медианы у животных III группы было в 2,1 раза больше на 1-е сутки и в 7,1 раза ($p < 0,05$) – на 3-и сутки по сравнению со II группой. Кроме того, уровень экспрессии генов *TLR2* у животных III группы статистически значимо возрастал по сравнению с таковым в IV группе и был в 2,8 раза выше на 1-е сутки, в 11,6 раза – на 3-и, в 13,2 раза – на 7-е, в 2,8 раза ($p < 0,05$) – на 14-е сутки исследования. В клетках крови животных I группы экспрессия данного типа Toll-подобного рецептора не увеличивалась и была ниже, чем в остальных группах экспериментальных животных (рис. 1а).

В клетках селезёнки белых мышей III группы ОК экспрессии генов *TLR2* была существенно выше по сравнению с этим же показателем в других опытных группах и в контроле. На 3-и сутки ОК составила 947 у. е., что в 4,7 раза ($p < 0,05$) выше, чем в I группе, в 1,7 раза ($p < 0,05$) выше, чем во II группе, и в 155,2 раза ($p < 0,05$) выше, чем в IV группе. На 14-е сутки наблюдений ОК III группы составила 501,1 у. е. и была статистически значимо выше этого же показателя во всех остальных группах экспериментальных животных (рис. 1б).

Уровень экспрессии генов *TLR4* в крови экспериментальных животных, иммунизированных *Y. pestis* EV (10^3 КОЕ) в сочетании с селенорганическим соединением (III группа), был статистически значимо выше в 5,5 раза ($p < 0,05$) экспрессии генов данного типа Toll-подобного рецептора у животных, которым вводили только вакцинный штамм *Y. pestis* EV в дозе 10^4 КОЕ (II группа), и в 2,4 раза ($p < 0,05$) выше по сравнению с мышами, иммунизированными *Y. pestis* EV в дозе 10^4 КОЕ совместно с препаратом 974zh (IV группа), на 1-е сутки наблюдений. Статистически значимое увеличение показателей медианы ОК экспрессии генов *TLR4* наблюдалось на 7-е сутки в пробах крови животных III группы относительно животных I группы и было выше в 3,9 раза ($p < 0,05$). В других случаях статистически значимого повышения экспрессии не возникало. На 3-и, 14-е, 21-е сутки статистически значимого повышения относительной концентрации экспрессии генов *TLR4* в клетках крови не отмечалось (рис. 2а).

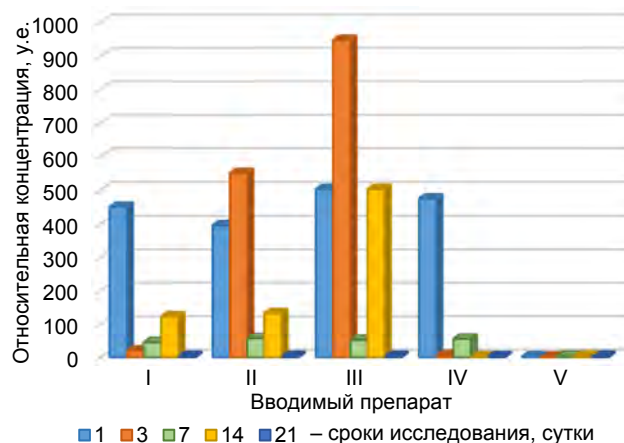
Введение биомоделям экспериментального препарата 974zh в комплексе с *Y. pestis* EV в дозе 10^3 КОЕ (III группа) вызывало повышение экспрессии генов *TLR4* в клетках селезёнки. На 1-е сутки наблюдалось увеличение концентрации по сравнению с V группой (контроль-



а

РИС. 1.

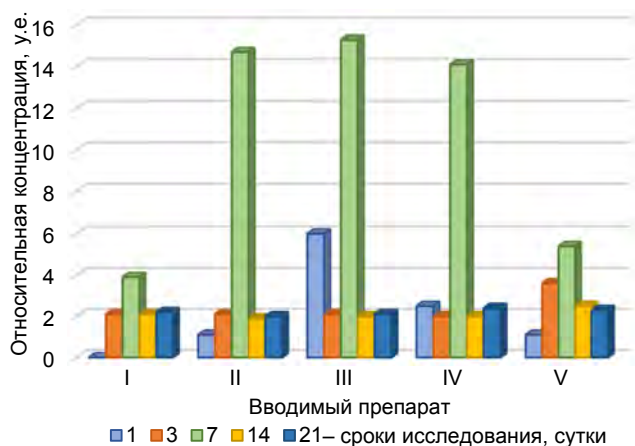
Относительная концентрация экспрессии генов *TLR2* в клетках крови (**а**) и селезёнки (**б**) белых мышей (у. е.): I – *Y. pestis* EV в дозе 10^3 KOE; II – *Y. pestis* EV в дозе 10^4 KOE; III – *Y. pestis* EV в дозе 10^3 KOE + 974zh; IV – *Y. pestis* EV в дозе 10^4 KOE + 974zh; V – контроль; * – $p < 0,05$



б

FIG. 1.

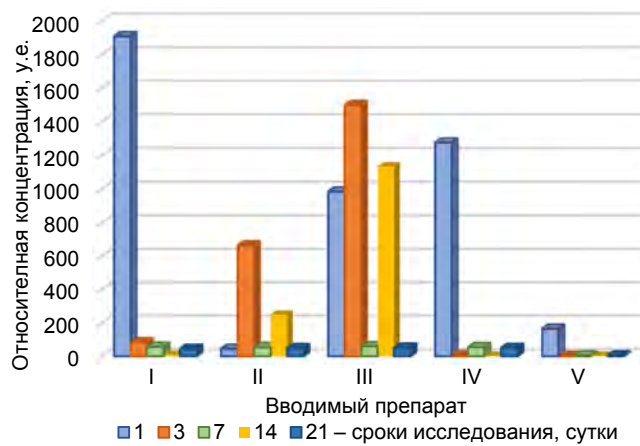
Relative concentration of *TLR2* gene expression in blood (**a**) and spleen (**б**) cells of white mice (c. u.): I – *Y. pestis* EV at a dose of 10^3 CFU; II – *Y. pestis* EV at a dose of 10^4 CFU; III – *Y. pestis* EV at a dose of 10^3 CFU + 974zh; IV – *Y. pestis* EV at a dose of 10^4 CFU + 974zh; V – control group; * – $p < 0,05$



а

РИС. 2.

Относительная концентрация экспрессии генов *TLR4* в клетках крови (**а**) и селезёнки (**б**) белых мышей (у. е.): I – *Y. pestis* EV в дозе 10^3 KOE; II – *Y. pestis* EV в дозе 10^4 KOE; III – *Y. pestis* EV в дозе 10^3 KOE + 974zh; IV – *Y. pestis* EV в дозе 10^4 KOE + 974zh; V – контроль; * – $p < 0,05$



б

FIG. 2.

Relative concentration of *TLR4* gene expression in blood (**a**) and spleen (**б**) cells of white mice (c. u.): I – *Y. pestis* EV at a dose of 10^3 CFU; II – *Y. pestis* EV at a dose of 10^4 CFU; III – *Y. pestis* EV at a dose of 10^3 CFU + 974zh; IV – *Y. pestis* EV at a dose of 10^4 CFU + 974zh; V – control group; * – $p < 0,05$

ная) и II группой, где белым мышам был введён только вакцинный штамм *Y. pestis* EV в дозе 10^4 KOE. По сравнению с другими экспериментальными группами на 1-е сутки экспрессия *TLR4* была ниже. Селенорганический препарат индуцировал экспрессию генов *TLR4* на 3-и и 14-е сутки. Относительная концентрация экспрессии генов в III группе на 3-и сутки составляла 1500 у. е., что в 17,8 раза ($p < 0,05$) выше концентрации в I группе, в 2,3 раза ($p < 0,05$) выше, чем во II группе, и в 256,4 раза ($p < 0,05$) выше, чем в IV группе. На 14-е сутки уровень экспрессии генов *TLR4* в клетках селезёнки животных III группы также был статистически значимо выше, чем

в I, II и IV группах, в 133,7, 4,5 и 283,8 раза соответственно. На 7-е и 21-е сутки статистически значимых различий между медианными значениями экспрессии генов *TLR4* у группы биомоделей, иммунизированных *Y. pestis* EV в дозе 10^3 KOE в сочетании с 974zh, и других опытных групп не регистрировалось (рис. 26).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выявленные особенности экспрессии генов *TLR2* и *TLR4* в клетках врождённого иммунитета

биомоделей в ответ на введение штаммов *Y. pestis* EV НИ-ИЭГ по уровню и кинетике зависят от количества введённого антигена (КОЕ) вакцинного штамма и наличия или отсутствия вводимого препарата 974zh. Данное экспериментальное селенорганическое соединение индуцирует повышение экспрессии генов *TLR2* при совместном введении с *Y. pestis* EV в дозе на порядок ниже общепринятой (10^3 КОЕ) на 1-е, 3-и и 7-е сутки наблюдения в клетках крови и на 3-и и 14-е сутки в клетках селезёнки.

В ответ на введение экспериментальным биомоделем препарата 974zh с вакцинным штаммом *Y. pestis* EV зарегистрировано повышение экспрессии *TLR4* клетками крови на 1-е и 7-е сутки, в клетках селезёнки – на 1-е, 3-и и 14-е сутки эксперимента. Исследования показали, что при введении синтетического селенорганического соединения в сочетании с вакцинным штаммом *Y. pestis* EV при снижении иммунизирующей дозы до 10^3 КОЕ происходит усиление экспрессии генов *TLR2* и *TLR4* в клетках крови и селезёнки биомоделей практически во все сроки наблюдения.

Введение *Y. pestis* EV как в стандартной дозе (10^4 КОЕ), так и в дозе на порядок ниже (10^3 КОЕ), но без экспериментального селенорганического препарата, не вызывало значительных и статистически значимых изменений экспрессии генов исследуемых типов Toll-подобных рецепторов.

Всё вышеизложенное убеждает в том, что повышение экспрессии генов *TLR2* и *TLR4* может усиливать иммунный ответ на вакцину и способствовать эффективной борьбе с чумной инфекцией. Поэтому экспериментальное селенсодержащее соединение 2,6-дипиридиний-9-селенабицикло[3.3.1]нонан дибромид (974zh) можно рассматривать как перспективный адъювант.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Свитич О.А., Лавров В.Ф., Кукина П.И., Скандарян А.А., Ганковская Л.В., Зверев В.В. Перспективы использования агонистов рецепторов врожденного иммунитета и дефектных вирусных интерферирующих частиц в качестве адъювантов нового поколения. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2018; 15(1): 76-86. [Svitich OA, Lavrov VF, Kukina PI, Iskandaryan AA, Gankovskaya LV, Zverev VV. Agonists of receptors of the innate immunity and defective viral particles as new generation of adjuvants. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018; 17(1): 76-86. (In Russ.)]. doi: 10.31631/2073-3046-2018-17-1-76-86

Сведения об авторах

Пятидесятникова Анна Борисовна – младший научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6381-4517>

Дубровина Валентина Ивановна – доктор биологических наук, заведующая лабораторией патофизиологии, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, e-mail: dubrovina-valya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8561-6207>

2. Андреев Ю.Ю., Топтыгина А.П. Адъюванты и иммуномодуляторы в составе вакцин. *Иммунология*. 2021; 42(6): 720-729. [Andreev YuYu, Toptygina AP. Adjuvants and immunomodulators in vaccines. *Immunologiya*. 2021; 42(6): 720-729. (In Russ.)]. doi: 10.33029/0206-4952-2021-42-6-720-729
3. Ковальчук Л.В., Хорева М.В., Никонова А.С. Распознающие рецепторы врожденного иммунитета (NLR, RLR и CLR). *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2011; 88(1): 93-100. [Koval'chuk LV, Khoreva MV, Nikonova AS. Recognition receptors of innate immunity (NLR, RLR, and CLR). *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2011; 88(1): 93-100. (In Russ.)].
4. Мамедова Л.Н., Тарасова Г.Н. Клинико-патогенетическая характеристика TLR. *Медицинский вестник Юга России*. 2012; (1): 12-15. [Mamedova LN, Tarasova GN. Clinical and pathogenetic TLR description. *Medical Herald of the South of Russia*. 2012; (1): 12-15. (In Russ.)].
5. Никонова А.А., Хаитов М.Р., Хаитов Р.М. Перспективы использования агонистов и антагонистов Toll-подобных рецепторов для профилактики и лечения вирусных инфекций. *Медицинская иммунология*. 2019; 21(3): 397-406. [Nikonova AA, Khaitov MR, Khaitov RM. Prospects of Toll-like receptor agonists and antagonists for prevention and treatment of viral infections. *Medical Immunology (Russia)*. 2019; 21(3): 397-406. (In Russ.)]. doi: 10.15789/1563-0625-2019-3-397-406
6. Kostinov MP, Akhmatova NK, Khromova EA, Kostinova AM. Cytokine Profile in human peripheral blood mononuclear leukocytes exposed to immunoadjuvant and adjuvant-free vaccines against influenza. *Front Immunol*. 2020; 11(1351): 1-10. doi: 10.3389/fimmu.2020.01351
7. Talayev V, Zaichenko I, Svetlova M, Matveichev A, Babaykina O, Voronina E, et al. Low-dose influenza vaccine Grippol Quadrivalent with adjuvant Polyoxidonium induces a T helper-2 mediated humoral immune response and increases NK cell activity. *Vaccine*. 2020; 38(42): 6645-6655. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.07.053
8. Дубровина В.И., Старовойтова Т.П., Юрьева О.В., Витязева С.А., Пятидесятникова А.Б., Иванова Т.А., и др. Структурная перестройка органов белых мышей, вакцинированных *Yersinia pestis* EV в сочетании с селенорганическим соединением 974zh. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(3): 110-120. [Dubrovina VI, Starovoytova TP, Yur'eva OV, Vityazeva SA, Pyatidesyatnikova AB, Ivanova TA, et al. Structural rearrangement of organs of white mice vaccinated with *Yersinia pestis* EV in combination with organoselenium compound 974zh. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(3): 110-120. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2022-7.3.12
9. Dubrovina VI, Starovoytova TP, Yur'eva OV, Pyatidesyatnikova AB, Potapov VA, Musalov MV, et al. Effect of a synthetic organoselenium compound on post-vaccination immunopoiesis in the red bone marrow and cell composition of peripheral blood of white mice vaccinated with *Yersinia pestis* EV. *Bull Exp Biol Med*. 2021; 171: 651-655. doi: 10.1007/s10517-021-05287-0

Юрьева Ольга Викторовна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, e-mail: olga.yur1963@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7357-2219>

Корытов Константин Михайлович – научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, e-mail: konstmikhkor@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1137-6049>

Иванова Татьяна Александровна – заведующая лабораторией экспериментальных животных, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, e-mail: ita0707@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4738-8906>

Потапов Владимир Алексеевич – доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией халькогенорганических соединений, ФГБУН Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, e-mail: amosova@irioch.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3151-6726>

Мусалов Максим Викторович – кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории халькогенорганических соединений, ФГБУН Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, e-mail: musalov_maxim@irioch.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7638-8377>

Балахонov Сергей Владимирович – доктор медицинских наук профессор, директор, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4201-5828>

Information about the authors

Anna B. Pyatidesyatnikova – Junior Research Officer at the Pathophysiological Laboratory, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6381-4517>

Valentina I. Dubrovina – Dr. Sc. (Biol.), Head of the Pathophysiological Laboratory, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor, e-mail: dubrovinavalya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8561-6207>

Olga V. Yurieva – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Pathophysiological Laboratory, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor, e-mail: olga.yur1963@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7357-2219>

Konstantin M. Korytov – Research Officer at the Pathophysiological Laboratory, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor, e-mail: konstmikhkor@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1137-6049>

Tatyana A. Ivanova – Head of the Laboratory of Experimental Animals, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6017-9610>

Vladimir A. Potapov – Dr. Sc. (Chem.), Professor, Head of the Laboratory of Chalcogen Organic Compounds, A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, e-mail: amosova@irioch.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3151-6726>

Maxim V. Musalov – Cand. Sc. (Chem.), Senior Researcher at the Laboratory of Chalcogen Organic Compounds, A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, e-mail: musalov_maxim@irioch.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7638-8377>

Sergey V. Balakhonov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Director, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4201-5828>