

Адьюванты – настоящее и будущее вакцин

Ирина Широкова, «Ремедиум»

Вакцинация является одним из ключевых способов избежать развития многих тяжелых заболеваний. По данным ВОЗ, она позволяет предотвратить 2–3 млн смертей в год, а при большем охвате населения прививками эта цифра может увеличиться еще на 1,5 млн [1]. В то же время серьезной проблемой остается создание вакцин, способных эффективно и безопасно формировать иммунитет. Научные исследования и клиническая практика убедительно показали, что оптимальным решением проблемы является введение адьювантов в состав субъединичных и рекомбинантных вакцин [2]. Такой подход уже способствовал созданию более эффективных вакцин против гриппа, а также гепатита В и вируса папилломы человека [3].

ОТКРЫТИЯ, ИЗМЕНИВШИЕ ВЗГЛЯД НА ВАКЦИНАЦИЮ

Адьюванты – неспецифические иммуностимуляторы неорганической и органической природы, повышающие специфический иммунный ответ на антигены, – используются уже более 90 лет и в настоящее время являются компонентами более 30 лицензированных вакцин от разных производителей. Их открытие состоялось в 1925 г., когда французский ветеринар Гастон Рамон, проводя иммунизацию лошадей столбнячным и дифтерийным токсинами, заметил, что более сильный ответ наблюдался у тех животных, у которых в месте инъекции развился абсцесс. Добавляя к антигенам некоторые вещества (крахмал, тапиоку и др.), он смог индуцировать стерильные абсцессы в месте введения инактивированного токсина и тем самым увеличить выработку антител. Так подтвердилась гипотеза о том, что вещества, способные вызывать воспаление в месте инъекции, могут увеличивать выход анатоксинов. Но главное, была доказана возможность искусственного повышения активности анатоксинов путем добавления к антигенам различных веществ и появилась сама концепция адьювантной поддержки вакцинации [3, 4].

Немногим позже, в 1926 г., Александр Гленни в ходе совместной научной работы с лондонскими

коллегами обнаружил иммуностимулирующее действие солей алюминия. Ученые установили, что алюмопреципитация дифтерийного токсина значительно повышает его антигенные свойства. В 1932 г. соли алюминия впервые и весьма успешно использовали в вакцинах для иммунизации людей. С тех пор для увеличения антигенности токсидов применяли преципитацию белков различными металлами, однако наилучший эффект был достигнут с использованием алюминия. Около 70 лет соли алюминия (гидроксид алюминия, фосфат алюминия и сульфат алюминия) оставались единственными адьювантами, которые применялись в лицензированных вакцинах. Однако, несмотря на широкое и постоянное использование этих соединений, иммунный механизм их действия остался невыясненным. В то же время было доказано, что применение алюминиевых адьювантов главным образом способствует увеличению выработки антител, и они подходят для использования в вакцинах, действие которых направлено против патогенов, в основном убитых антителами. Так, например, выяснилось, что алюминиево-адьювантные вакцины не смогли предотвратить инфекцию, вызванную внутриклеточными возбудителями [3, 4].

Другой ранней попыткой в данной сфере стало создание т.н. неполного адьюванта Фрейнда, который

содержал убитые микобактерии, суспензированные в масляной фазе водной эмульсии. Несмотря на то что адьювант Фрейнда оказался мощным стимулятором неспецифических иммунных реакций, он не нашел применения в клинической практике из-за высокой реактогенности и токсичности. Его стали использовать в экспериментальных целях, вакцинируя лабораторных животных [3, 4].

Еще одно важное открытие было сделано в 1950 г. А. Джонсоном с коллегами. Исследователи обнаружили, что липополисахариды из грамотрицательных бактерий или родственные соединения, такие как липид А, обладают иммуностимулирующим эффектом [5]. «История адьювантов очень старая, – подытожила Сусанна Харит, руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА, выступая на симпозиуме по вакцинопрофилактике в рамках Ассамблеи «Защищенное поколение. – Их открыли случайно. Затем адьювантами стали заниматься прицельно. Были сформированы первые представления о том, что такое адьювант и как он может влиять на иммунный ответ».

ВОЗМОЖНОСТИ И РОЛЬ СОВРЕМЕННЫХ АДЬЮВАНТОВ

После эмпирического открытия первых адьювантов произошел качественный скачок в развитии концепции стимулирования

иммунного ответа организма. Он был связан с быстрым накоплением знаний о механизме взаимодействия иммунной системы с патогенами, более глубоким пониманием роли адъювантов в проведении эффективной вакцинопрофилактики. На сегодняшний день доказано, что включение в состав вакцин адъювантов одной из самых передовых технологий, позволяющей снизить количество антигена и иммунизаций при создании стойкого иммунитета к инфекционным заболеваниям. Это особенно важно для уязвимых групп населения, которые плохо реагируют на традиционные вакцины: детей, пожилых людей и людей с ослабленным иммунитетом. У адъювантных технологий имеется потенциал для предотвращения инфекционных заболеваний глобального значения, когда успешная вакцинация на основе традиционных подходов невозможна [3].

Эту позицию ведущих зарубежных экспертов в полной мере разделяют российские специалисты. Так, по словам **Дмитрия Лиознова**, заместителя директора по научной работе НИИ гриппа имени А.А. Смородинцева, одним из подходов к совершенствованию вакцин является включение в их состав адъювантов, позволяющих снизить дозу антигена вируса. Так, противогриппозная вакцина с адъювантом азоксимера бромид позволяет снизить дозу антигенов вируса гриппа в 3 раза.

Но в мировом масштабе это еще не предел. Дмитрий Лиознов привел в пример Великобританию, в которой в настоящее время разрабатывается противогриппозная вакцина, содержащая 15 штаммов вируса гриппа. «При этом доза антигена в ней в 100 раз меньше, чем в традиционной вакцине», – подчеркнул российский эксперт. В данном случае речь идет

об антиген-сберегающей технологии, позволяющей за счет уменьшения дозы антигенов вируса увеличить количество выпускаемых доз вакцин и повысить их доступность для населения. «ВОЗ указывает на важность этого момента, поскольку, с одной стороны, в ряде стран существует дефицит вакцин, а с другой – остается опасность пандемий», – констатировал Дмитрий Лиознов.

Аналогично оценивает роль адъювантов и Сусанна Харит, которая отметила, что современная адъювантная вакцина с азоксимера бромидом при меньшей дозе антигена вируса гриппа по эффективности полностью соответствует неадъювантной с большей дозой вируса, но может иметь при этом меньшую реактогенность. Что касается областей применения адъювантов, то они заметно расширились, в частности за счет онкологии. «Огромное внимание адъювантам уделяется и при создании ВИЧ-вакцин, потому что они участвуют в стимуляции Т-хелперов 1 типа», – сообщила Сусанна Харит. По ее словам, несмотря на разный механизм действия, практически все адъюванты изначально действуют на антиген-презентирующую клетку. Кроме того, некоторые из них способны взаимодействовать с В-лимфоцитами, что тоже приводит к увеличению гуморального иммунного ответа. Изучается влияние адъювантов на клеточное звено иммунитета и синтез различных цитокинов, в частности интерферона-гамма.

«Ведущая роль в создании гуморального и клеточного иммунитета принадлежит дендритным клеткам, – уточнил **Михаил Костинов**, руководитель лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова. – Все вакцины, как субъединичные, так и сплит, а также адъювантные, способны активировать дендритные клетки. Единственное различие в том, что кратность

нарастания численности дендритных клеток при введении адъювантной вакцины с азоксимера бромидом почти вдвое выше, чем при введении неадъювантной вакцины, и это различие сохраняется даже спустя месяц после вакцинации. ДК необходимы не только для получения ответа на вакцину, но и для эффективного иммунного ответа на любые возбудители. Высокий уровень ДК – один из факторов снижения инфекционной заболеваемости в целом». Эксперт также указал на то, что сочетание антигена и адъюванта в адъювантной вакцине приводит к более выраженной экспрессии рецепторов, чем применение только антигена или адъюванта. Адъювант увеличивает скорость, с которой дендритные клетки направляются в лимфоузлы. Он также ускоряет созревание дендритных клеток. При этом наблюдается выраженная активация и клеточного, и гуморального иммунитета. «В присутствии адъюванта 5 мкг антигена вируса гриппа вызывает такую же активацию клеточного и гуморального иммунитета, как и 15 мкг антигена без адъюванта, что было доказано и в экспериментах на животных, и в ходе клинических исследований», – сообщил Михаил Костинов. Он особо отметил, что независимо от того, какие вакцины против гриппа прививают – субъединичные и сплит или адъювантные, – все они активируют как врожденный, так и адаптивный иммунитет. Но адъювантная вакцина имеет очевидные преимущества, причем не только в отношении вируса гриппа, но и возбудителей других гриппоподобных заболеваний. «Иммунитет создается быстро, в короткие сроки, вакцина формирует долгую клеточную память, – подчеркнул эксперт. Он также провел сравнение количества антител, выработанных после введения 3 видов противогриппозных вакцин: субъединичной, сплит и адъювантной, отметив, что даже

через 12 месяцев уровень антител к двум штаммам гриппа у адьювантной вакцины выше. Более того, при введении адьювантной вакцины против гриппа могут активизироваться дополнительные рецепторы, которые отвечают за бактериальную сенсibilизацию, распознавание антибактериальных антигенов. Кроме того, активируется противовирусный иммунитет в целом. Исследования показали, что у людей, привитых адьювантной вакциной против гриппа, частота респираторных инфекций составляет примерно 9%, у привитых субъединичной вакциной – 14%, сплит-вакциной – 11%. Что касается безопасности вакцин, а этот вопрос часто волнует пациентов, то, по словам Михаила Костинова, при иммунизации адьювантной вакциной активируются механизмы, предупреждающие развитие гипериммунного ответа, это приводит к тому, что снижается развитие местных побочных реакций при вакцинации.

О клинической эффективности и иммунологической безопасности адьювантной вакцины против гриппа свидетельствуют данные более 20 летнего ее применения на практике при вакцинации различных групп иммунокомпрометированных пациентов, в том числе беременных женщин, у которых было подтверждено физиологическое течение беременности, нормальное развитие плода, отсутствие последующего влияния на состояние здоровья новорожденных и их нервно-психическое развитие [15–24].

По мнению Сусанны Харит, к профилю безопасности адьювантов сегодня предъявляются особенно высокие требования, поскольку неспецифическое повышение гуморального иммунного ответа несет риск развития аутоиммунных заболеваний и аллергии. «Огромное количество исследований доказывает отсутствие такого рода влияния и провокации аутоиммунных заболеваний при применении

адьювантных вакцин», – отметила она, приведя в пример вакцину Гриппол, содержащую адьювант азоксимера бромид. «Данная вакцина прошла масштабные КИ, в которых участвовали в т.ч. и сотрудники нашего института, – сообщил эксперт. – Поэтому о многом мы можем судить исходя из собственного опыта. Доказано, что этот адьювант позволяет снизить антигенную нагрузку в гриппозной вакцине, а значит, уменьшить ее реактогенность. Таким образом, речь идет о современной вакцине, содержащей меньшую дозу антигена и адьювант, который усиливает иммунный ответ. При этом использование адьюванта безопасно и не вызывает никаких дополнительных побочных реакций».

Азоксимера бромид более 20 лет используется в российских противогриппозных вакцинах, выпускаемых компанией «Петровакс». Благодаря адьюванту, эти вакцины содержат в 3 раза более низкую дозу антигенов вирусов по сравнению с безадьювантными вакцинами. Для обоснования целесообразности такой дозировки и подтверждения безопасности вакцин были проведены несколько КИ.

Между тем современные требования к доказательной базе вакцин ужесточаются, поэтому продолжают дальнейшие исследования механизма действия адьюванта и их результаты доводятся до медицинской общественности. Так, в ноябре текущего года в Санкт-Петербурге на полях Российско-китайского симпозиума по инфекционным заболеваниям были обнародованы полученные около года назад данные о роли адьюванта азоксимера бромида в повышении иммуногенности вакцины против гриппа. «Мы изучили влияние азоксимера бромида на дендритные клетки человека и натуральные киллеры у мышей и нашли новое подтверждение тому, что этот адьювант способствует развитию гуморального

и клеточного иммунного ответа и, таким образом, решению главной цели вакцинации», – проинформировал **Алексей Матвейчев**, руководитель Центра доклинических исследований компании «Петровакс». Он напомнил, что вакцины на основе азоксимера бромида демонстрируют свою эффективность с 1996 г., защищая от гриппа население России и целого ряда других стран. «Но потенциал адьюванта не исчерпывается только противогриппозными вакцинами, – заметил эксперт. – В ходе независимых научно-исследовательских работ была показана его способность активировать иммунный ответ на широкий спектр иных социально значимых патогенов человека и животных. Азоксимера бромид демонстрирует потенциал универсального вакцинного адьюванта, а также отвечает требованиям мирового здравоохранения к эффективности и безопасности».

Вопросы, связанные с применением и дальнейшим развитием антигенной терапии, сегодня как никогда актуальны. Ученые бьют тревогу: мир сталкивается с ростом вспышек инфекционных заболеваний. Так, согласно отчету Совета по мониторингу глобальной готовности (GPMB), с 2011 по 2018 г. ВОЗ отслеживала 1483 эпидемических события в 172 странах и пришла к выводу о невозможности предотвращения таких случаев в настоящее время. Эпидемический характер приобретают такие заболевания, как грипп, тяжелый острый респираторный синдром (SARS), ближневосточный респираторный синдром (MERS), лихорадка Эбола, Зика, чума, желтая лихорадка и другие быстрораспространяющиеся болезни.

В связи с этим становится как никогда актуальной задача по разработке и созданию новых перспективных вакцин, в т.ч. адьювантных. «Адьюванты – это будущее наших вакцин», – уверена Сусанна Харит.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- WHO. Ten threats to global health in 2019. Available at: <https://www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019>.
- Heegaard P.M.H., Fang Y., Jungersen G. Novel Adjuvants and Immunomodulators for Veterinary Vaccines. *Methods Mol Biol.* 2016;(1349):63-82. doi: 10.1007/978-1-4939-3008-1_5.
- Di Pasquale A., Preiss S., Tavares Da Silva F., Garçon N. Vaccine Adjuvants: from 1920 to 2015 and Beyond. *Vaccines (Basel)*. 2015;3(2):320-343. doi: 10.3390/vaccines3020320.
- Чеботарева Т.А., Мазанкова Л.Н., Выжлова Е.Н., Каряева С.К. Форсифицированная вакцинация: исторический опыт и перспективы. *Детские инфекции*. 2011;10(2):4-7. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16382021>.
- Семакова А.П., Микшис Н.И. Адьювантные технологии в создании современных вакцин. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2016;(2):28-35. doi: 10.21055/0370-1069-2016-2-28-35.
- <https://indicator.ru/medicine/dopkomponent-uvlechivat-effekt-vakciny-08-11-2019.htm>.
- Global Preparedness Monitoring Board. *A world at risk: annual report on global preparedness for health emergencies*. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available at: https://apps.who.int/gpmb/assets/annual_report/GPMB_annualreport_2019.pdf.
- Хромова Е.А., Ахматова Э.А., Сходова С.А., Семочкин И.А., Хоменков В.Г., Ахматова Н.К., Костинов М.П. Влияние противогриппозных вакцин на субпопуляции дендритных клеток крови. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии (ЖМЭИ)*. 2016;(5):23-28. doi: 10.36233/0372-9311-2016-5-23-28.
- Хромова Е.А., Семочкин И.А., Ахматова Э.А. и др. Вакцины против гриппа: влияние на TLRs. *Российский иммунологический журнал*. 2016;10(2-1):505-507.
- Хромова Е., Семочкин И.А., Ахматова Э.А., Столпникова В.Н., Сходова С.А., Сорокина Е.В., Ахматова Н.К., Костимов М.П. Сравнительная активность вакцин против гриппа: влияние на субпопуляционную структуру лимфоцитов. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии (ЖМЭИ)*. 2016;(6):61-65. Режим доступа: <https://microbiol.elpub.ru/jour/article/view/106>.
- Хромова Е.А., Семочкин И.А., Ахматова Э.А. и др. Изменение иммунофенотипа лимфоцитов под влиянием иммуноадьювантных и безадьювантных вакцин против гриппа. *Российский иммунологический журнал*. 2016;10(2-1):503-504. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29124209>.
- Kostinov M.P., Akhmatova N.K., Khromova E.A. et al. The impact of adjuvanted and non-adjuvanted influenza vaccines on the innate and adaptive immunity effectors. In: Saxena Sh.K. (ed.). *Influenza. Therapeutics and challenges*. IntechOpen book series. Infectious diseases, volume 1. Chapter 5; 2018:83-109. doi: 10.5772/intechopen.71939.
- Костинов М.П., Черданцев А.П., Шмитько А.Д., Протасов А.Д., Полищук В.Б., Дементьева Ю.Н., Костинова А.М., Праулова Д.А. Уровень антител к вирусу гриппа у беременных, вакцинированных субъединичной вакциной. *Журнал инфектологии*. 2017;9(4):69-75. doi: 10.22625/2072-6732-2017-9-4-69-75.
- Хромова Е.А., Сходова С.А., Столпникова В.Н. и др. Активация толл-подобных рецепторов вакцинами против гриппа (*in vitro*). *Медицинская иммунология*. 2017;19(спецвыпуск):71-72. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/17455745>.
- Костинов М.П. (ред.). *Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья. Практическое руководство для врачей*. 4-е изд. М.: Медицина для всех; 2013. 432 с.
- Черданцев А.П., Кусельман А.И., Сеницина М.Н. и др. Изучение клинической безопасности вакцинации против гриппа у беременных. *Медицинский альманах*. 2011;(4):120-122. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23622202>.
- Костинов М.П., Черданцев А.П., Сависько А.А., Тарбаева Д.А., Соловьева И.Л. Истинные и ложные реакции на введение вакцины против гриппа у беременных. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2011;10(6):44-48. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17330729>.
- Черданцев А.П., Костинов М.П., Кусельман А.И. Вакцинопрофилактика гриппа у беременных. *Руководство для врачей*. М.: Группа МДВ; 2014. 112 с.
- Черданцев А.П., Костинов М.П., Кусельман А.И. Вакцинация беременных против гриппа и других инфекционных заболеваний. *Руководство для врачей*. 3-е изд., доп. М.: Группа МДВ; 2018. 143 с.
- Зверев В.В., Костинов М.П., Черданцев А.П. и др. Вакцинация беременных против гриппа: Федеральные клинические рекомендации. Н. Новгород; 2015. 42 с.
- Костинов М.П., Черданцев А.П. Состояние здоровья грудных детей, рожденных от вакцинированных против гриппа беременных. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2016;95(1):67-71. Режим доступа: https://pediatrajournal.ru/files/upload/mags/350/2016_1_4526.pdf.
- Костинов М.П., Черданцев А.П. Клиническая и иммунологическая безопасность инактивированной иммуноадьювантной субъединичной вакцины против гриппа для беременных. *Акушерство и гинекология*. 2016;(2):64-69. doi: 10.18565/aig.2016.2.64-69.
- Костинов М.П., Черданцев А.П., Шмитько А.Д. и др. Иммуногенность иммуноадьювантной вакцины против гриппа у беременных. *Инфекция и иммунитет*. 2017;7(2):193-202. doi: 10.15789/2220-7619-2017-2-193-202.
- Костинов М.П., Чучалин А.Г. (ред.). *Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине*. 1-е изд. М.: АТМО; 2016. 128 с.

REFERENCES

- WHO. Ten threats to global health in 2019. Available at: <https://www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019>.
- Heegaard P.M.H., Fang Y., Jungersen G. Novel Adjuvants and Immunomodulators for Veterinary Vaccines. *Methods Mol Biol.* 2016;(1349):63-82. doi: 10.1007/978-1-4939-3008-1_5.
- Di Pasquale A., Preiss S., Tavares Da Silva F., Garçon N. Vaccine Adjuvants: from 1920 to 2015 and Beyond. *Vaccines (Basel)*. 2015;3(2):320-343. doi: 10.3390/vaccines3020320.
- Chebotareva T.A., Mazankova L.N., Vyzhlova E.N., Karyeva S.K. Forcified Vaccination: Historical Experience and Perspectives. *Detskie infektsii = Children's Infections*. 2011;10(2):4-7. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16382021>.
- Semakova A.P., Mikshis N.I. Adjuvant Technologies in the Construction of Advanced Vaccines. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2016;(2):28-35. (In Russ.) doi: 10.21055/0370-1069-2016-2-28-35.
- <https://indicator.ru/medicine/dopkomponent-uvlechivat-effekt-vakciny-08-11-2019.htm>.
- Global Preparedness Monitoring Board. *A world at risk: annual report on global preparedness for health emergencies*. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available at: https://apps.who.int/gpmb/assets/annual_report/GPMB_annualreport_2019.pdf.
- Chromova E.A., Akhmatova E.A., Skhodova S.A., Semochkin I.A., Khomenkov V.G., Akhmatova N.K., Kostinov M.P. Effect of influenza vaccines on subpopulations of blood dendritic cells. *Journal of*

- microbiology epidemiology immunobiology. 2016;(5):23-28. (In Russ.) doi: 10.36233/0372-9311-2016-5-23-28.
9. Khromova E.A., Semochkin A.A., Akhmatova E.A., et al. Influenza vaccines: influence on TLRs expression. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology (RJI)*. 2016;10(2-1):505-507.
10. Chromova E.A., Semochkin L.A., Akhmatova E.A., Stolpnikova V.N., Skhodova S.A., Sorokina E.V., Akhmatova N.K., Kostinov M.P. Comparative activity of influenza vaccines: effect on lymphocyte subpopulation structure. *Journal of microbiology epidemiology immunobiology*. 2016;(6):61-65. (In Russ.) Available at: <https://microbiol.elpub.ru/jour/article/view/106>.
11. Khromova E.A., Semochkin A.A., Akhmatova E.A., et al. Changes in the immunophenotype of lymphocytes under the influence of immunoadjuvant and non-adjuvant flu vaccines. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology (RJI)*. 2016;10(2-1):503-504. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29124209>.
12. Kostinov M.P., Akhmatova N.K., Khromova E.A. et al. The impact of adjuvanted and non-adjuvanted influenza vaccines on the innate and adaptive immunity effectors. In: Saxena Sh.K. (ed.). *Influenza. Therapeutics and challenges*. IntechOpen book series. Infectious diseases, volume 1. Chapter 5; 2018:83-109. doi: 10.5772/intechopen.71939.
13. Kostinov M.P., Cherdantsev A.P., Shmitko A.D., Protasov A.D., Polischuk V.B., Dementieva Y.N., Kostinova A.M., Praulova D.A. The level of antibodies to the influenza virus in pregnant women vaccinated with subunit vaccine. *Journal Infectology*. 2017;9(4):69-75. (In Russ.) doi: 10.22625/2072-6732-2017-9-4-69-75.
14. Хромова Е.А., Сходова С.А., Столпникова В.Н. и др. Activation of toll-like receptors with influenza vaccines (*in vitro*). *Meditinskaya Immunologiya = Medical Immunology (Russia)*. 2017;19(Special issue):71-72. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/17455745>.
15. Kostinov M.P. (ed.). *Vaccination of children with impaired health. A practical guide for doctors*. 4th ed. M.: Meditsina dlya vsekh; 2013. 432 p. (In Russ.)
16. Cherdantsev A.P., Kusel'man A.I., Sinitsina M.N. et al. A study of the clinical safety of pregnant influenza vaccination. *Meditinskii al'manakh = Medical Almanac*. 2011;(4):120-122. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23622202>.
17. Kostinov M.P., Cherdantsev A.P., Savis'ko A.A., Tarbaeva D.A., Solov'yova I.L. True and false reactions in pregnant women to introduction of influenza vaccine. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2011;10(6):44-48. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17330729>.
18. Cherdantsev A.P., Kostinov M.P., Kusel'man A.I. *Flu vaccination in pregnant women. A guide for doctors*. Moscow: Gruppa MDV; 2014. 112 p. (In Russ.)
19. Cherdantsev A.P., Kostinov M.P., Kusel'man A.I. *Vaccination of pregnant women against influenza and other infectious diseases. A guide for doctors*. 3rd ed. Moscow: Gruppa MDV; 2018. 143 p. (In Russ.)
20. Zverev V.V., Kostinov M.P., Cherdantsev A.P. et al. *Pregnant Influenza Vaccination: Federal Clinical Guidelines*. N. Novgorod; 2015. 42 p. (In Russ.)
21. Kostinov M.P., Cherdantsev A.P. Health state of children born from pregnant women vaccinated against influenza. *Pediatrics*. 2016;95(1):67-71. (In Russ.) Available at: https://pediatrajournal.ru/files/upload/mags/350/2016_1_4526.pdf.
22. Kostinov M.P., Cherdantsev A.P. The clinical and immunological safety of inactivated immunologic adjuvant influenza subunit vaccine for pregnant women. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2016;(2):64-69. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2016.2.64-69.
23. Kostinov M.P., Cherdantsev A.P., Shmitko A.D., et al. Immunogenicity of adjuvant influenza vaccine for pregnant women. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2017;7(2):193-202. (In Russ.) doi: 10.15789/2220-7619-2017-2-193-202.
24. Kostinov M.P., Chuchalin A.G. (ed.). *Guidelines for Clinical Immunology in Respiratory Medicine*. 3rd ed. Moscow: ATMO; 2016. 128 p. (In Russ.)



кроме того...

Соглашение о разработке кардиологических препаратов

Фармацевтическая компания «Вертекс» и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ договорились о совместной разработке новых комбинированных лекарственных препаратов для лечения кардиологических заболеваний. Стороны подписали договор о сотрудничестве в ходе международного кардиологического форума, проходившего в российском научном центре. Документом предусмотрены

разработка состава и лекарственной формы, патентование, проведение доклинических, клинических и других исследований, регистрация лекарственных препаратов, отработка технологии их производства, подготовка документации для включения лекарств в государственные программы. Конечная цель проекта – промышленный выпуск, продвижение и реализация фармацевтической продукции. В состав новых лекарственных комбинаций будут входить действующие вещества для лечения артериальной гипертензии, доказавшие свою эффективность и безопасность. Инвестиции в проект оцениваются в 70 млн

руб., срок его реализации – до 10 лет.

Ростех планирует создать дистрибьюторскую сеть в странах Юго-Восточной Азии

Холдинг «Швабе» Госкорпорации Ростех и компания ProgressionEngineeringPte (S) Ltd. заключили соглашение о намерениях, предусматривающее создание официальной дистрибьюторской сети для продвижения российской высокотехнологичной продукции в 11 странах Юго-Восточной

Азии. Подписание документа состоялось на выставке IndustrialTransformationAsia (ITAP) – 2019 в Сингапуре. Согласно сообщению пресс-службы Ростеха, дистрибьюторская сеть «Швабе» охватит Сингапур, Таиланд, Индонезию, Вьетнам, Малайзию, Камбоджу, Лаос, Мьянму, Восточный Тимор, Бруней-Даруссалам и Филиппины. По словам заместителя генерального директора Ростеха Николая Волобуева, в ближайшее время стороны планируют подписать дилерское соглашение, которое позволит начать поставки продукции «Швабе» в регион.