

# **Биология**

---

УДК 619: 578.831

*А.П. БОГОЯВЛЕНСКИЙ, П.Г. АЛЕКСЮК, А.С. ТУРМАГАМБЕТОВА, В.Э. БЕРЕЗИН*

## **ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ РАЗРАБОТКИ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ВАКЦИН**

РГП «Институт микробиологии и вирусологии» КН МОН РК, Алматы

*(Представлена академиком НАН РК М.Х. Саятовым)*

*Статья описывает молекулярные и иммунологические особенности формирования иммунного ответа и механизмы действия иммуностимулирующих средств.*

Разработка способов диагностики и профилактики вирусных инфекций невозможна без изучения механизмов протекания инфекционного процесса. На сегодняшний день установлено, что в результате проникновения вируса в организм хозяина развиваются сложные процессы, приводящие к накоплению в крови специфических к данному возбудителю антител.

При первичном ответе процесс накопления антител характеризуется тремя этапами: латентной фазой – интервалом времени между проникновением антигена в организм и появлением первых выявляемых антител в сыворотке; фазой роста – быстрым увеличением количества антител в сыворотке до максимально возможных величин и заключительной фазой снижения – затухания ответа вплоть до практически полного исчезновения антител [1].

Время достижения максимума антител варьирует в зависимости от используемого антигена: для чужеродных эритроцитов это время составляет 4-5 дней, для белковых молекул – 9-14 дней. При повторной иммунизации титр антител увеличивается значительно быстрее за счет образовавшихся клеток памяти от первичной иммунизации. Изучение механизмов формирования гуморального иммунного ответа привело к пониманию особой роли различных популяций Т-лимфоцитов. Стало очевидным, что В-клетка – предшественница антителопродуцирующего плазматита – не может реализовать свой потенциал до тех пор, пока не получит помочь со стороны одной из субпопуляций Т-лимфоцитов – Т-хелперов (Т-помощников) [2]. В ходе выполнения дальнейших исследований было установлено, что в процессе антителообразования участвуют 3 основных типа клеток: В-клетки, Т-клетки и макрофаги. Функция каждого типа клеток в гуморальном ответе predetermineda. В упрощенной форме клеточные отношения выглядят следующим образом. Фагоциты или дентритные клетки обладают примитивной способностью отличать «свое» от «чужого». Это связано с тем, что все бактерии и вирусы имеют в своем составе некие консервативные структуры, отсутствующие у высших животных. Janeway C.A. назвал их молекулярными структурами, ассоциированными с возбудителем (сокращенно PAMPs). К ним относятся тейхоевые кислоты и липополисахариды грам-положительных и грам-отрицательных микробов, различные компоненты клеточной стенки бактерий и гликопротеиды вирусов и т.д. В процессе эволюции у фагоцитов выработались рецепторы, распознающие PAMPs, и, следовательно, возбудителя. Эти рецепторы были названы рецепторами, распознающими структуры возбудителя (сокращенно PRR). PRR могут находиться на клетках (интегрины, CD14 и другие) и в составе сывороточных белков (С-реактивный белок, маннозосвязывающий рецептор и другие). В дальнейшем взаимодействие Fab-фрагмента молекулы IgG-антитела с детерминантной группой антигена ведет к некоторому изменению конформации антитела и появлению способности у Fc-фрагмента этой молекулы взаимодействовать со специальным рецептором на поверхности фагоцитирующих клеток, который так и называется Fc-рецептор (FcR). Взаимодействие Fc-фрагмента IgG- или IgA-антител, находящемся в комплексе с чужеродным антигеном, с Fc $\gamma$ R или Fc $\alpha$ R фагоцита соответственно ведет к поглощению и internalизации этого антигена. В настоящее время детально изучена молекулярная структура FcR и пути активации фагоцитов, опосредуемые через эти рецепторы [3-9].

Fc $\gamma$ R является гликопротеином. Существуют 3 рецептора для взаимодействия с IgG и 2 рецептора для взаимодействия с IgA. Эти рецепторы, за исключением Fc $\gamma$ RIIA, состоят из  $\alpha$ -цепи и 2-х  $\gamma$ -цепей. Первая цепь имеет 3 фрагмента: экстрацеллюлярный, трансмембранный и короткий внутриклеточный. В силу последнего обстоятельства сигнал, передаваемый с  $\alpha$ -цепи при ее взаимодействии с опсонизированной бактерией внутрь фагоцита, не передается. Для этого существует рядом находящийся димер из  $\gamma$ -цепей, локализованный только внутриклеточно. Характерной чертой данного димера является наличие у него ITAM-домена (иммуноглобулинподобного тирозин активирующего мотива), в составе которого имеются 2 тирозиновых остатка. У Fc $\gamma$ RIIA имеется только  $\alpha$ -цепь с довольно длинным внутриклеточным фрагментом, содержащим ITAM-домен. Для активации фагоцита необходимо кросс-связывание чужеродным антигеном 2-х рядом расположенных Fc $\gamma$ R. Это ведет к активации тирозинкиназы семейства Src, осуществляющей фосфорилирование тирозиновых остатков ITAM-домена. Фосфорилированный домен соединяется с тирозинкиназой из семейства Syk, которая активирует фосфолипазу C, которая расщепляет фосфатидилинозитол с образованием 2-х очень важных мессенджеров: инозитолтрифосфата (IP3) и диацилглицерола (ДАГ). IP3 стимулирует выход Ca $^{++}$  из внутриклеточных депо, ДАГ активирует серин/ треониновую протеинкиназу C – ПКС, играющей ключевую роль в активации клеток любого происхождения [10-13]. При фагоцитозе этот фермент участвует в поглощении чужеродного антигена. Это происходит следующим образом: в месте прикрепления антигена к фагоциту происходит переход низкомолекулярного G-актина в полимеризованный F-актин, входящий в состав цитофиламентов псевдоподии, формирующуюся в месте контакта клетки с возбудителем. Цитофиламенты перекрестно сшиваются белком актиногелином – MARCKS, после его фосфорилирования ПКС. В результате этого F-актин переходит в состояние геля. При сокращении актина антиген охватывается псевдоподией фагоцитарной клетки, которая смыкается над этой бактерией, и она оказывается внутри фагоцита [2].

Главным кульминационным событием фагоцитарного процесса является трансформация поглощенного антигена, находящегося в фагосоме. Происходит созревание фагосомы, заключающееся в ее слиянии с лизосомами: первичными и вторичными гранулами фагоцитов (дегрануляция), и образовании фаголизосомы, являющейся местом гибели и деградации возбудителя. В этом процессе принимают участие белки rab-семьи GTP-связывающих молекул, а также белки из семьи аннексинов. Особую роль в процессе слияния играют белки rab-5 и rab-7: вещества, ингибирующие функциональную активность этих белков, полностью препятствуют процессу образования фаголизосомы. В процессе слияния участвует также белок актиногелин, принимающий, как ранее отмечалось, участие в образовании псевдоподии [14].

После внутриклеточной переработки фрагменты антигена выводятся на клеточную поверхность в иммуногенной, доступной для В- и Т-клеток, форме. В-клетки распознают антиген на поверхности макрофага с помощью своих антигенраспознающих рецепторов (поверхностных IgM) и тем самым подготавливают себя к продукции антител. Одна из субпопуляций Т-клеток – Т-хелперы (Т-помощники) также распознают этот антиген и становятся способными к оказанию помощи В-клеткам для полноценного развития последних в антителопродуценты [15].

На каждом из этих этапов происходит экспрессия тех или иных поверхностных молекул – рецепторов и маркеров – и продукция биологически активных веществ – цитокинов. Следует особо отметить, что все гистофизиологические процессы в иммунной системе, равно как и функция иммунокомpetентных клеток, имеют определенное метаболическое обеспечение, которое складывается из специфического и неспецифического компонента. К первому относятся метаболические пути, специфически запускающие процессы пролиферации, дифференцировки или апоптоза иммунокомpetентных клеток (например, протеинкиназная или аденилатциклазная системы), а ко второму можно отнести все метаболические процессы, связанные с жизнеобеспечением клетки (синтез ДНК, РНК, белка, энергетический метаболизм и др.), которые являются необходимым условием нормального функционирования специфических метаболических систем, а, следовательно, и обеспечения эффективного выполнения специфических функций иммунной системы [16, 17].

Важным достижением современной иммунологии является установление того факта, что функциональное состояние фагоцита зависит от Т-системы иммунитета и, прежде всего, от Th1-клеток. Показана прямая зависимость между иммунорегуляторным индексом (CD4/CD8) и способностью

фагоцитов убивать золотистый стафилококк. Установлено, что чем выше иммунорегуляторный индекс или чем выше количество CD4-клеток, тем сильнее способность фагоцитов уничтожать возбудитель ( $r=0,85$ ,  $p<0,01$ ) [18].

Роль Т-клеток в процессе фагоцитоза заключается в синтезе ряда цитокинов, которые активируют нейтрофилы и клетки моноцитарно-макрофагальной природы. Для активации макрофагов обязательным является наличие 2-х сигналов. Одним из этих сигналов должен быть  $\gamma$ -интерферон, который на первых этапах инфекции синтезируется преимущественно NK-клетками, а на поздних CD4- и CD8 Т-лимфоцитами. Вторым сигналом могут быть ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, колониестимулирующие факторы и другие цитокины [19, 20].

Активация клеток моноцитарно-макрофагальной системы является главным фактором в защите организма от внутриклеточных возбудителей (вирусов, микобактерий, листерий, сальмонелл, ле-гионелл, патогенных простейших, грибов и других). Некоторые внутриклеточные бактерии обладают способностью разрушать мембрну фагосомы, выходить в цитоплазму, размножаться и длительно персистировать. Такая клетка может экспрессировать на своей поверхности антигенные детерминанты возбудителя в комплексе с молекулами гистосовместимости первого класса. Эти детерминанты распознаются антиген-специфическими CD8 $^{+}$ Т-киллерами и клетка, их содержащая, уничтожается. Освобождающиеся из клетки бактерии могут быть захвачены свежими макрофагами, которые с помощью костимулирующих молекул взаимодействуют с CD4 $^{+}$ Th1-клетками и активируются, что может привести к гибели в фаголизосоме микроорганизмов.

Таким образом, иммунный ответ – это комплексный процесс, включающий активацию врожденного неспецифического антигена с помощью TLR-рецепторов, переработку и представление антигена в иммуногенной форме на поверхности фагоцитирующих клеток, кооперативное взаимодействие различных клеточных элементов: собственно фагоцитов: нейтрофилов, моноцитов и макрофагов; CD4 $^{+}$  Th1-клеток, активирующих фагоциты к внутриклеточному киллингу возбудителя, и CD8 $^{+}$  цитотоксических Т-лимфоцитов, убивающих инфицированные фагоциты и другие клеточные элементы, распознавание сформированного иммуногена Т- и В-клетками посредством их антиген-распознавающих рецепторов, внутриклеточный синтез и секреция антител и переключение продукции одного класса иммуноглобулинов (IgM) на другой (IgG, IgA). Результатом перечисленных событий являетсянейтрализация и уничтожение чужеродного антигена [21].

Изучение механизмов возникновения и регуляции гуморального и клеточного иммунного ответа привело к изменению направленности конструирования новых вакцинных препаратов. Разработка новых специфических профилактических препаратов против вирусных инфекций идет в направлении минимизации влияния соединений на организм человека или животных. Наблюдается постепенный переход от живых и инактивированных цельновирионных вакцин к субъединичным и генноинженерным [22-25].

Такой подход при конструировании современных профилактических препаратов для ветеринарии и медицины ограничивается одним существенным фактором – достаточно слабой иммуногенностью полипептидных соединений по сравнению с целыми вирусными частицами. Подобная особенность субъединичных вакцинных препаратов может быть связана с иной пространственной организацией используемых антигенов по сравнению с вирусными частицами, иным типом распознавания таких антигенов иммунокомпетентными клетками или механизмами контроля активности иммунного ответа на различные антигены, связанными с существованием Ig-генов главного комплекса гистосовместимости [26]. Установлено, что надмолекулярная организация полипептидных антигенов имеет огромное значение для их иммуногенности. Минимальной иммуногенной составляющей полипептидной цепи может быть так называемый эпиген, состоящий из 3-10 аминокислотных остатков, способный формировать  $\alpha$ -спираль. Универсальной шкалы зависимости иммуногенности от молекулярной массы полипептидной цепи не существует, однако известно, что при переходе от мономерной формы флагеллина к полимерной его иммуногенность может возрастать на два порядка.

Помимо увеличения молекулярной массы антигена на его иммуногенность влияет увеличение числа групп формирующих специфический иммунный ответ, т.е. увеличение валентности антигена. С повышением числа подобных структур иммуногенность антигена увеличивается даже при постоянной молекулярной массе антигена. Подобное увеличение иммуногенности антигена воз-

можно до достижения определенной плотности эпитопов, после которой начинается снижение иммуногенности за счет стерических взаимодействий эпитопов.

Наконец, самой интересной составляющей иммуногенности антигенов является влияние молекулярных агрегатов. До 99% белкового антигена, не находящегося в агрегированном состоянии, не стимулирует формирование специфического иммунитета. Это связано с эндоцитозными процессами, происходящими при презентации антигена хелперным клеткам. Иммуногенность белковых молекул возрастает в ряду эпитопы, мономеры, мицеллы, липосомы, иммуностимулирующие комплексы, наночастицы.

К настоящему времени накопилось достаточное количество фактического материала, свидетельствующего о возможности стимуляции иммуногенеза современных вакцинных препаратов целым рядом неспецифических веществ, не обладающих собственным фармакологическим или каким-либо иным биологическим действием на организм, но участвующих тем или иным образом в формировании надмолекулярной организации белкового антигена. Этую группу веществ – неспецифических стимуляторов иммуногенеза – объединяют под общим названием адьюванты, а способность этих веществ стимулировать иммуногенез называют адьювантным действием [27-30].

Результаты исследований влияния различных соединений на стимуляцию иммунного ответа показали, что механизм действия подобных соединений можно разделить на 3 основные группы (рис. 1), участвующие в стимуляции различных звеньев формирования иммунного ответа [31-34].

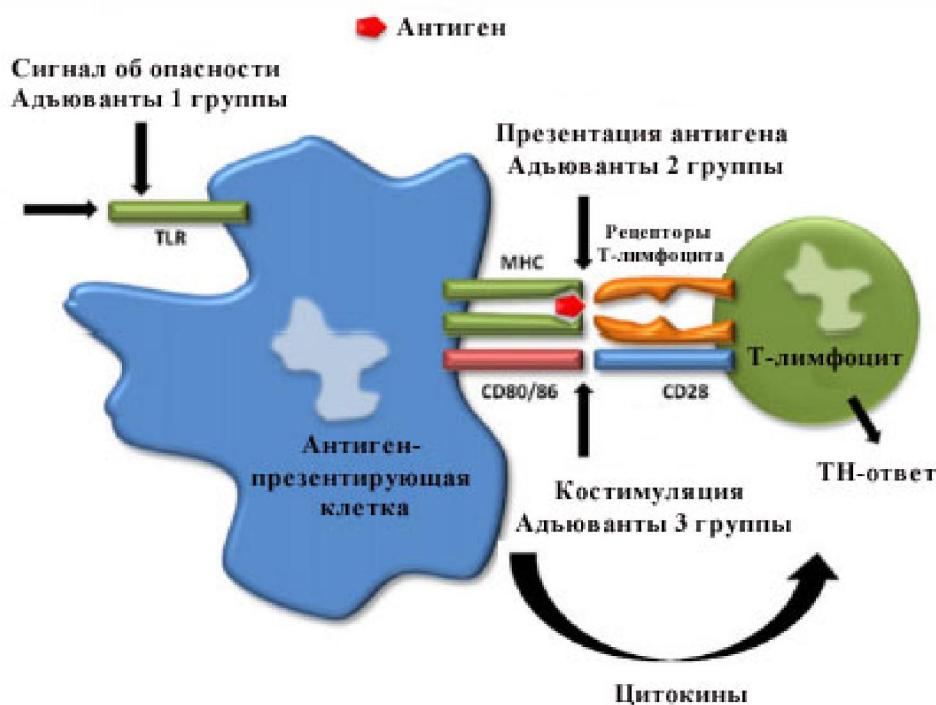


Рис. 1. Схема механизма действия различных групп иммуностимулирующих соединений

Показано, что стимулирующее влияние адьювантов на иммуногенез связано не столько со сложностью строения химического соединения, сколько с его физическим или физико-химическим состоянием (жидкое или твердое вещество, истинный или коллоидный раствор), способностью изменять физико-химическое состояние антигена (сорбция, эмульгирование), а также характером ответной реакции организма на введение адьюванта [35].

Несмотря на значительные успехи при изучении адьювантного действия различных веществ, существует множество разнообразных точек зрения на механизм стимулирующего действия адьювантов на иммуногенез. Как правило, усиление действия антигена при введении его с адьювантами объясняют следующими причинами:

- 1) замедленной резорбцией антигена с места его введения вследствие образования «депо», что создает условия для проявления эффекта суммации антигенных раздражений;

- 2) воспалительной реакцией организма, возникающей в ответ на введение адьюванта как чужеродного вещества;
- 3) образованием комплекса антигена с адьювантом по типу химической связи, в результате чего повышается активность действия антигена;
- 4) стимуляцией адьювантом фагоцитарной активности ретикуло-эндотелиальной системы (РЭС), усилением плазмоклеточной реакции;
- 5) усилением или замедлением синтеза белка в организме;
- 6) стрессорным действием на организм [35].

Другими словами существует две противоположных точки зрения на механизм действия адьювантов. Первая стимуляцию иммуногенеза под влиянием адьювантов объясняет результатом действия адьюванта на организм; вторая, напротив, основную роль при этом приписывает изменению антигена под действием адьюванта, в результате чего он приобретает свойство повышенной иммуногенности.

В соответствии с современным состоянием науки полагают, что адьюванты оказывают комбинированное действие как на антиген, изменяя его химико-физическое состояние, способствующее более активному воздействию на иммунобиологические защитные механизмы организма, так и непосредственно на организм, вызывая ряд неспецифических реакций, которые или сами выполняют защитные функции, или на основе которых развертывается процесс иммуногенеза, но уже под влиянием в организме специфического чужеродного антигена (например, усиление синтеза белка) [36].

Таким образом, при создании новых типов вакцин, содержащих тот или иной иммуностимулятор, следует учитывать природу соединения, к которой он относится, и степень воздействия данного соединения как на сам антиген, так и на организм в целом. Это позволит не только сократить случаи неэффективности вакцинации, но и позволит выйти на новый уровень вакцинопрофилактики.

#### ЛИТЕРАТУРА

- 1 Петров Р.В. Иммунология. М.: Медицина. 1983. 368 с.
- 2 Галактионов В.Г. Иммунология. М.: Изд-во МГУ им. Ломоносова. 1998. 480 с.
- 3 Иммунология инфекционного процесса./ Под ред. Покровского В. И., Гордиенко С. П., Литвинова В. И. М.: Медицина. 1993. 306 с.
- 4 Пинегин Б.В. Современные представления о стимуляции антиинфекционного иммунитета с помощью иммуномодулирующих препаратов // Антибиотики и химиотерапия. 2000. Т. 45, № 12. С. 3-8.
- 5 Плейфер Дж. Наглядная иммунология. М.: «Гэотар Медицина». 2000. 96 с.
- 6 Титова Н.Г. Иммунный ответ лимфоцитов: новые концепции // Вестник Российской академии медицинских наук. 1996. №5. С. 18-24.
- 7 Janeway Ch., Travers P. Immunobiology. 3 ed. Curr. Biol. Ltd., 1997, 345 p.
- 8 Kumagai Y., Takeuchi O., Akira S. Pathogen recognition by innate receptors // J. Infect. Chemother. 2008. V. 14, N 2. P. 86–92.
- 9 Randhawa A.K., Hawn T.R. Toll-like receptors: their roles in bacterial recognition and respiratory infections // Expert Rev Anti Infect Ther. 2008. V. 6, N 4. P. 479–495.
- 10 Hadden J.W. T-cell adjuvants // Int. J. Immunopharmacol. 1994. V. 16, N 9. P. 703-710.
- 11 Hart D. N. J. Dendritic cells: unique leucocyte populations which control the primary immune response // Blood. 1997. Vol. 90. P. 3245-3287.
- 12 Pashine A., Valiante N.M., Ulmer J.B. Targeting the innate immune response with improved vaccine adjuvants//Nature medicine 2005. V. 11. P. 63-68.
- 13 Rappuoli R. Bridging the knowledge gaps in vaccine design // Nat Biotechnol. 2007. V. 25. P. 1361-1366.
- 14 Potter C.W., Jennings R. Effect of priming on subsequent response to inactivated influenza vaccine // Vaccine. 2003. Vol. 21, N 9. P. 940-945.
- 15 Romagnani S. Induction of TH1 and TH2 responses: a key role for the ‘natural’ immune response? // Immunol. Today. 1992. Vol. 13. P. 379–381.
- 16 Mosmann T. R., Coffman R. L. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties // Annu. Rev. Immunol. 1989. Vol. 7. P. 145–173.
- 17 Beacock-Sharp H., Donachie A.M., Robson N.C., Mowat A.M. A role for dendritic cells in the priming of antigen-specific CD4(+) and CD8(+) T lymphocytes by immune-stimulating complexes in vivo // Int. Immunol. 2003. Vol. 15, N 6. P. 711-720.
- 18 Ройт А., Бростофф Д., Мейл Д. Иммунология. М.: «Мир», 2000. 592 с.
- 19 Воробьев А.А. Иммунобиотехнология на пути в XXI век // Вестник РАМН. 1999. № 2. С. 65-69.
- 20 Воробьев А.А., Медуницын Н.В. Новые принципы и методы создания иммунобиологических препаратов // Вестник РАМН. 1999. № 10. С. 15-17.

- 21 Кетлинский С.А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета // Иммунология. 2002. №2. С. 77-79.
- 22 Babiuk L., Lewis P., van Drunen Little-van den Hurk S., Tikoo S., Liang X. Nucleic acid vaccines: veterinary applications // Curr.Top.Microbiol.Immunol. 1998. Vol. 226. P. 90-106.
- 23 Bagarazzi M.L., Boyer J.D., Ayyavoo V., Weiner D.B. Nucleic acid-based vaccines as an approach to immunization against human immunodeficiency virus type-1 // Curr.Top.Microbiol.Immunol. 1998. Vol. 226. P. 107-143.
- 24 Bona C.A. Idiotype vaccines: forgotten but not gone [news; comment] // Nat.Med. 1998. Vol. 4. P. 668-669.
- 25 Bowersock T.L., Martin S. Vaccine delivery to animals // Advanced Drug Delivery Reviews. 1999. Vol. 38. P. 167-194.
- 26 Хаимов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М.: Медицина. 2000. 432 с.
- 27 Воробьев А.А., Васильев Н.Н. Адьюванты. М.: «Медицина». 1969. 205 с.
- 28 Allison A.C. Immunological adjuvants and their modes of action // Arch. Immunol. Ther. Exp. 1997. Vol. 45, N 2. P. 141-147.
- 29 Berezin V.E., Bogoyavlenskiy A.P., Khudiakova S.S., Alexuk P.G., Omirtaeva E.S., Zaitceva I.A., Tustikbaeva G.B., Barfield R.C., Fetterer R.H. Immunostimulatory complexes containing *Eimeria tenella* antigens and low toxicity plant saponins induce antibody response and provide protection from challenge in broiler chickens // Veterinary Parasitology. 2010. V. 167. P. 28-35.
- 30 Berezin V.E., Bogoyavlenskiy A.P., Khudiakova S.S., Zaitceva I.A., Alexuk P.G., Korotetskiy I.S., Turmagambetova A.S. Nanoparticles incorporating HA and NA influenza virus antigens and plant saponins as efficient delivery system for mucosal immunization // Proceedings of the Thirteenth Annual Conference on Vaccine Research. USA. Maryland. 2010. P. 108.
- 31 Brunner R., Jensen-Jarolim E., Pali-Schöll I. The ABC of clinical and experimental adjuvants – A brief Overview // Immunol Lett. 2010. V. 128, N 1. P. 29-35.
- 32 Garçon N., Chomez P., Van Mechelen M. GlaxoSmithKline adjuvant systems in vaccines: concepts, achievements and perspectives // Expert Rev Vaccines. 2007. V. 6. P. 723-739.
- 33 Kawai T., Akira S. Toll-like receptor and rig-I-like receptor signaling // Ann N Y Acad Sci. 2008. V. 1143. P. 1-20.
- 34 Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self // Science. 2002. V. 296. P. 301-305.
- 35 Воробьев В.А., Быков А.С., Бойченко М.Н. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. М.: Медицинское информационное агентство. 2004. 692 с.
- 36 Медуницин Н.В. Вакцинология. М.: «Триада Х». 1999. 272 с.

## REFERENCES

- 1 Petrov R.V. *Immunologija*. 1983, 368 p. (in Russ.).
- 2 Galaktionov V.G. *Immunologija*. 1998, 480 p. (in Russ.).
- 3 *Immunologija infekcionnogo processa*. Medicina. 1993, 306 p. (in Russ.).
- 4 Pinegin B.V. *Antibiotiki i himioterapija*. 2000, 45, 12, 3-8 (in Russ.).
- 5 Plejfer Dzh. *Nagladnaja immunologija*. 2000, 96 p. (in Russ.).
- 6 Titova N.G. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskikh nauk*. 1996, 5, 18-24 (in Russ.).
- 7 Janeway Ch., Travers P. *Immunobiology*. 3 ed. Curr. Biol. Ltd., 1997, 345 p.
- 8 Kumagai Y., Takeuchi O., Akira S. J. *Infect. Chemother.* 2008, 14, 2, 86-92.
- 9 Randhawa A.K., Hawn T.R. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2008, 6, 4, 479-495.
- 10 Hadden J.W. Int. J. *Immunopharmacol.* 1994, 16, 9, 703-710.
- 11 Hart D. N. *J. Blood*. 1997, 90, 3245-3287.
- 12 Pashine A., Valiante N.M., Ulmer J.B. *Nature medicine*. 2005, 11, 63-68.
- 13 Rappuoli R. *Nat Biotechnol.* 2007, 25, 1361-1366.
- 14 Potter C.W., Jennings R. *Vaccine*. 2003, 21, 9, 940-945.
- 15 Romagnani S. *Immunol. Today*. 1992, 13, 379-381.
- 16 Mosmann T. R., Coffman R. L. *Annu. Rev. Immunol.* 1989, 7, 145-173.
- 17 Beacock-Sharp H., Donachie A.M., Robson N.C., Mowat A.M. *Int. Immunol.* 2003, 15, 6, 711-720.
- 18 Rojt A., Brostoff D., Mejil D. *Immunologija*. 2000, 592 p. (in Russ.).
- 19 Vopob'ev A.A. *Vestnik RAMN*. 1999, 2, 65-69 (in Russ.).
- 20 Vopob'ev A.A., Medunicyn N.V. *Vestnik RAMN*. 1999, 10, 15-17 (in Russ.).
- 21 Ketlinskij S.A. *Immunologija*. 2002, 2, 77-79 (in Russ.).
- 22 Babiuk L., Lewis P., van Drunen Little-van den Hurk S., Tikoo S., Liang X. *Curr.Top.Microbiol.Immunol.* 1998, 226, 90-106.
- 23 Bagarazzi M.L., Boyer J.D., Ayyavoo V., Weiner D.B. *Curr.Top.Microbiol.Immunol.* 1998, 226, 107-143.
- 24 Bona C.A. *Nat.Med.* 1998, 4, 668-669.
- 25 Bowersock T.L., Martin S. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 1999, 38, 167-194.
- 26 Haitov R.M., Ignat'eva G.A., Sidorovich I.G. *Immunologija*. 2000, 432 p. (in Russ.).
- 27 Vorob'ev A.A., Vasil'ev N.N. *Adjuvanty*. 1969, 205 p. (in Russ.).
- 28 Allison A.C. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 1997, 45, 2, 141-147.
- 29 Berezin V.E., Bogoyavlenskiy A.P., Khudiakova S.S., Alexuk P.G., Omirtaeva E.S., Zaitceva I.A., Tustikbaeva G.B., Barfield R.C., Fetterer R.H. *Veterinary Parasitology*. 2010, 167, 28-35.
- 30 Berezin V.E., Bogoyavlenskiy A.P., Khudiakova S.S., Zaitceva I.A., Alexuk P.G., Korotetskiy I.S., Turmagambetova A.S. *Proceedings of the Thirteenth Annual Conference on Vaccine Research*. 2010, 108.
- 31 Brunner R., Jensen-Jarolim E., Pali-Schöll I. *Immunol Lett*. 2010, 128, 1, 29-35.
- 32 Garçon N., Chomez P., Van Mechelen M. *Expert Rev Vaccines*. 2007, 6, 723-739.

- 33 Kawai T., Akira S. *Ann N Y Acad. Sci.* **2008**. 1143, 1–20.  
34 Matzinger P. *Science.* **2002**. V. 296. P. 301–305.  
35 Vorob'ev V.A., Bykov A.S., Bojchenko M.N. *Medicinskoe informacionnoe agentstvo.* **2004**. 692 p. (in Russ.).  
36 Medunicin N.V. *Vakcinologija.* Triada H. **1999**. 272 p. (in Russ.).

*Богоявленский А.П., Алексюк П.Г., Тұрмагамбетова А.С., Березин В.Э.*

**ВИРУСҚА ҚАРСЫ ВАКЦИНА ЖАСАУДЫҢ ИММУНОЛОГИЯЛЫҚ  
ЖӘНЕ МОЛЕКУЛАЛЫҚ НЕГІЗДЕРІ**

(PMK «Микробиология және вирусология институты» ҚР БФМ FK, Алматы)

Иммунды күшейткіш заттардың әсер ету механизмі мен иммунды жауап түзілуінің молекулалық және иммунологиялық ерекшеліктері сипатталған.

*Bogoyavlenskyi A.P., Alexyuk P.G., Turmagambetova A.S., Berezin V.E.*

**IMMUNOLOGICAL AND MOLECULAR BASIS  
OF ANTIVIRAL VACCINES DEVELOPMENT**

(SNE “Institute of microbiology and virology” SK MES RK, Almaty)

The article describes molecular and immunological features of the immune response formation and mechanisms of immunostimulatory agents' action.