

Обзорная статья

УДК 616.98-084:615.281

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma65107>

ПЕРСПЕКТИВЫ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ ОПАСНЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А.В. Степанов¹, В.А. Мясников¹, В.Я. Апчел^{2, 3}¹ Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины МО РФ, Санкт-Петербург, Россия² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия³ Российский государственный педагогический университет имени А.И. Герцена Минобрнауки России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Показана перспективность и значимость использования «комплексных вакцинальных систем» в плане совершенствования иммунопрофилактики преимущественно опасных инфекционных заболеваний различной этиологии и генеза. Традиционно используемые для этой цели иммунобиологические лекарственные препараты наряду с преимуществами не лишены недостатков, в частности, повышенной реактогенности, иногда развития поствакцинальных реакций и осложнений. Наличие подобных неблагоприятных эффектов во многом является серьезным препятствием для проведения иммунопрофилактики в массовом масштабе. Данное обстоятельство послужило поводом для совершенствования средств иммунопрофилактики, основным направлением которого явилось создание химических, рекомбинантных, субъединичных вакцин, однако по сравнению с традиционными препаратами упомянутые вакцины уступают им по эффективности, хотя являются практически ареактогенными и не вызывают развития поствакцинальных реакций и осложнений. Рассмотрены основные подходы к созданию эффективных и безопасных средств иммунопрофилактики, основанные на разработке «комплексных вакцинальных систем», компонентами которых могут быть протективные антигены, биологические активные субстанции соответствующих микроорганизмов, адъюванты, нанесенные или встроенные в соответствующие биологически активные и безопасные биотехнологические платформы. Среди последних наиболее приспособленными для конструирования «комплексных вакцинальных систем» признаются наночастицы и микрочастицы полилактогликолиевой кислоты, липосомы, липиды, различные сополимеры и др. Выделены новые направления в разработке указанных средств иммунопрофилактики, их преимущества в сравнении с традиционно используемыми иммунобиологическими препаратами. Охарактеризованы перспективы и приведены примеры разработанных вакцинных препаратов. Описаны механизмы действия поствакцинального иммунитета и факторы, влияющие на его формирование.

Ключевые слова: адъюванты; биотехнология; иммунобиологические лекарственные препараты; иммунопрофилактика; комплексные вакцинальные системы; микрочастицы; наночастицы; опасные инфекционные заболевания; реактогенность.

Как цитировать:

Степанов А.В., Мясников В.А., Апчел В.Я. Перспективы совершенствования иммунопрофилактики опасных инфекционных заболеваний // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 3. С. 189–194. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma65107>

Overview article

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma65107>

PROSPECTS FOR IMPROVING IMMUNOPROPHYLAXIS OF INFECTIOUS DISEASES

A.V. Stepanov¹, V.A. Myasnikov¹, V.Ya. Apchel^{2, 3}

¹State Scientific-research Test Institute of Military Medicine, Saint-Petersburg, Russia

²Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

³A.I. Herzen Russian State Pedagogical University of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: This study described the perspective and significance of using “complex vaccine systems” in improving immunoprophylaxis of major infectious diseases of various etiologies and genesis. Immunobiological drugs traditionally used for this purpose, along with the advantages, have disadvantages, such as increased reactogenicity and development of post-vaccine reactions and complications in some cases. Such adverse effects are serious obstacles to immunoprophylaxis on a mass scale. This circumstance was the reason for the improvement of immunoprophylaxis, and the main focus was the creation of chemical, recombinant, and subunit vaccines. However, compared with traditional drugs, these vaccines have inferior effectiveness, even if they are practically reactogenic and do not lead to the development of post-vaccine reactions and complications. The main approaches to the development of effective and safe methods of immunoprophylaxis are considered based on the development of “complex vaccine systems”, and the components can be protective antigens, biologically active substances of the corresponding microorganisms, adjuvants applied or embedded in the corresponding biologically active, and safe biotechnological platforms. Among the latter, nanoparticles and microparticles of polylactoglycolic acid, liposomes, lipids, and copolymers are recognized as the most suitable for the construction of “complex vaccine systems”. This paper highlighted new trends in the development of these methods of immunoprophylaxis and their advantages in comparison with traditionally used immunobiological drugs. Moreover, prospects are characterized and examples of developed vaccine preparations are presented. The mechanisms of action of postvaccination immunity and factors that influence its formation are described.

Keywords: adjuvants; biotechnology; immunobiological drugs; immunoprophylaxis; complex vaccine systems; microparticles; nanoparticles; dangerous infectious diseases; reactogenicity.

To cite this article:

Stepanov AV, Myasnikov VA, Apchel VYa. Prospects for improving immunoprophylaxis of infectious diseases. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(3):189–194. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma65107>

Received: 15.04.2021

Accepted: 10.08.2021

Published: 18.09.2021

Известно, что возбудители опасных инфекционных заболеваний, обладая высокой вирулентностью и контагиозностью, достаточно быстро распространяются в человеческой популяции и могут вызвать заболевания, способные нанести серьезный урон национальной безопасности и здравоохранению государств. Примерами являются возникающие с периодической частотой эпидемии лихорадки Эбола в Африке, особенно в Западной Африке, лихорадки Зико в Бразилии и других странах Латинской Америки, птичьего и свиного гриппа в Юго-Восточной Азии и Китае, лихорадки Западного Нила в Юго-Восточной Азии и Волгоградской области России, лихорадки денге в Юго-Восточной Азии, сибиреязвенной инфекции на полуострове Ямал и др.

Иммунопрофилактика является наиболее эффективным мероприятием в плане повышения устойчивости организма к различным по этиологии и патогенезу инфекциям. Однако традиционно используемые для этой цели иммунобиологические лекарственные препараты (ИПЛ) наряду с преимуществами не лишены недостатков, в частности, повышенной реактогенности и нередким после их применения развитием поствакцинальных реакций (ПВР) и осложнений. Возможно, именно наличие подобных неблагоприятных эффектов во многом является серьезным препятствием для проведения иммунопрофилактики в массовом масштабе. Данное обстоятельство послужило поводом для совершенствования средств иммунопрофилактики, основным направлением которого явилось создание химических, рекомбинантных, субъединичных вакцин, однако по сравнению с традиционными препаратами упомянутые вакцины уступают им по эффективности, хотя являются практически ареактогенными и не вызывают развития поствакцинальных реакций и осложнений. Поэтому вопросам профилактики и лечения опасных инфекционных заболеваний (ОИЗ) уделялось и продолжает уделяться пристальное внимание эпидемиологов и инфекционистов, причем приоритет отдается иммунопрофилактике как наиболее действенному мероприятию в отношении данной группы инфекций.

В последнее время внимание исследователей приковано к так называемым «комплексным вакцинальным системам» (КВС), которые призваны стать альтернативой существующих средств иммунопрофилактики (ИП). В структурном отношении КВС представляют собой наночастицы различной природы, нагруженные наиболее активными в иммунологическом отношении детерминантами возбудителей инфекций [1–3]. Основным принципом конструирования КВС является повышение защищенности иммуогенных субстанций от воздействия ферментных систем организма и, как следствие, их стабильности и биодоступности в отношении иммунокомпетентных клеток [4]. В структуре КВС наночастицы являются своеобразными биологическими платформами, вокруг которых происходит конструирование самой

системы, при этом наиболее часто используемыми среди них являются полимеры, сополимеры, липосомы и липиды [5–7].

Созданные к настоящему времени КВС в основном проходят доклиническую оценку, результаты которой уже можно признать положительными, а сам подход перспективным для использования в плане совершенствования ИП ОИЗ. Так, иммунизация экспериментальных животных КВС в отношении ОИЗ бактериальной природы показала их способность не только стимулировать клеточный и гуморальный иммунные ответы, но и обеспечивать формирование надежного уровня защиты в отношении вирулентных штаммов возбудителей сибирской язвы [8, 9], чумы [9, 10], туляремии [11], бруцеллеза [12, 13], сальмонеллезов [14, 15], шигеллезов [14], эшерихиозов [16], холеры [6], сапа и мелиоидоза [17, 18]. Известно, что КВС в отношении ОИЗ бактериальной природы в основном разрабатываются на основе нано- или микрочастиц сополимеров и коллоидного золота, а также липосом, нагруженных протективными антигенами или биологически активными субстанциями, выделенными из штаммов соответствующих возбудителей, ответственными за формирование специфической иммунологической резистентности. Нередко в составе таких КВС присутствуют молекулы адъювантов, причем наиболее часто липополисахариды (ЛПС) клеточной стенки микробов, цитокины или гидрат окиси алюминия.

Не менее обнадеживающие результаты получены в настоящее время при оценке разработанных КВС в отношении ОИЗ вирусной природы. При этом в качестве платформы для создания КВС используют в основном вирусоподобные частицы (ВПЧ). Такой подход обусловлен тем, что нередко при применении векторных вакцин на основе вирусных векторов (вирус везикулярного стоматита, аденовирус и др.), несущих соответствующие вирусные гликопротеины (ГП) возбудителей, в отношении которых должна создавать иммунитет вакцина, упомянутые векторы могут генерировать более сильный иммунный ответ, даже вызывать виремию, чем в отношении несущего специфического антигена [3, 19]. Поэтому современные биотехнологические конструкции противовирусных КВС включают ВПЧ, вирусный ГП, индуктор эндогенного интерферона (ИФН) [3]. Перспективность их применения доказана в исследованиях на экспериментальных моделях филовирусных [1, 3, 14], флавивирусных и альфавирусных ОИЗ.

Применительно к флавивирусным ОИЗ, в частности, показано, что эффективность разрабатываемых КВС во многом определяется формой частиц, определяющих их платформу. При этом отмечается, что если при создании КВС в качестве платформы используются ВПЧ палочковидной формы, то препарат преимущественно воздействует на клетки фагоцитарной системы, а если сферической формы, как правило, диаметром не менее

40 нм, то препарат преимущественно активирует анти-телогенез. Комплексные вакцинальные системы в отношении альфавирусных ОИЗ в основном разрабатываются с применением существующих инактивированных вакцин, которыми нагружают биологические платформы, состоящие из микрочастиц полилактогликолиевой кислоты (polylactoglycolic acid, PLGA) [3, 7]. Разработанная в связи с этим КВС оценивалась в условиях двукратной с интервалом 21 сутки иммунизации, причем первоначально КВС иммунизировали мышей подкожно или интратрахеально, а повторно – перорально, подкожно или интратрахеально. Наиболее эффективной оказалась КВС при повторной иммунизации интратрахеально, в результате чего регистрировались максимальные титры секреторных иммуноглобулинов (Ig G и IgA, а также практически 100% уровень защиты в сравнении с использованием КВС при повторном введении перорально или подкожно.

Наконец, КВС активно разрабатываются в качестве средств ИП патологических воздействий биологическими токсинами, которых насчитывается бесчисленное множество, однако наибольшую опасность среди них представляют ботулотоксины, стафилококковый энтеротоксин В (СЭВ), шигатоксин, веротоксин, рицин и др. При этом в отношении интоксикаций ботулотоксинами определенные перспективы имеет КВС на основе нетоксичной субъединицы ботулинического токсина в составе наногельной системы с полисахаридным комплексом, модифицированным холестерином и аминокетонами. Препарат при интраназальном применении способствует образованию повышенных титров секреторных IgA и системных IgG, обеспечивая тем самым 100% защиту животных от нейротоксина *Clostridium botulinum*, введенного внутрибрюшинно или интраназально [20]. Основной платформой КВС в отношении СЭВ являются частицы PLGA, нагруженные инактивированным СЭВ. Препарат зарекомендовал себя как высокоэффективный при интратрахеальной иммунизации лабораторных животных (приматы) и последующим аэрогенным заражением СЭВ (выживаемость до 90%) в сравнении с внутримышечным или пероральным применением КВС.

В отношении интоксикаций рицином КВС разрабатываются с использованием биологических платформ на основе PLGA и липосом. В первом случае однократная подкожная иммунизация микрочастицами PLGA, нагруженными инактивированным токсином, способствовала выраженной индукции антирициновых IgG в сыворотке крови и 80% защите при однократном парентеральном применении КВС, причем длительность формируемого гуморального иммунитета составила более 1 года. Более того, препарат оказался достаточно эффективным в условиях аэрогенной интоксикации рицином. Комплексная вакцинальная система на основе липосом, нагруженных инактивированным токсином, вводимая интратрахеально, вызывала близкий гуморальный иммунный ответ и более высокий уровень защиты от аэрозольного

заражения рицином в сравнении с вышеописанной КВС на основе PLGA. Кроме того, липосомальный препарат уменьшал инфильтрацию нейтрофилами легочной ткани и отек легких.

Следовательно, совершенствование ИП ОИЗ путем использования КВС может существенно повысить устойчивость организма к данным инфекциям, а их применение является практически ареактогенным и не вызывает развитие ПВР и осложнений в сравнении с традиционными ИЛП. Кроме того, они способны формировать высокий уровень невосприимчивости к ОИЗ после однократного применения, что обеспечивается, по-видимому, равноэффективным влиянием КВС на иммунокомпетентные клетки и процессы синтеза и секреции ими специфических антител. Перспективность применения КВС в вакцинологии заключается в их структурности, основа которой — биодеградирующие материалы (PLGA, фосфолипиды и др.), которые достаточно широко исследованы в фармации, обладают защитным и адъювантным действием в отношении иммуногена. Более того, наличие в структуре КВС биологически активной платформы существенно усиливает длительность нахождения иммуногена в организме в активном состоянии, тем самым пролонгируя иммунный ответ и снижая кратность ИП [2, 21].

Таким образом, КВС — это будущее вакцинологии и создания ИЛП нового поколения. Большинство созданных к настоящему времени КВС находятся на доклиническом этапе изучения и тестируются преимущественно на мелких лабораторных животных. Вместе с тем нельзя не признать, что положительные результаты, полученные на мышах, не всегда оказываются такими при оценке препарата, в том числе вакцины, например, на приматах. Кроме того, мыши не могут быть в естественных условиях инфицированы многими возбудителями ОИЗ. Патогенез, прививочные дозы ИЛП и инфицирующие дозы возбудителей, а также типы иммунных ответов, выявляемые на мышах, могут не коррелировать с таковыми у естественных хозяев, включая человека. Следовательно, исследования на мелких лабораторных животных ИЛП, в том числе КВС, следует рассматривать в качестве скрининговых, позволяющих лишь констатировать перспективность практического использования той или иной разработки. Более объективную характеристику вновь разрабатываемого ИЛП следует давать только после оценки его на адекватной биологической модели.

Учитывая вышеизложенное, дальнейшие исследования в области разработки и практического использования КВС в вакцинологии должны быть направлены на совершенствование биотехнологического процесса их создания, а именно повышение эффективности, стабильности и биодоступности иммуногенов в составе подобных систем, целенаправленности воздействия иммуногенов на иммунокомпетентные клетки в месте введения КВС, а также повышение тропности компонентов вакцинальных систем в отношении гуморального иммунного ответа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fan Y., Sahdev P., Ochyl L.J., et al. Cationic liposome-hyaluronic acid hybrid nanoparticles for intranasal vaccination with subunit antigens // *J Control Rel.* 2015. Vol. 208. P. 121–129. DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.04.010
2. Haughney S.L., Ross, K.A., Boggiatto P.M., et al. Effect of nanovaccine chemistry on humoral immune response kinetics and maturation // *Nanoscale.* 2014. Vol. 6. P. 13770–13778. DOI: 10.1039/c4nr03724c
3. Irvine D.J., Hanson M.C., Rakhra K., & Tokatlian T. Synthetic Nanoparticles for Vaccines and Immunotherapy // *Chem. Rev.* 2015. Vol. 115, No. 19. P. 11109–11146. DOI: 10.1021/acs.chemrev.5b00109
4. Sahdev P., Ochyl L.J., Moon J.J. Biomaterials for nanoparticle vaccine delivery systems // *Pharm. Res.* 2014. Vol. 31, No. 10. P. 2563–2582. DOI: 10.1007/s11095-014-1419-y
5. Kuai R. Lipid-based nanoparticles for vaccine applications. In: Jo H, Jun HW, Shin J, Lee SH, editors. *Biomedical Engineering: Frontier Research and Converging Technologies.* Springer, 2015. P. 177–197.
6. Marasini N., Skwarczynski M., Toth I. Oral delivery of nanoparticle-based vaccines // *Expert Rev. Vaccines.* 2014. Vol. 13, No. 11. P. 1361–1376. DOI: 10.1586/14760584.2014.936852
7. Yue H., Ma G. Polymeric micro/nanoparticles: Particle design and potential vaccine delivery applications // *Vaccine.* 2015. Vol. 33, No. 44. P. 5927–5936. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.07.100
8. Bento D., Staats H. F., Borges O. Effect of particulate adjuvant on the anthrax protective antigen dose required for effective nasal vaccination // *Vaccine.* 2015. Vol. 33, No. 31. P. 3609–3613. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.06.037
9. Tao P., Mahalingam M., Zhu J., et al. A bacteriophage T4 nanoparticle-based dual vaccine against anthrax and plague // *MBio.* 2018. Vol. 9, No. 5. P. e01918–e01926. DOI: 10.1128/mBio.01926-18
10. Huang S., Li I.H., Po-da Hong M.Y. Development of Yersinia pestis F1 antigen-loaded microspheres vaccine against plague // *Int J Nanomedicine.* 2014. Vol. 9. P. 813–822. DOI: 10.2147/IJN.S56260
11. Richard K., Mann B.J., Stocker L., et al. Novel cationic surfactant vesicle vaccines protect against Francisella tularensis LVS and confer significant partial protection against F. tularensis Schu S4 strain // *Clin Vaccine Immunol.* 2014. Vol. 21, No. 2. P. 212–226. DOI: 10.1128/CI.00738-13
12. Afley P., Dohre S.K., Prasad G.B., et al. Prediction of T cell epitopes of Brucella abortus and evaluation of their protective role in mice // *Appl Microbiol Biotechnol.* 2015. Vol. 99, No. 18. P. 7625–7637. DOI: 10.1007/s00253-015-6787-7
13. Singh D., Goel D., Bhatnagar R. Recombinant L7/L12 protein entrapping PLGA (poly lactide-co-glycolide) micro particles protect BALB/c mice against the virulent B. abortus 544 infection // *Vaccine.* 2015. Vol. 33, No. 24. P. 2786–2792. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.04.030
14. Davitt C.J.H., Lavelle E.C. Delivery strategies to enhance oral vaccination against enteric infections // *Adv Drug Deliv Rev.* 2015. Vol. 91. P. 52–69. DOI: 10.1016/j.addr.2015.03.007
15. MacLennan C.A., Martin L.B., Micoli F. Vaccines against invasive Salmonella disease: current status and future directions // *Hum Vaccin Immunother.* 2014. Vol. 10, No. 6. P. 1478–1493. DOI: 10.4161/hv.29054
16. Garcia-Angulo V.A., Kalita A., Torres A.G. Advances in the development of enterohemorrhagic Escherichia coli vaccines using murine models of infection // *Vaccine.* 2013. Vol. 31, No. 32. P. 3229–3235. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.05.013
17. Gregory A.E., Judy B.M., Qazi O. et al. A gold nanoparticle-linked glycoconjugate vaccine against Burkholderia mallei // *Nanomedicine.* 2015. Vol. 11, No. 2. P. 447–456. DOI: 10.1016/j.nano.2014.08.005
18. Johnson M.M., Ainslie K.M. Vaccines for the Prevention of Melioidosis and Glanders // *Curr Trop Med Rep.* 2017. Vol. 4, No. 3. P. 136–145. DOI: 10.1007/s40475-017-0121-7
19. Li X., Aldayel A.M., Cui Z. Aluminum hydroxide nanoparticles show a stronger vaccine adjuvant activity than traditional aluminum hydroxide microparticles // *J Control Rel.* 2014. Vol. 173. P. 148–157. DOI: 10.1016/j.jconrel.2013.10.032
20. Lebeda F.J., Adler M., Dembek Z.F. Yesterday and Today: The Impact of research conducted at camp detrick on botulinum toxin // *Mil. Med.* 2018. Vol. 183(5–6). P. 85–95. DOI: 10.1093/milmed/usx047
21. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Zubkova O.V., et al. Safety and immunogenicity of an rad26 and rad5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia // *Lancet.* 2020. Vol. 396(10255). P. 887–897. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31866-3

REFERENCES

1. Fan Y, Sahdev P, Ochyl LJ, et al. Cationic liposome-hyaluronic acid hybrid nanoparticles for intranasal vaccination with subunit antigens. *J Control Rel.* 2015;208:121–129. DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.04.010
2. Haughney SL, Ross, KA, Boggiatto PM, et al. Effect of nanovaccine chemistry on humoral immune response kinetics and maturation. *Nanoscale.* 2014;6:13770–13778. DOI: 10.1039/c4nr03724c
3. Irvine DJ, Hanson MC, Rakhra K, Tokatlian T. Synthetic Nanoparticles for Vaccines and Immunotherapy. *Chem Rev.* 2015;115(19):11109–11146. DOI: 10.1021/acs.chemrev.5b00109
4. Sahdev P, Ochyl LJ, Moon JJ. Biomaterials for nanoparticle vaccine delivery systems. *Pharm. Res.* 2014;31(10):2563–2582. DOI: 10.1007/s11095-014-1419-y
5. Kuai R. *Lipid-based nanoparticles for vaccine applications.* In: Jo H, Jun HW, Shin J, Lee SH, editors. *Biomedical Engineering: Frontier Research and Converging Technologies.* Springer; 2015. P. 177–197.
6. Marasini N, Skwarczynski M, Toth I. Oral delivery of nanoparticle-based vaccines. *Expert Rev. Vaccines.* 2014;13(11):1361–1376. DOI: 10.1586/14760584.2014.936852
7. Yue H, Ma G. Polymeric micro/nanoparticles: Particle design and potential vaccine delivery applications. *Vaccine.* 2015;33(44): 5927–5936. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.07.100
8. Bento D, Staats HF, Borges O. Effect of particulate adjuvant on the anthrax protective antigen dose required for

effective nasal vaccination. *Vaccine*. 2015;33(31):3609–3613. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.06.037

9. Tao P, Mahalingam M, Zhu J, et al. A bacteriophage T4 nanoparticle-based dual vaccine against anthrax and plague. *MBio*. 2018;9(5):e01918–e01926. DOI: 10.1128/mBio.01926-18

10. Huang S, Li IH, Po-da Hong MY. Development of *Yersinia pestis* F1 antigen-loaded microspheres vaccine against plague. *Int J Nanomedicine*. 2014;9:813–822. DOI: 10.2147/IJN.S56260

11. Richard K, Mann BJ, Stocker L, et al. Novel cationic surfactant vesicle vaccines protect against *Francisella tularensis* LVS and confer significant partial protection against *F. tularensis* Schu S4 strain. *Clin Vaccine Immunol*. 2014;21(2):212–226. DOI: 10.1128/CVI.00738-13

12. Afley P, Dohre SK, Prasad GB, et al. Prediction of T cell epitopes of *Brucella abortus* and evaluation of their protective role in mice. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2015;99(18):7625–7637. DOI: 10.1007/s00253-015-6787-7

13. Singh D, Goel D, Bhatnagar R. Recombinant L7/L12 protein entrapping PLGA (poly lactide-co-glycolide) micro particles protect BALB/c mice against the virulent *B. abortus* 544 infection. *Vaccine*. 2015;33(24):2786–2792. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.04.030

14. Davitt CJH, Lavelle EC. Delivery strategies to enhance oral vaccination against enteric infections. *Adv Drug Deliv Rev*. 2015;9:52–69. DOI: 10.1016/j.addr.2015.03.007

15. MacLennan CA, Martin LB, Micoli F. Vaccines against invasive *Salmonella* disease: current status and future

directions. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(6):1478–1493. DOI: 10.4161/hv.29054

16. Garcia-Angulo VA, Kalita A, Torres AG. Advances in the development of enterohemorrhagic *Escherichia coli* vaccines using murine models of infection. *Vaccine*. 2013;31(32):3229–3235. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.05.013

17. Gregory AE, Judy BM, Qazi O, et al. A gold nanoparticle-linked glycoconjugate vaccine against *Burkholderia mallei*. *Nanomedicine*. 2015;11(2):447–456. DOI: 10.1016/j.nano.2014.08.005

18. Johnson MM, Ainslie KM. Vaccines for the Prevention of Melioidosis and Glanders. *Curr Trop Med Rep*. 2017;4(3):136–145. DOI: 10.1007/s40475-017-0121-7

19. Li X, Aldayel AM, Cui Z. Aluminum hydroxide nanoparticles show a stronger vaccine adjuvant activity than traditional aluminum hydroxide microparticles. *J Control Rel*. 2014;173:148–157. DOI: 10.1016/j.jconrel.2013.10.032

20. Lebeda FJ, Adler M, Dembek ZF. Yesterday and Today: The Impact of research conducted at camp detrick on botulinum toxin. *Mil Med*. 2018;183(5–6):85–95. DOI: 10.1093/milmed/usx047

21. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, et al. Safety and immunogenicity of an rad26 and rad5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet*. 2020;396(10255):887–897. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31866-3

ОБ АВТОРАХ

***Александр Валентинович Степанов**, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: alexander_58@mail.ru; SPIN-код: 7279-7055

Вадим Александрович Мясников, кандидат медицинских наук; SPIN-код: 5084-2723

Василий Яковлевич Апчел, доктор медицинских наук, профессор; ORCID: 0000-0001-7658-4856; SCOPUS: 6507529350; RESEARCHER: E-8190-2019; SCHOLAR: g9EKlssAAAAJ&hl; SPIN-код: 4978-0785

AUTHORS INFO

***Alexander V. Stepanov**, doctor of medical sciences, professor; e-mail: alexander_58@mail.ru; SPIN code: 7279-7055

Vadim A. Myasnikov, candidate of medical sciences; SPIN code: 5084-2723

Vasiliy Ya. Apchel, doctor of medical sciences, professor; ORCID: 0000-0001-7658-4856; SCOPUS: 6507529350; RESEARCHER: E-8190-2019; SCHOLAR: g9EKlssAAAAJ&hl; SPIN code: 4978-0785

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author