

Обзорная статья / Review article

УДК 619:615.371

DOI: 10.18470/1992-1098-2026-2-12



Адъюванты в ветеринарии и механизмы их действия

Ольга П. Хрипко¹, Дмитрий И. Коновалов^{1,2}, Александра В. Глущенко²,
Михаил А. Шестопалов^{1,2}, Александр Ю. Алексеев^{2,3}

¹Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН, Новосибирск, Россия

²Федеральный исследовательский центр Фундаментальной и трансляционной медицины, НИИ Вирусологии, Новосибирск, Россия

³Институт экологии и устойчивого развития, Дагестанский государственный университет, Махачкала, Россия

Контактное лицо

Михаил А. Шестопалов, д.х.н., проф. РАН,
г.н.с. ИНХ СО РАН, г.н.с. Федеральный
исследовательский центр Фундаментальной и
трансляционной медицины; 630090 Россия,
Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 3.
Тел. +79139576252
Email shtopy@niic.nsc.ru
ORCID <http://orcid.org/0000-0001-9833-6060>

Формат цитирования

Хрипко О.П., Коновалов Д.И., Глущенко А.В.,
Шестопалов М.А., Алексеев А.Ю. Адъюванты в
ветеринарии и механизмы их действия // Юг
России: экология, развитие. 2026. Т.21, N 2.
С. 134-145. DOI: 10.18470/1992-1098-2026-2-12

Получена 22 декабря 2025 г.

Прошла рецензирование 5 февраля 2026 г.

Принята 25 апреля 2026 г.

Резюме

Адъюванты играют ключевую роль в современной ветеринарной вакцинологии, определяя эффективность вакцин для сельскохозяйственных животных. В контексте растущего спроса на экономически оптимальные и безопасные иммунопрепараты, понимание молекулярных основ действия адъювантов становится критически важным. Данный обзор охватывает пять основных типов адъювантов – минеральные (гидроксид и фосфат алюминия), масляные эмульсии, растительные сапонины, бактериальные компоненты (CpG, MPLA) и наноструктурированные системы (липосомы, PLGA, инулин) – и описывает их действие через пять ключевых механизмов: (1) усиление гуморального ответа (выработка нейтрализующих антител); (2) активацию клеточного иммунитета (дифференцировка Th1, генерация цитотоксических Т-лимфоцитов); (3) формирование депо антигена (продолжительная стимуляция); (4) активацию врожденного иммунитета (распознавание паттернов, воспаление); (5) торможение избыточного воспаления. Анализируется видовая зависимость эффективности адъювантов, связанная с различиями в рецепторах врожденного иммунитета между видами животных. Обсуждаются побочные эффекты традиционных адъювантов (гранулемы, системное воспаление, снижение продуктивности) и стратегии их минимизации. Выявлены новые направления развития – синтетические иммуномодуляторы, биоразлагаемые наночастицы и логически обоснованные комбинированные системы, обеспечивающие оптимальный иммунный ответ без развития нежелательных реакций. Полученные знания применяются в разработке более эффективных, безопасных и экономичных вакцин для профилактики инфекционных заболеваний сельскохозяйственных животных.

Ключевые слова

Адъюванты, вакцины, сельскохозяйственные животные, иммунный ответ, гуморальный иммунитет, клеточный иммунитет, наночастицы, безопасность.

Adjuvants in veterinary medicine and their mechanisms of action

Olga P. Khripko¹, Dmitry I. Konovalov^{1,2}, Alexandra V. Glushchenko²,
Michael A. Shestopalov^{1,2} and Alexander Yu. Alekseev^{2,3}

¹Nikolaev Institute of Inorganic Chemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

²Research Institute of Virology, Federal Research Centre of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia

³Institute of Ecology and Sustainable Development, Dagestan State University, Makhachkala, Russia

Principal contact

Michael A. Shestopalov, D.Sc., Professor, Russian Academy of Sciences, Principal Researcher, Institute of Inorganic Chemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences & principal Researcher, Research Institute of Virology, Federal Research Centre of Fundamental and Translational Medicine; 3 Acad. Lavrentieva Ave., Novosibirsk, Russia 630090.

Tel. +79139576252

Email shtopy@niic.nsc.ru

ORCID <http://orcid.org/0000-0001-9833-6060>

How to cite this article

Khripko O.P., Konovalov D.I., Glushchenko A.V., Shestopalov M.A., Alekseev A.Yu. Adjuvants in veterinary medicine and their mechanisms of action. *South of Russia: ecology, development*. 2026; 21(2):134-145. (In Russ.)

DOI: 10.18470/1992-1098-2026-2-12

Received 22 December 2025

Revised 5 February 2026

Accepted 25 April 2026

Abstract

Adjuvants play a pivotal role in contemporary veterinary vaccinology, determining the efficacy of vaccines for farm animals. Given the growing demand for economically optimal and safe immunological preparations, understanding the molecular basis of adjuvant action becomes critically important. This review encompasses five major types of adjuvants—mineral (aluminum hydroxide and phosphate), oil emulsions, plant-derived saponins, bacterial components (CpG, MPLA), and nanostructured systems (liposomes, PLGA, inulin)—and describes their mechanisms of action through five key pathways: (1) enhancement of humoral response (production of neutralizing antibodies); (2) activation of cellular immunity (Th1 differentiation, generation of cytotoxic T lymphocytes); (3) formation of antigen depot (prolonged stimulation); (4) activation of innate immunity (pattern recognition, inflammation); (5) suppression of excessive inflammation. The species-dependent efficacy of adjuvants is analysed, attributable to differences in innate immunity receptors among animal species. Side effects of traditional adjuvants (granulomas, systemic inflammation, reduced productivity) and strategies for their minimization are discussed. Novel developmental directions were identified—synthetic immunomodulators, biodegradable nanoparticles and rationally designed combination systems that ensure optimal immune response without unwanted reactions. The knowledge obtained is being applied to the development of more effective, safe and economical vaccines for the prevention of infectious diseases in farm animals.

Key Words

Adjuvants, vaccines, farm animals, immune response, humoral immunity, cellular immunity, nanoparticles, safety.

ВВЕДЕНИЕ

Создание эффективной системы профилактики инфекций является необходимым условием для производства высококачественной и безопасной животноводческой продукции. Вакцинация является краеугольным камнем такой системы, особенно в условиях промышленного животноводства. Несмотря на наличие глобальной сети международных ветеринарных служб, эпизоотии продолжают наносить колоссальный экономический ущерб: вспышка африканской чумы свиней приводит к потерям на миллиарды долларов, ящур дестабилизирует мировые рынки скотоводческой продукции, бешенство остаётся смертельным заболеванием, как для животных, так и для людей, столкнувшихся с заражённым животным. На этом фоне совершенствование вакцинного арсенала становится вопросом, как здоровья животного, так и экономической безопасности, и борьбы с глобальными зоонозами.

Вакцины на основе живых аттенуированных (ослабленных) патогенов долгое время считались «золотым стандартом» благодаря высокой иммуногенности и способности вызывать как гуморальный (антительный), так и клеточный иммунитет. Однако ревертирование вакцинного штамма к дикому патогенному фенотипу остаётся реальным и технически неустранимым риском. Поэтому современная тенденция развития ветеринарных вакцин сместилась в сторону использования инактивированных или субъединичных препаратов – более безопасных, но менее иммуногенных. Это создало острую научно-практическую задачу: как обеспечить достаточный иммунный ответ при использовании мёртвого антигена, уменьшить необходимую антигенную нагрузку и снизить стоимость вакцины без ущерба для защиты? Ответ на этот вопрос дали адъюванты.

Адъюванты (от лат. *adjuvans* – помогающий) – это вещества или системы, которые встраиваются в состав вакцины и резко усиливают иммунный ответ организма на введённый антиген. Благодаря адъювантам одна и та же вакцина может быть сформирована по-разному в зависимости от целевого вида животного, целевой болезни и экономических параметров производства. Масштабы применения адъювантов в ветеринарии ошеломляющи: примерно 87% всех коммерческих инактивированных вакцин для животных содержат адъюванты, причём оставшиеся 13 % используют комбинированные адъювантные системы. Соли алюминия (применяются с начала XX века) занимают лидирующую позицию в ≈48 % препаратов, масляные эмульсии встречаются в ≈20 % вакцин, сапонины (растительные иммуномодуляторы) – в третьей по частоте группе [1].

Несмотря на повсеместность применения, механизмы действия адъювантов долго оставались загадкой, обозначаемой исследователями как «чёрный ящик». За последние два десятилетия, благодаря развитию молекулярной иммунологии, стало известно, что адъюванты функционируют путём активации врождённого иммунитета – древней защитной системы, распознающей опасность через специфические рецепторы (например, Toll-подобные и NOD-подобные рецепторы). Каждый класс адъювантов имеет свой «молекулярный почерк» активации врождённого иммунитета, что предопределяет

характер формируемого адаптивного ответа (тип антител, баланс Th1/Th2, активация цитотоксических Т-лимфоцитов). Однако выбор адъюванта требует осторожности: адъюванты способны вызывать и нежелательные побочные эффекты – локальные гранулёмы и абсцессы, системное воспаление, повышение температуры, снижение продуктивности, и в редких случаях (например, при хроническом использовании у кошек) развитие сарком в месте инъекции.

Новый виток развития адъювантной технологии связан с появлением наноматериалов – частиц субмикронного размера, способных доставлять антиген и одновременно служить сигналом опасности. Такие системы позволяют достичь высокой эффективности при минимальных побочных эффектах. Однако внедрение инновационных адъювантов в ветеринарную практику идёт медленно из-за высокой стоимости и требовательности нормативных органов к доказательству безопасности и эффективности. Таким образом, актуальность настоящего обзора заключается в систематизации современных знаний о механизмах действия адъювантов, анализе их клинического применения в контексте различных видов животных и болезней, а также в выявлении перспективных направлений развития, которые смогут удовлетворить растущие требования к эффективности, безопасности и экономичности ветеринарных вакцин.

ОБСУЖДЕНИЕ

Механизмы действия адъювантов у сельскохозяйственных животных

Адъюванты способны усиливать иммунный ответ посредством нескольких ключевых механизмов. Во-первых, они влияют на гуморальный иммунитет – стимулируют выработку антител В-лимфоцитами [2]. Во-вторых, многие адъюванты активируют клеточное звено – помогают в дифференцировке Т-хелперов и активации цитотоксических Т-лимфоцитов, тем самым укрепляя противои инфекционную защиту. В-третьих, адъюванты создают депо антигена в организме, продлевая время его воздействия на иммунную систему. И, наконец, адъюванты взаимодействуют с врожденным иммунитетом – запускают начальный воспалительный сигнал через врождённые рецепторы. Рассмотрим эти механизмы подробнее.

Усиление гуморального иммунитета (антительный ответ)

Основной задачей многих вакцин, особенно против внеклеточных бактерий и вирусов, является индукция высокого титра специфических, в частности, нейтрализующих антител [3; 4]. Адъюванты значительно усиливают гуморальный иммунный ответ по нескольким направлениям [4]. Они способствуют увеличению общего количества продуцируемых антител, повышают их аффинность (прочность связывания с антигеном) и продлевают период их циркуляции в организме [5; 6]. Это достигается за счет более эффективной активации В-лимфоцитов и Т-хелперов 2 типа (Th2), которые продуцируют цитокины (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13), необходимые для пролиферации и дифференцировки В-клеток в плазматические клетки, секретирующие антитела [2; 7; 8]. Адъюванты, такие как соли алюминия и масляные эмульсии типа O/W, являются классическими

индукторами Th2-ответа и, соответственно, мощными стимуляторами продукции антител. Кроме того, создавая локальное воспаление и обеспечивая пролонгированное высвобождение антигена, адъюванты способствуют формированию и поддержанию герминативных центров в лимфоузлах – структур, где происходит созревание В-клеточного ответа и переключение изотипов антител [9; 10].

Концентрация нейтрализующих антител в крови животных после применения адъювантных вакцин обычно в разы превышает таковую после введения одного антигена без адъюванта [11]. Например, введение инактивированной вакцины против ящура с адъювантом (алюминий + сапонин или масло) крупному рогатому скоту приводит к развитию высоких титров вируснейтрализующих антител, тогда как без адъюванта иммунный ответ часто недостаточен для защиты от патогена [12]. Адъюванты способствуют также созреванию антител – повышению их авидности, благодаря более длительной антигенной стимуляции центров размножения в лимфоидных органах [4]. В ряде случаев отмечается переключение классов иммуноглобулинов: например, масляные адъюванты у свиней стимулируют выработку IgG2, ассоциированных с противовирусной активностью, в то время как без адъюванта преобладал бы IgG1. Кроме того, адъюванты могут усиливать секрецию антител на слизистых оболочках. Присутствие эффективного адъюванта в оральной или аэрозольной вакцине стимулирует локальный синтез IgA, который важен для защиты дыхательных путей и кишечника [13; 14].

Одной из причин усиления гуморального ответа является депо-эффект адъювантов – антиген дольше доступен иммунной системе, происходит повторная стимуляция В-клеток. Кроме того, адъюванты активируют дендритные клетки и макрофаги, которые эффективнее представляют антиген В-лимфоцитам и Т-хелперам в лимфоузлах. Повышенная выработка цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6 и др.) и экспрессия коstimуляторных молекул под действием адъювантов создают оптимальные условия для дифференцировки В-лимфоцитов в антителообразующие клетки [15; 16]. Например, CpG-олигонуклеотиды напрямую поляризуют иммунный ответ в сторону продуцирования антител субклассами IgG2a/IgG2b у мышей (аналог Th1-ассоциированных IgG у животных), повышая тем самым способность сыворотки нейтрализовать патоген [17]. Сапонины Quil A помимо прочего вызывают высвобождение цитокина ИЛ-4, который необходим для переключения классов иммуноглобулинов и созревания гуморального ответа [3; 17]. В эксперименте на крупном рогатом скоте группа, получившая вакцину против ящура с сапонином QS-21, уже через 7 дней продемонстрировала наличие вируснейтрализующих антител в высоком титре, в то время как у контрольных животных без QS-21 антительный ответ развивался медленнее [12; 18]. Таким образом, адъюванты ускоряют и усиливают развитие гуморального иммунитета, что крайне важно для быстрого создания защиты при угрозе эпизоотии.

Стимуляция клеточного иммунитета

(Th1/Th2-ответ, цитотоксические Т-лимфоциты)

Для защиты от внутриклеточных патогенов (вирусов, некоторых бактерий и простейших) одной лишь выработки антител недостаточно, требуется сильный

клеточный иммунный ответ [19]. Адъюванты играют ключевую роль в поляризации иммунного ответа в сторону Т-хелперов 1 типа (Th1) [20]. Клеточный иммунитет – второй ключевой компонент адаптивной иммунной системы, включающий активацию Т-лимфоцитов (Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, Т-клеток памяти) и макрофагов для уничтожения инфицированных клеток и внутриклеточных патогенов [21]. Не все вакцины способны полноценно индуцировать клеточный ответ – например, инактивированные вакцины без адъювантов зачастую формируют преимущественно антительный иммунитет и слабо защищают от инфекций, протекающих внутри клеток (бруцеллёз, туберкулёз, РПС и др.). Адъюванты позволяют преодолеть этот недостаток, сдвинув иммунный ответ в нужном направлении. Клеточный тип иммунного ответа характеризуется продукцией цитокинов, таких как интерферон-гамма (ИФН-γ) и ИЛ-2, которые активируют макрофаги для уничтожения поглощенных ими патогенов и способствуют развитию цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL, или CD8+ Т-клеток). Адъюванты, такие как сапонины и агонисты TLR (например, CpG-ОДН), целенаправленно активируют дендритные клетки таким образом, что те начинают продуцировать ИЛ-12 – ключевой цитокин, направляющий дифференцировку наивных Т-хелперов по Th1-пути [22; 23].

Многие адъюванты-бустеры (особенно бактериальные TLR-лиганды и сапонины) склоняют дифференцировку CD4+ Т-хелперов к типу Th1, что сопровождается продукцией цитокинов ИФН-γ, ИЛ-2 и активацией макрофагов. Так, добавление CpG-ОДН в вакцину против бешенства для лисиц показало усиление Th1-иммунитета: возрос синтез ИФН-γ, тогда как уровень ИЛ-5 (Th2-маркера) снизился по сравнению с вакциной на одном алюминии [24]. Для крупного рогатого скота продемонстрировано, что комбинация классического адъюванта (масляной эмульсии) с CpG значительно усиливала клеточный ответ на вакцину против бычьего респираторного синцитиального вируса:росло число антиген-специфических ИФН-γ-продуцирующих Т-клеток по результатам ELISPOT-анализа, что коррелировало с лучшей защитой при инфицировании вирусом [25]. Сапониновый адъювант Quil A также мощно активирует клеточное звено: например, у поросят Quil A при совместном введении с живой вакциной против РПС увеличил относительное количество CD4+ Т-лимфоцитов и уровень ИФН-γ в крови, улучшая клиническую защиту от вирулентного штамма [3; 26].

Особенно важной для защиты от вирусов является активация цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL), уничтожающих инфицированные клетки. Обычно инактивированные вакцины почти не вызывают CTL-ответ, но с помощью специальных адъювантов можно стимулировать кросс-презентацию антигена через MHC I-путь [4]. Некоторые адъюванты, в частности сапонины в составе ISCOMs, способствуют перекрестной презентации антигена [27]. Этот механизм позволяет экзогенным антигенам (поступившим извне клетки) попасть на молекулы MHC класса I, что является необходимым условием для активации CD8+ Т-клеток [28]. Активированные CTL распознают и уничтожают инфицированные клетки организма, что является важнейшим механизмом элиминации вирусных инфекций [29]. Сапонины (Quil A, QS-21) как раз

связаны тем, что повышают CTL-ответ – предположительно за счёт образования пор в клеточных мембранах и облегчения попадания антигена в цитозоль антигенпрезентирующих клеток (АПК) [30]. В экспериментах на модельных антигенах QS-21 увеличивал в 5–10 раз частоту CD8⁺ Т-клеток, специфичных к антигену, по сравнению с вакциной без адьюванта [28; 31]. Также комбинированные адьюванты, содержащие TLR-лиганды, способствуют развитию CTL: к примеру, адьювантная система Advax CpG (полисахарид инулин + CpG-55.2) индуцировала сильный CD8⁺ Т-клеточный ответ у хорьков в вакцине против COVID-19, обеспечивая защиту от вируса без участия антител [32]. Всё больше данных указывает, что для многих болезней животных (бруцеллёз, туберкулёз, лейкоз, ряд вирусных инфекций) необходим именно Th1/CTL-ответ, и без адьювантов этого не добиться.

Адьюванты также влияют на баланс Th1/Th2. Например, минеральные соли алюминия традиционно считаются Th2-ориентирующими (антительный ответ, высокий IgE, что даже может вести к аллергизации) [33–35]. Масляные эмульсии хоть и дают мощное антителообразование, в чистом виде тоже склоняются к Th2, но меньше повышают IgE, чем алюминиевые адьюванты [12; 36]. Бактериальные адьюванты (MPLA, CpG) и сапонины сдвигают иммунный ответ к Th1 или смешанному типу (Th1/Th2 одновременно) [37]. В идеале комбинированная вакцина должна вызывать оба типа иммунного ответа. Этого пытаются достичь, применяя комбинированные адьюванты – например, сочетание алюминия и MPLA (адьювант AS04) даёт выраженный нейтрализующий антительный ответ (вклад алюминия) одновременно с активацией Th1 (вклад MPLA) [37; 38]. У животных подобный подход также изучается: так, смесь масляного и бактериального адьюванта (например, эмульсия + CpG) может дать лучшую защиту от таких заболеваний, как бешенство, нежели каждый из адьювантов по отдельности.

Формирование депо антигена (продолгованное действие вакцины)

Одним из первых описанных механизмов действия адьювантов был так называемый «депо-эффект» [19]. Этот механизм заключается в удержании антигена в месте инъекции и его медленном, постепенном высвобождении в течение недель или даже месяцев [39]. Такое продолгованное присутствие антигена имитирует естественное течение инфекционного процесса и обеспечивает длительную стимуляцию иммунной системы, что приводит к формированию более мощного и стойкого иммунитета [40]. Классическими «депо-адьювантами» являются соли алюминия, которые адсорбируют антиген на поверхности своих частиц, и масляные эмульсии типа «вода-в-масле», которые физически инкапсулируют антиген в водных каплях внутри масляной фазы [1; 19]. Хотя роль депо-эффекта несомненна, особенно для эмульсий, современные исследования показывают, что для солей алюминия не менее, а возможно, и более важным механизмом является их способность вызывать локальное воспаление и напрямую активировать клетки врожденного иммунитета [1; 38; 41].

Минеральные адьюванты (гидроксид и фосфат алюминия) прочно адсорбируют антиген на своей поверхности. После инъекции нерастворимые частицы

алюминия оседают в тканях и удерживают связанный антиген. Постепенно (в течение часов и дней) антиген десорбируется и подхватывается иммунными клетками [39]. Таким образом, даже однократная инъекция создаёт эффект «продолгования»: антиген не сразу выводится организмом, а продолжает стимулировать иммунную систему. Это снижает потребность в частых ревакцинациях. Однако для алюминия депо-эффект относительно короткий (несколько дней), поэтому вакцины на основе этого адьюванта обычно требуют повторной дозы через 2 – 4 недели.

Гораздо более выраженный депо-эффект образуют масляные адьюванты [42]. В случае эмульсии W/O (неполный адьювант Фрейнда, Montanide ISA 206 и др.) антиген и вовсе заключён во внутренней водной фазе, окружённой слоем масла [42]. После введения такие капли масла могут оставаться в месте инъекции на протяжении недель и даже месяцев, медленно высвобождая антиген [43]. Это обеспечивает длительную антигенную стимуляцию, порой эквивалентную нескольким ревакцинациям. Поэтому инактивированные масляные вакцины часто вводятся однократно с последующей бустерной дозой лишь через несколько месяцев (в противоположность алюминиевым, требующим двухкратной иммунизации с коротким интервалом) [42]. Например, вакцина против ящура на масляном адьюванте Montanide обычно вводится разово и даёт иммунитет более чем на 6 месяцев, тогда как на алюминии + сапонин – на 3–4 месяца и требует двукратного введения [12; 44; 45]. Депо-эффект масел также важен для преодоления материнских антител: хотя новорождённый поросёнок может иметь пассивные антитела, долго присутствующий антиген в масляной капле рано или поздно «переждёт» спад материнских иммуноглобулинов и будет распознан иммунной системой, формируя активный ответ [12; 18; 46].

Полимерные наночастицы и липосомы аналогично могут играть роль депо. Биополимер поли(лактид-ко-гликолид) (PLGA) разрушается гидролизом в тканях, и скорость разрушения можно регулировать размерами и составом частиц [47]. Антиген внутри таких микрокапсул «скрыт» от немедленной деградации организмом, а высвобождение происходит по мере разложения полимера – от нескольких дней до недель [48; 49]. Это позволяет поддерживать антигенемию и стимуляцию иммунных клеток длительное время после вакцинации. Например, опыт с PLGA-микросферами для вакцины против паразитарной инфекции овец показал, что устойчивость к заражению сохранялась дольше (на 30–40 % по времени) по сравнению с традиционной вакциной, благодаря затяжному высвобождению антигена из микросфер [50].

Депо-эффект важен не только для продолжительности, но и для усиления общего иммунного ответа: большое количество антигена, введённое сразу, может быстро элиминироваться организмом или приводить к толерантности, а постепенная подача малыми порциями более эффективно вызывает созревание аффинности антител и формирование клеток памяти [4]. Однако чрезмерно длительное депо нежелательно, так как может приводить к хроническому воспалению и повреждению тканей (например, парафинового масла, остающегося месяцами и образующего гранулёмы). Поэтому

современные адъюванты стремятся создать оптимальное депо – достаточное по времени, но полностью рассасывающееся в конце. Метаболизируемые масла (сквален) и биоразлагаемые частицы (PLGA, инулин) в этом отношении лучше традиционных – после выполнения своей функции они исчезают из организма, не оставляя хронического очага [51].

Влияние на врожденный иммунитет (активация макрофагов, дендритных клеток и др.)

Врожденный иммунитет является «первой линией» защиты организма и ключевым модулем запуска адаптивного иммунного ответа. Активация врожденного иммунитета является отправной точкой и необходимым условием для развития любого адаптивного иммунного ответа, индуцированного адъювантом [19]. Практически все адъюванты действуют через активацию компонентов врожденного иммунитета – иначе они не смогли бы эффективно усилить вакцинный ответ. При введении вакцины адъювант распознаётся либо клетками врожденного иммунитета (макрофагами, дендритными клетками, нейтрофилами), либо вызывает локальное стерильное воспаление, которое привлекает эти клетки. Адъюванты действуют как сигналы опасности, которые распознаются паттерн-распознающими рецепторами (PRR) на поверхности и внутри АПК, в первую очередь дендритных клеток и макрофагов [52; 53]. Это взаимодействие запускает каскад событий:

- **Индукция воспаления:** В месте введения вакцины адъювант вызывает высвобождение эндогенных сигналов опасности (DAMPs) из поврежденных клеток и стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов. Это приводит к развитию локальной воспалительной реакции и привлечению в очаг большого количества иммунных клеток (нейтрофилов, моноцитов), которые усиливают иммунный ответ [15].

- **Активация АПК:** Адъюванты способствуют захвату (фагоцитозу) антигена дендритными клетками и макрофагами. Одновременно, взаимодействуя с PRR (например, TLR), они запускают процесс созревания АПК [54]. Созревшие АПК увеличивают экспрессию на своей поверхности ко-стимуляторных молекул (CD80, CD86) и молекул МНС, необходимых для эффективной презентации антигена Т-лимфоцитам [28].

- **Миграция АПК:** Активированные адъювантом дендритные клетки мигрируют из места инъекции в регионарные дренирующие лимфатические узлы, где они представляют антиген наивным Т-лимфоцитам, запуская тем самым адаптивный иммунный ответ [55].

Минеральные адъюванты (алюминий) активируют врожденный иммунитет механически и химически: кристаллы гидроксида алюминия адсорбируют комплемент и сывороточные белки, вызывая эффект «постороннего тела». Макрофаги устремляются фагоцитировать частицы алюминия с антигеном, при этом сами частицы не перевариваются полностью и могут повреждать фаголизосомы, что ведёт к активации инфламасомы (NLRP3) внутри макрофага [56; 57]. Это вызывает секрецию ИЛ-1 β и ИЛ-18, усиливающих воспаление и дальнейший приток иммунных клеток. Кроме того, в зоне инъекции алюминий стимулирует тучные клетки выделять медиаторы (например, АТФ), которые являются сигналами опасности (DAMPs) [57]. Совокупно это

переводит локальную среду в «боевое» состояние, необходимое для запуска адаптивного иммунитета.

Масляные эмульсии воздействуют на врожденный иммунитет ещё сильнее. Гидрофобные масляные капли в тканях немедленно вызывают асептическое воспаление: разрушаются некоторые клетки в месте введения, высвобождая DAMPs (например, HMGB1, молочную кислоту и др.), активируется комплемент (по альтернативному пути на поверхности масляных капель), выделяются хемоаттрактанты для нейтрофилов [58]. В течение часов после инъекции в область вакцины проникают нейтрофилы и моноциты из крови. Нейтрофилы начинают фагоцитировать антиген и выделять активные вещества (различные протеазы, дефензины), которые привлекают ещё больше иммунных клеток. Активированные нейтрофилы могут выбрасывать нити ДНК (NETs), такой процесс способен активировать, к примеру, сапониновые адъюванты [59]. NETs образуют матрицу, содержащую бактерицидные ферменты и удерживающую антиген на месте, что полезно при вакцинации против бактерий. Моноциты, попадая в ткань, дифференцируются в макрофаги и дендритные клетки. Масляный адъювант «активирует» их, связываясь с низкоаффинными рецепторами липидов и за счёт продуктов тканевого повреждения. Активированные макрофаги усиливают экспрессию МНС II, начинают более эффективно презентировать антиген и секретировать цитокины (ИЛ-1, ИЛ-12), необходимые для Т-клеточной активации [60].

Бактериальные адъюванты обладают наиболее прямым действием на врожденный иммунитет, поскольку эволюционно рассчитаны на него. CpG-олигонуклеотид, попав внутрь дендритной клетки, взаимодействует с TLR9, что запускает сигнальный каскад MyD88 и в итоге приводит к секреции больших количеств ИФН- α этой клеткой [61; 62]. ИФН- α – мощный противовирусный цитокин, «включающий» антивиральное состояние во всех окружающих клетках и стимулирующий активацию NK-клеток [61]. Параллельно дендритная клетка под воздействием CpG созревает: повышается экспрессия на её мембране ко-стимулирующих молекул, важных для взаимодействия с Т-лимфоцитами (МНС I/II, CD80, CD86) [16; 63; 64]. Через 12–24 часа после вакцинации такие созревшие дендритные клетки мигрируют в дренирующий лимфоузел и представляют там антиген Т-лимфоцитам, иницируя адаптивный иммунитет. MPLA аналогично действует через TLR4 на клетках врожденного иммунитета (особенно на АПК – клетках Лангерганса кожи, дендритных клетках) индуцирует их созревание [54]. В отличие от полного ЛПС, MPLA запускает в основном MyD88-независимый путь сигнала, ведущий к продукции иммуномодулирующих цитокинов (типа ИФН- β) без чрезмерного выброса факторов, вызывающих «цитокиновый шторм» (ФНО, ИЛ-1) [38]. В итоге MPLA «мягко» активирует врожденный иммунитет, стимулируя нужные звенья без избыточного воспаления [38; 65; 66].

Адъюванты в виде наночастиц могут взаимодействовать с врожденным иммунитетом иными способами. Например, упомянутый адъювант Advax (δ -инулин) оказывается способен напрямую привлекать нейтрофилы и моноциты без индукции заметного воспаления или некроза тканей [67]. Инулин – растительный полисахарид – активирует комплемент по

альтернативному пути, продуцируя хемотаксические фрагменты C3а и C5а, которые зовут фагоциты к месту инъекции. Прибывшие клетки быстро поглощают частицы инулина с адсорбированным антигеном и перевозят их в лимфоузлы для презентации. Интересно, что Advax при этом не вызывает выброса провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО) сверх нормального – видимо, потому что не повреждает клетки и не содержит PAMP [68]. Это объясняет, почему Advax не даёт местных побочных реакций, хотя эффективно повышает иммуногенность вакцины. Другие наноматериалы, такие как катионные липосомы, наоборот, кратковременно повышают проницаемость клеточных мембран, что может имитировать вирусную инфекцию и стимулировать рецепторы типа NLRP3 [69; 70].

В целом, активация врождённой иммунной системы – необходимое условие работы адъюванта. Без него адаптивный иммунитет (Т- и В-клетки) попросту не «увидел» бы угрозы и не отреагировал должным образом на введённый антиген. Именно поэтому «голые» антигены (особенно очищенные субъединицы) часто слабо иммуногенны: они не содержат в себе никаких сигнальных молекул опасности и могут быть восприняты иммунной системой как нечто безвредное, подлежащее игнорированию или толерантности. Адъювант исправляет это, обеспечивая контекст опасности для антигена и направляя развитие иммунного ответа по желаемому сценарию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Адъюванты играют критически важную роль в эффективности вакцин для сельскохозяйственных животных. Они позволяют инактивированным и субъединичным вакцинам вызывать полноценный иммунный ответ – сопоставимый или даже превосходящий таковой при натуральной инфекции. С применением адъювантов стало возможным контролировать многие опасные болезни (ящур, бешенство, лептоспироз, кокцидиоз и др.) без использования живых возбудителей. Основные типы адъювантов – минеральные соли алюминия, масляные эмульсии, сапонины, бактериальные компоненты, наночастицы – различаются по механизмам действия, что отражается на характере формируемого иммунитета. Минеральные адъюванты эффективны для усиления гуморального (антительного) ответа, масляные – создают сильный и продолжительный иммунитет, сапонины и TLR-лиганды – стимулируют клеточный иммунитет (Th1, CTL). Комбинируя их, можно добиться оптимального баланса иммуногенности. Однако применение адъювантов требует соблюдения баланса с безопасностью. Слишком сильные адъюванты могут вызывать локальные повреждения (абсцессы, гранулёмы), системные реакции (лихорадку, воспаление), что способно снизить продуктивность животных и качество продукции. Поэтому в практике подбираются такие дозы и формы введения, которые дают максимум пользы при минимуме вреда.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 25-16-20088) и Правительства Новосибирской области. Авторы благодарят Министерство науки и

высшего образования Российской Федерации.

ACKNOWLEDGMENT

The work was supported by the Russian Science Foundation (grant No. 25-16-20088) and the Government of the Novosibirsk Region. The authors thank the Ministry of science and higher education of the Russian Federation.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Хрипко О.П., Коновалов Д.И., Глущенко А.В., Алексеев А.Ю., Шестопалов М.А. Адъюванты для сельскохозяйственных животных: текущее состояние // Ветеринарный фармакологический вестник. 2025. Т. 33. N. 4. С. 54-65. <https://doi.org/10.65173/2541-8203.2025.33.4.005>
2. Sicard T., Kassardjian A., Julien J.P. B cell targeting by molecular adjuvants for enhanced immunogenicity. *Expert Review of Vaccines*, 2020, vol. 19, no. 11, pp. 1023-1039. <https://doi.org/10.1080/14760584.2020.1857736>
3. Yao Y., Zhang Z., Yang Z. The combination of vaccines and adjuvants to prevent the occurrence of high incidence of infectious diseases in bovine. *Frontiers in Veterinary Science*, 2023, vol. 10, article number 1243835. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1243835>
4. Zhao T., Cai Y., Jiang Y., He X., Wei Y., Yu Y., Tian X. Vaccine adjuvants: mechanisms and platforms. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2023, vol. 8, no. 1, article number 283. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01557-7>
5. Dougan M. Checkpoint Blockade Toxicity and Immune Homeostasis in the Gastrointestinal Tract. *Frontiers in Immunology*, 2017, vol. 8, article number 1547. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01547>
6. Stills H.F., Jr. Adjuvants and antibody production: dispelling the myths associated with Freund's complete and other adjuvants. *ILAR Journal*, 2005, vol. 46, no. 3, pp. 280-293. <https://doi.org/10.1093/ilar.46.3.280>
7. Ko E.J., Lee Y.T., Kim K.H., Jung Y.J., Lee Y., Denning T.L., Kang S.M. Effects of MF59 Adjuvant on Induction of Isotype-Switched IgG Antibodies and Protection after Immunization with T-Dependent Influenza Virus Vaccine in the Absence of CD4+ T Cells. *Journal of Virology*, 2016, vol. 90, no. 15, pp. 6976-6988. <https://doi.org/10.1128/jvi.00339-16>
8. Moyer T.J., Kato Y., Abraham W., Chang J.Y.H., Kulp D.W., Watson N., Turner H.L., Menis S., Abbott R.K., Bhiman J.N., Melo M.B., Simon H.A., Herrera-De la Mata S., Liang S., Seumois G., Agarwal Y., Li N., Burton D.R., Ward A.B., Schief W.R., Crotty S., Irvine D.J. Engineered immunogen binding to alum adjuvant enhances humoral immunity. *Nature Medicine*, 2020, vol. 26, no. 3, pp. 430-440. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0753-3>
9. Csuka D., Simon D., Hobor R., Uray K., Prohaszka Z., Banlaki Z., Jani P.K., Szilagyi A., Hudecz F., Rajczy K., Beke G., Boros Major A., Tordai A., Illes Z., Berki T., Czirjak L., Fust G. Serum concentration of immunoglobulin G-type antibodies against the whole Epstein-Barr nuclear antigen 1 and its aa35-58 or aa398-404 fragments in the sera of patients with systemic lupus erythematosus and multiple sclerosis. *Clinical and Experimental Immunology*, 2013, vol. 171, no. 3, pp. 255-262. <https://doi.org/10.1111/cei.12022>
10. Pedersen G.K., Wørzner K., Andersen P., Christensen D. Vaccine Adjuvants Differentially Affect Kinetics of Antibody and Germinal Center Responses. *Frontiers in Immunology*, 2020, vol. 11, article number 579761. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.579761>
11. Spickler A.R., Roth J.A. Adjuvants in veterinary vaccines: modes of action and adverse effects. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2003, vol. 17, no. 3, pp. 273-281. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2003.tb02448.x>
12. Dalsgaard K., Jensen M.H., Sorensen K.J. Saponin adjuvants. IV. Evaluation of the adjuvant quil A in the vaccination of cattle against foot-and-mouth disease. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 1977, vol. 18, no. 3, pp. 349-360. <https://doi.org/10.1186/BF03548432>
13. Stillman Z.S., Decker G.E., Dworzak M.R., Bloch E.D., Fromen C.A. Aluminum-based metal-organic framework nanoparticles as pulmonary vaccine adjuvants. *Journal of Nanobiotechnology*, 2023,

- vol. 21, no. 1, article number 39. <https://doi.org/10.1186/s12951-023-01782-w>
14. Lin Y.L., Chow Y.H., Huang L.M., Hsieh S.M., Cheng P.Y., Hu K.C., Chiang B.L. A CpG-adjuvanted intranasal enterovirus 71 vaccine elicits mucosal and systemic immune responses and protects human SCARB2-transgenic mice against lethal challenge. *Scientific Reports*, 2018, vol. 8, no. 1, article number 10713. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28281-5>
 15. Turley J.L., Lavelle E.C. Resolving adjuvant mode of action to enhance vaccine efficacy. *Current Opinion in Immunology*, 2022, vol. 77, article number 102229. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2022.102229>
 16. Kobayashi H., Horner A.A., Takabayashi K., Nguyen M.D., Huang E., Cinman N., Raz E. Immunostimulatory DNA pre-priming: a novel approach for prolonged Th1-biased immunity. *Cellular Immunology*, 1999, vol. 198, no. 1, pp. 69-75. <https://doi.org/10.1006/cimm.1999.1572>
 17. Eckl-Dorna J., Batista F.D. BCR-mediated uptake of antigen linked to TLR9 ligand stimulates B-cell proliferation and antigen-specific plasma cell formation. *Blood*, 2009, vol. 113, no. 17, pp. 3969-3977. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-10-185421>
 18. Heegaard P.M., Dedieu L., Johnson N., Le Potier M.F., Mockey M., Mutinelli F., Vahlenkamp T., Vascellari M., Sørensen N.S. Adjuvants and delivery systems in veterinary vaccinology: current state and future developments. *Archives of Virology*, 2011, vol. 156, no. 2, pp. 183-202. <https://doi.org/10.1007/s00705-010-0863-1>
 19. Wilson-Welder J.H., Torres M.P., Kipper M.J., Mallapragada S.K., Wannemuehler M.J., Narasimhan B. Vaccine adjuvants: current challenges and future approaches. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2009, vol. 98, no. 4, pp. 1278-1316. <https://doi.org/10.1002/jps.21523>
 20. Vogel F.R. Improving vaccine performance with adjuvants. *Clinical Infectious Diseases*, 2000, vol. 30 Suppl 3, no., pp. S266-S270. <https://doi.org/10.1086/313883>
 21. McNeela E.A., Mills K.H. Manipulating the immune system: humoral versus cell-mediated immunity. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2001, vol. 51, no. 1-3, pp. 43-54. [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(01\)00169-7](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(01)00169-7)
 22. Krieg A.M. CpG motifs in bacterial DNA and their immune effects. *Annual Review of Immunology*, 2002, vol. 20, no., pp. 709-760. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.20.100301.064842>
 23. Verthelyi D., Ishii K.J., Gursel M., Takeshita F., Klinman D.M. Human peripheral blood cells differentially recognize and respond to two distinct CPG motifs. *The Journal of Immunology*, 2001, vol. 166, no. 4, pp. 2372-2377. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.166.4.2372>
 24. Rolland-Turner M., Farre G., Muller D., Rouet N., Boue F. Immunological tools for the assessment of both humoral and cellular immune responses in Foxes (*Vulpes vulpes*) using ovalbumin and cholera toxin B as an antigenic model. *Vaccine*, 2004, vol. 22, no. 31-32, pp. 4163-4172. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2004.06.050>
 25. Gershwin L.J., Behrens N.E., McEligot H.A., Carvallo-Chaigneau F.R., Crum L.T., Gunnarson B.M., Corbeil L.B. A recombinant subunit vaccine for bovine RSV and *Histophilus somni* protects calves against dual pathogen challenge. *Vaccine*, 2017, vol. 35, no. 15, pp. 1954-1963. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.01.059>
 26. Charentantanakul W., Pongjaroenkit S. Co-administration of saponin quail A and PRRSV-1 modified-live virus vaccine up-regulates gene expression of type I interferon-regulated gene, type I and II interferon, and inflammatory cytokines and reduces viremia in response to PRRSV-2 challenge. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 2018, vol. 205, no., pp. 24-34. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2018.10.005>
 27. Huis In 't Veld L.G., Cornelissen L.A., van den Bogaard L., Ansems M., Ho N.I., Adema G.J. Saponin-based adjuvant uptake and induction of antigen cross-presentation by CD11b+ dendritic cells and macrophages. *NPJ Vaccines*, 2025, vol. 10, no. 1, article number 15. <https://doi.org/10.1038/s41541-024-01056-y>
 28. Ho N.I., Huis In 't Veld L.G.M., Raaijmakers T.K., Adema G.J. Adjuvants Enhancing Cross-Presentation by Dendritic Cells: The Key to More Effective Vaccines? *Frontiers in Immunology*, 2018, vol. 9, article number 2874. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02874>
 29. Chen K., Wang N., Zhang X., Wang M., Liu Y., Shi Y. Potentials of saponins-based adjuvants for nasal vaccines. *Frontiers in Immunology*, 2023, vol. 14, article number 1153042. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1153042>
 30. Lorent J.H., Quetin-Leclercq J., Mingeot-Leclercq M.P. The amphiphilic nature of saponins and their effects on artificial and biological membranes and potential consequences for red blood and cancer cells. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 2014, vol. 12, no. 44, pp. 8803-8822. <https://doi.org/10.1039/c4ob01652a>
 31. Lacaille-Dubois M.A. Updated insights into the mechanism of action and clinical profile of the immunoadjuvant QS-21: A review. *Phytomedicine*, 2019, vol. 60, article number 152905. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2019.152905>
 32. Petrovsky N. Clinical development of SpikoGen®, an Advax-CpG55.2 adjuvanted recombinant spike protein vaccine. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*, 2024, vol. 20, no. 1, article number 2363016. <https://doi.org/10.1080/21645515.2024.2363016>
 33. Lindblad E.B. Aluminium adjuvants – in retrospect and prospect. *Vaccine*, 2004, vol. 22, no. 27-28, pp. 3658-3668. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2004.03.032>
 34. Reed S.G., Tomai M., Gale M.J., Jr. New horizons in adjuvants for vaccine development. *Current Opinion in Immunology*, 2020, vol. 65, pp. 97-101. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2020.08.008>
 35. Gupta R.K., Siber G.R. Comparison of adjuvant activities of aluminium phosphate, calcium phosphate and stearyl tyrosine for tetanus toxoid. *Biologicals*, 1994, vol. 22, no. 1, pp. 53-63. <https://doi.org/10.1006/biol.1994.1008>
 36. Aucouturier J., Dupuis L., Ganne V. Adjuvants designed for veterinary and human vaccines. *Vaccine*, 2001, vol. 19, no. 17-19, pp. 2666-2672. [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(00\)00498-9](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(00)00498-9)
 37. Çokçalışkan C., Türkoğlu T., Sareyyüpoğlu B., Uzunlu E., Babak A., Özbilge B.B., Gülyaz V. QS-21 enhances the early antibody response to oil adjuvant foot-and-mouth disease vaccine in cattle. *Clinical and Experimental Vaccine Research*, 2016, vol. 5, no. 2, pp. 138-147. <https://doi.org/10.7774/cevr.2016.5.2.138>
 38. Pulendran B., Arunachalam P.S., O'Hagan D.T. Emerging concepts in the science of vaccine adjuvants. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2021, vol. 20, no. 6, pp. 454-475. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00163-y>
 39. Gupta R.K., Rost B.E., Relyveld E., Siber G.R. *Adjuvant properties of aluminum and calcium compounds*, in: Vaccine Design. Pharmaceutical Biotechnology, ed. M. F. In: Powell, Newman, M.J. (eds), Springer, Boston, MA., 1995, vol. 6, pp. 229-248.
 40. Lan J., Feng D., He X., Zhang Q., Zhang R. Basic Properties and Development Status of Aluminum Adjuvants Used for Vaccines. *Vaccines*, 2024, vol. 12, no. 10, pp. 1187. <https://doi.org/10.3390/vaccines12101187>
 41. Tritto E., Mosca F., De Gregorio E. Mechanism of action of licensed vaccine adjuvants. *Vaccine*, 2009, vol. 27, no. 25-26, pp. 3331-3334. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.01.084>
 42. Xing J., Zhao X., Li X., Fang R., Sun M., Zhang Y., Song N. The recent advances in vaccine adjuvants. *Frontiers in Immunology*, 2025, vol. 16, article number 1557415. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1557415>
 43. Janeway C.A., Travers P., Walport M., Shlomchik M.J. *Immunobiology*, Garland Science. New York, NY, USA, 2001. 600 p.
 44. Choi J.H., You S.H., Ko M.K., Jo H.E., Shin S.H., Jo H., Lee M.J., Kim S.M., Kim B., Lee J.S., Park J.H. Improved immune responses and safety of foot-and-mouth disease vaccine containing immunostimulating components in pigs. *Journal of Veterinary Science*, 2020, vol. 21, no. 5, article number e74. <https://doi.org/10.4142/jvs.2020.21.e74>
 45. Cloete M., Dungu B., Van Staden L.I., Ismail-Cassim N., Vosloo W. Evaluation of different adjuvants for foot-and-mouth disease vaccine containing all the SAT serotypes. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research*, 2008, vol. 75, no. 1, pp. 17-31. <https://doi.org/10.4102/ojvr.v75i1.84>
 46. Sandbulte M.R., Platt R., Roth J.A., Henningson J.N., Gibson K.A., Rajão D.S., Loving C.L., Vincent A.L. Divergent immune responses and disease outcomes in piglets immunized with

- inactivated and attenuated H3N2 swine influenza vaccines in the presence of maternally-derived antibodies. *Virology*, 2014, vol. 464-465, pp. 45-54. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2014.06.027>
47. Ling X., Dong Z., He J., Chen D., He D., Guo R., He Q., Li M. Advances in Polymer-Based Self-Adjuvanted Nanovaccines. *Small*, 2025, vol. 21, no. 16, article number e2409021. <https://doi.org/10.1002/sml.202409021>
48. Cassaidy B.J., Moser B.A., Solanki A., Chen Q., Shen J., Gotsis K., Lockhart Z., Rutledge N., Rosenberger M.G., Dong Y., Davis D., Esser-Kahn A.P. Immune Potentiation of PLGA Controlled-Release Vaccines for Improved Immunological Outcomes. *ACS Omega*, 2024, vol. 9, no. 10, pp. 11608-11614. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c06552>
49. Comberlato A., Paloja K., Bastings M.M.C. Nucleic acids presenting polymer nanomaterials as vaccine adjuvants. *Journal of Materials Chemistry B*, 2019, vol. 7, no. 41, pp. 6321-6346. <https://doi.org/10.1039/c9tb01222b>
50. Stanley A.C., Buxton D., Innes E.A., Huntley J.F. Intranasal immunisation with Toxoplasma gondii tachyzoite antigen encapsulated into PLG microspheres induces humoral and cell-mediated immunity in sheep. *Vaccine*, 2004, vol. 22, no. 29-30, pp. 3929-3941. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2004.04.022>
51. Roth G.A., Picece V., Ou B.S., Luo W., Pulendran B., Appel E.A. Designing spatial and temporal control of vaccine responses. *Nature Reviews Materials*, 2022, vol. 7, no. 3, pp. 174-195. <https://doi.org/10.1038/s41578-021-00372-2>
52. Luo Q., Ahmed W., Dai Y., Mohsin A., Hang H., Zhuang Y., Guo M. Evaluation of a Virus-like Nanoparticle Porcine Circovirus Type-2 (PCV2) Capsid Protein Fused with the Pig Immunoglobulin Fc Fragment as a Novel Vaccine Candidate against PCV2 in Mice. *Vaccines*, 2021, vol. 9, no. 10, article number 1128. <https://doi.org/10.3390/vaccines9101128>
53. Facciola A., Visalli G., Laganà A., Di Pietro A. An Overview of Vaccine Adjuvants: Current Evidence and Future Perspectives. *Vaccines*, 2022, vol. 10, no. 5, article number 819. <https://doi.org/10.3390/vaccines10050819>
54. Jeon D., Hill E., McNeel D.G. Toll-like receptor agonists as cancer vaccine adjuvants. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*, 2024, vol. 20, no. 1, article number 2297453. <https://doi.org/10.1080/21645515.2023.2297453>
55. Hop H.T., Simborio H.L., Reyes A.W.B., Arayan L.T., Min W., Lee H.J., Kim D.H., Chang H.H., Kim S. Immunogenicity and protective effect of recombinant Brucella abortus Ndk (rNdk) against a virulent strain B. abortus 544 infection in BALB/c mice. *FEMS Microbiology Letters*, 2015, vol. 362, no. 4, pp. 1-6. <https://doi.org/10.1093/femsle/fnv003>
56. Nooraie S., Sarkar Lotfabadi A., Akbarzadehmoallemkolaei M., Rezaei N. Immunogenicity of Different Types of Adjuvants and Nano-Adjuvants in Veterinary Vaccines: A Comprehensive Review. *Vaccines*, 2023, vol. 11, no. 2, pp. 453. <https://doi.org/10.3390/vaccines11020453>
57. Quandt D., Rothe K., Baerwald C., Rossol M. GPRC6A mediates Alum-induced Nlrp3 inflammasome activation but limits Th2 type antibody responses. *Scientific Reports*, 2015, vol. 5, article number 16719. <https://doi.org/10.1038/srep16719>
58. Seubert A., Calabro S., Santini L., Galli B., Genovese A., Valentini S., Aprea S., Colaprico A., D'Oro U., Giuliani M.M., Pallaoro M., Pizza M., O'Hagan D.T., Wack A., Rappuoli R., De Gregorio E. Adjuvanticity of the oil-in-water emulsion MF59 is independent of Nlrp3 inflammasome but requires the adaptor protein MyD88. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2011, vol. 108, no. 27, pp. 11169-11174. <https://doi.org/10.1073/pnas.1107941108>
59. Fossum C., Hjertner B., Ahlberg V., Chareerntantanakul W., McIntosh K., Fuxler L., Balagunaseelan N., Wallgren P., Lövgren Bengtsson K. Early inflammatory response to the saponin adjuvant Matrix-M in the pig. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 2014, vol. 158, no. 1-2, pp. 53-61. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2013.07.007>
60. Filipczak N., Yalamarty S.S.K., Li X., Pathrikar T.V., Pinapati R., Vanjara B., Torchilin V. Neutrophil extracellular traps: Formation, pathological roles, and nanoparticle-based therapeutic targeting strategies. *Journal of Controlled Release*, 2025, vol. 387, article number 114220. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2025.114220>
61. Gantner B.N., Simmons R.M., Canavera S.J., Akira S., Underhill D.M. Collaborative induction of inflammatory responses by dectin-1 and Toll-like receptor 2. *Journal of Experimental Medicine*, 2003, vol. 197, no. 9, pp. 1107-1117. <https://doi.org/10.1084/jem.20021787>
62. Verthelyi D., Zeuner R.A. Differential signaling by CpG DNA in DCs and B cells: not just TLR9. *Trends in Immunology*, 2003, vol. 24, no. 10, pp. 519-522. [https://doi.org/10.1016/s1471-4906\(03\)00243-6](https://doi.org/10.1016/s1471-4906(03)00243-6)
63. Krieg A.M., Yi A.K., Matson S., Waldschmidt T.J., Bishop G.A., Teasdale R., Koretzky G.A., Klinman D.M. CpG motifs in bacterial DNA trigger direct B-cell activation. *Nature*, 1995, vol. 374, no. 6522, pp. 546-549. <https://doi.org/10.1038/374546a0>
64. Davis H.L., Weeratna R., Waldschmidt T.J., Tygrett L., Schorr J., Krieg A.M. CpG DNA is a potent enhancer of specific immunity in mice immunized with recombinant hepatitis B surface antigen. *The Journal of Immunology*, 1998, vol. 160, no. 2, pp. 870-876. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.160.2.870>
65. Didierlaurent A.M., Morel S., Lockman L., Giannini S.L., Bisteau M., Carlsen H., Kielland A., Vosters O., Vanderheyde N., Schiavetti F., Larocque D., Van Mechelen M., Garçon N. AS04, an aluminum salt- and TLR4 agonist-based adjuvant system, induces a transient localized innate immune response leading to enhanced adaptive immunity. *The Journal of Immunology*, 2009, vol. 183, no. 10, pp. 6186-6197. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0901474>
66. Blanco-Pérez F., Goretzki A., Wolfheimer S., Schülke S. The vaccine adjuvant MPLA activates glycolytic metabolism in mouse mDC by a JNK-dependent activation of mTOR-signaling. *Molecular Immunology*, 2019, vol. 106, no., pp. 159-169. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2018.12.029>
67. Ryan N.M., Hess J.A., Nakhale M., Ferguson A.A., Stump W., Belko S., Monane R., Pugliese R.S., Petrovsky N., Makepeace B.L., Gray S.A., Carter D., Lustigman S., Abraham D. Vaccination against *Onchocerca volvulus* induces IgG-mediated protective immunity dependent on neutrophils and complement. *NPJ Vaccines*, 2025, vol. 10, no. 1, article number 221. <https://doi.org/10.1038/s41541-025-01267-x>
68. Akin I., Akdas S., Ceylan M.N., Altiner S., Aribal Ayral P., Yazihan N. Evaluation of the safety and efficacy of Advax(TM) as an adjuvant: A systematic review and meta-analysis. *Advances in Medical Sciences*, 2022, vol. 67, no. 1, pp. 10-17. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2021.09.002>
69. Bruchard M., Rebé C., Derangère V., Togbé D., Ryffel B., Boidot R., Humblin E., Hamman A., Chalmin F., Berger H., Chevrier A., Limagne E., Apetoh L., Végran F., Ghiringhelli F. The receptor NLRP3 is a transcriptional regulator of TH2 differentiation. *Nature Immunology*, 2015, vol. 16, no. 8, pp. 859-870. <https://doi.org/10.1038/ni.3202>
70. Lee W., Kingstad-Bakke B., Paulson B., Larsen A., Overmyer K., Marinaik C.B., Dulli K., Toy R., Vogel G., Mueller K.P., Tweed K., Walsh A.J., Russell J., Saha K., Reyes L., Skala M.C., Sauer J.D., Shayakhmetov D.M., Coon J., Roy K., Suresh M. Carbomer-based adjuvant elicits CD8 T-cell immunity by inducing a distinct metabolic state in cross-presenting dendritic cells. *PLOS Pathogens*, 2021, vol. 17, no. 1, article number e1009168. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009168>

REFERENCES

1. Khripko O.P., Konovalov D.I., Glushchenko A.V., Alekseev A.Y., Shestopalov M.A. Adjuvants for farm animals: current status. *Bulletin of Veterinary Pharmacology*, 2025, vol. 33, no. 4, pp. 54-65. (In Russian) <https://doi.org/10.65173/2541-8203.2025.33.4.005>
2. Sicard T., Kassardjian A., Julien J.P. B cell targeting by molecular adjuvants for enhanced immunogenicity. *Expert Review of Vaccines*, 2020, vol. 19, no. 11, pp. 1023-1039. <https://doi.org/10.1080/14760584.2020.1857736>
3. Yao Y., Zhang Z., Yang Z. The combination of vaccines and adjuvants to prevent the occurrence of high incidence of infectious diseases in bovine. *Frontiers in Veterinary Science*, 2023, vol. 10, article number 1243835. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1243835>
4. Zhao T., Cai Y., Jiang Y., He X., Wei Y., Yu Y., Tian X. Vaccine adjuvants: mechanisms and platforms. *Signal Transduction and*

- Targeted Therapy*, 2023, vol. 8, no. 1, article number 283. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01557-7>
5. Dougan M. Checkpoint Blockade Toxicity and Immune Homeostasis in the Gastrointestinal Tract. *Frontiers in Immunology*, 2017, vol. 8, article number 1547. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01547>
 6. Stills H.F., Jr. Adjuvants and antibody production: dispelling the myths associated with Freund's complete and other adjuvants. *ILAR Journal*, 2005, vol. 46, no. 3, pp. 280-293. <https://doi.org/10.1093/ilar.46.3.280>
 7. Ko E.J., Lee Y.T., Kim K.H., Jung Y.J., Lee Y., Denning T.L., Kang S.M. Effects of MF59 Adjuvant on Induction of Isotype-Switched IgG Antibodies and Protection after Immunization with T-Dependent Influenza Virus Vaccine in the Absence of CD4+ T Cells. *Journal of Virology*, 2016, vol. 90, no. 15, pp. 6976-6988. <https://doi.org/10.1128/jvi.00339-16>
 8. Moyer T.J., Kato Y., Abraham W., Chang J.Y.H., Kulp D.W., Watson N., Turner H.L., Menis S., Abbott R.K., Bhiman J.N., Melo M.B., Simon H.A., Herrera-De la Mata S., Liang S., Seumois G., Agarwal Y., Li N., Burton D.R., Ward A.B., Schief W.R., Crotty S., Irvine D.J. Engineered immunogen binding to alum adjuvant enhances humoral immunity. *Nature Medicine*, 2020, vol. 26, no. 3, pp. 430-440. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0753-3>
 9. Csuka D., Simon D., Hobor R., Uray K., Prohaszka Z., Banlaki Z., Jani P.K., Szilagyi A., Hudecz F., Rajczy K., Beke G., Boros Major A., Tordai A., Illes Z., Berki T., Czirkak L., Fust G. Serum concentration of immunoglobulin G-type antibodies against the whole Epstein-Barr nuclear antigen 1 and its aa35-58 or aa398-404 fragments in the sera of patients with systemic lupus erythematosus and multiple sclerosis. *Clinical and Experimental Immunology*, 2013, vol. 171, no. 3, pp. 255-262. <https://doi.org/10.1111/cei.12022>
 10. Pedersen G.K., Wørzner K., Andersen P., Christensen D. Vaccine Adjuvants Differentially Affect Kinetics of Antibody and Germinal Center Responses. *Frontiers in Immunology*, 2020, vol. 11, article number 579761. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.579761>
 11. Spickler A.R., Roth J.A. Adjuvants in veterinary vaccines: modes of action and adverse effects. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2003, vol. 17, no. 3, pp. 273-281. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2003.tb02448.x>
 12. Dalsgaard K., Jensen M.H., Sorensen K.J. Saponin adjuvants. IV. Evaluation of the adjuvant quail A in the vaccination of cattle against foot-and-mouth disease. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 1977, vol. 18, no. 3, pp. 349-360. <https://doi.org/10.1186/BF03548432>
 13. Stillman Z.S., Decker G.E., Dworzak M.R., Bloch E.D., Fromen C.A. Aluminum-based metal-organic framework nanoparticles as pulmonary vaccine adjuvants. *Journal of Nanobiotechnology*, 2023, vol. 21, no. 1, article number 39. <https://doi.org/10.1186/s12951-023-01782-w>
 14. Lin Y.L., Chow Y.H., Huang L.M., Hsieh S.M., Cheng P.Y., Hu K.C., Chiang B.L. A CpG-adjuvanted intranasal enterovirus 71 vaccine elicits mucosal and systemic immune responses and protects human SCARB2-transgenic mice against lethal challenge. *Scientific Reports*, 2018, vol. 8, no. 1, article number 10713. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28281-5>
 15. Turley J.L., Lavelle E.C. Resolving adjuvant mode of action to enhance vaccine efficacy. *Current Opinion in Immunology*, 2022, vol. 77, article number 102229. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2022.102229>
 16. Kobayashi H., Horner A.A., Takabayashi K., Nguyen M.D., Huang E., Cinman N., Raz E. Immunostimulatory DNA pre-priming: a novel approach for prolonged Th1-biased immunity. *Cellular Immunology*, 1999, vol. 198, no. 1, pp. 69-75. <https://doi.org/10.1006/cimm.1999.1572>
 17. Eckl-Dorna J., Batista F.D. BCR-mediated uptake of antigen linked to TLR9 ligand stimulates B-cell proliferation and antigen-specific plasma cell formation. *Blood*, 2009, vol. 113, no. 17, pp. 3969-3977. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-10-185421>
 18. Heegaard P.M., Dedieu L., Johnson N., Le Potier M.F., Mockey M., Mutinelli F., Vahlenkamp T., Vascellari M., Sørensen N.S. Adjuvants and delivery systems in veterinary vaccinology: current state and future developments. *Archives of Virology*, 2011, vol. 156, no. 2, pp. 183-202. <https://doi.org/10.1007/s00705-010-0863-1>
 19. Wilson-Welder J.H., Torres M.P., Kipper M.J., Mallapragada S.K., Wannemuehler M.J., Narasimhan B. Vaccine adjuvants: current challenges and future approaches. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2009, vol. 98, no. 4, pp. 1278-1316. <https://doi.org/10.1002/jps.21523>
 20. Vogel F.R. Improving vaccine performance with adjuvants. *Clinical Infectious Diseases*, 2000, vol. 30 Suppl 3, no., pp. S266-S270. <https://doi.org/10.1086/313883>
 21. McNeela E.A., Mills K.H. Manipulating the immune system: humoral versus cell-mediated immunity. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2001, vol. 51, no. 1-3, pp. 43-54. [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(01\)00169-7](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(01)00169-7)
 22. Krieg A.M. CpG motifs in bacterial DNA and their immune effects. *Annual Review of Immunology*, 2002, vol. 20, no., pp. 709-760. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.20.100301.064842>
 23. Verthelyi D., Ishii K.J., Gursel M., Takeshita F., Klinman D.M. Human peripheral blood cells differentially recognize and respond to two distinct CPG motifs. *The Journal of Immunology*, 2001, vol. 166, no. 4, pp. 2372-2377. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.166.4.2372>
 24. Rolland-Turner M., Farre G., Muller D., Rouet N., Boue F. Immunological tools for the assessment of both humoral and cellular immune responses in Foxes (*Vulpes vulpes*) using ovalbumin and cholera toxin B as an antigenic model. *Vaccine*, 2004, vol. 22, no. 31-32, pp. 4163-4172. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2004.06.050>
 25. Gershwin L.J., Behrens N.E., McEligot H.A., Carvallo-Chaigneau F.R., Crum L.T., Gunnarson B.M., Corbeil L.B. A recombinant subunit vaccine for bovine RSV and *Histophilus somni* protects calves against dual pathogen challenge. *Vaccine*, 2017, vol. 35, no. 15, pp. 1954-1963. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.01.059>
 26. Charerntantanakul W., Pongjaroenkit S. Co-administration of saponin quail A and PRRSV-1 modified-live virus vaccine up-regulates gene expression of type I interferon-regulated gene, type I and II interferon, and inflammatory cytokines and reduces viremia in response to PRRSV-2 challenge. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 2018, vol. 205, no., pp. 24-34. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2018.10.005>
 27. Huis In 't Veld L.G., Cornelissen L.A., van den Bogaard L., Ansems M., Ho N.I., Adema G.J. Saponin-based adjuvant uptake and induction of antigen cross-presentation by CD11b+ dendritic cells and macrophages. *NPI Vaccines*, 2025, vol. 10, no. 1, article number 15. <https://doi.org/10.1038/s41541-024-01056-y>
 28. Ho N.I., Huis In 't Veld L.G.M., Raaijmakers T.K., Adema G.J. Adjuvants Enhancing Cross-Presentation by Dendritic Cells: The Key to More Effective Vaccines? *Frontiers in Immunology*, 2018, vol. 9, article number 2874. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02874>
 29. Chen K., Wang N., Zhang X., Wang M., Liu Y., Shi Y. Potentials of saponins-based adjuvants for nasal vaccines. *Frontiers in Immunology*, 2023, vol. 14, article number 1153042. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1153042>
 30. Lorent J.H., Quetin-Leclercq J., Minget-Leclercq M.P. The amphiphilic nature of saponins and their effects on artificial and biological membranes and potential consequences for red blood and cancer cells. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 2014, vol. 12, no. 44, pp. 8803-8822. <https://doi.org/10.1039/c4ob01652a>
 31. Lacaille-Dubois M.A. Updated insights into the mechanism of action and clinical profile of the immunoadjuvant QS-21: A review. *Phytomedicine*, 2019, vol. 60, article number 152905. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2019.152905>
 32. Petrovsky N. Clinical development of SpikoGen®, an Advax-CpG55.2 adjuvanted recombinant spike protein vaccine. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*, 2024, vol. 20, no. 1, article number 2363016. <https://doi.org/10.1080/21645515.2024.2363016>
 33. Lindblad E.B. Aluminium adjuvants – in retrospect and prospect. *Vaccine*, 2004, vol. 22, no. 27-28, pp. 3658-3668. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2004.03.032>
 34. Reed S.G., Tomai M., Gale M.J., Jr. New horizons in adjuvants for vaccine development. *Current Opinion in Immunology*, 2020, vol. 65, no., pp. 97-101. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2020.08.008>

35. Gupta R.K., Siber G.R. Comparison of adjuvant activities of aluminium phosphate, calcium phosphate and stearyl tyrosine for tetanus toxoid. *Biologicals*, 1994, vol. 22, no. 1, pp. 53-63. <https://doi.org/10.1006/biol.1994.1008>
36. Aucouturier J., Dupuis L., Ganne V. Adjuvants designed for veterinary and human vaccines. *Vaccine*, 2001, vol. 19, no. 17-19, pp. 2666-2672. [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(00\)00498-9](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(00)00498-9)
37. Çokçalışkan C., Türkoğlu T., Sareyyüpoğlu B., Uzunlu E., Babak A., Özbilge B.B., Gülyaz V. QS-21 enhances the early antibody response to oil adjuvant foot-and-mouth disease vaccine in cattle. *Clinical and Experimental Vaccine Research*, 2016, vol. 5, no. 2, pp. 138-147. <https://doi.org/10.7774/cevr.2016.5.2.138>
38. Pulendran B., Arunachalam P.S., O'Hagan D.T. Emerging concepts in the science of vaccine adjuvants. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2021, vol. 20, no. 6, pp. 454-475. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00163-y>
39. Gupta R.K., Rost B.E., Relyveld E., Siber G.R. *Adjuvant properties of aluminum and calcium compounds*, in Vaccine Design. Pharmaceutical Biotechnology, ed. M. F. In: Powell, Newman, M.J. (eds), Springer, Boston, MA., 1995, vol. 6, pp. 229-248.
40. Lan J., Feng D., He X., Zhang Q., Zhang R. Basic Properties and Development Status of Aluminum Adjuvants Used for Vaccines. *Vaccines*, 2024, vol. 12, no. 10, pp. 1187. <https://doi.org/10.3390/vaccines12101187>
41. Tritto E., Mosca F., De Gregorio E. Mechanism of action of licensed vaccine adjuvants. *Vaccine*, 2009, vol. 27, no. 25-26, pp. 3331-3334. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.01.084>
42. Xing J., Zhao X., Li X., Fang R., Sun M., Zhang Y., Song N. The recent advances in vaccine adjuvants. *Frontiers in Immunology*, 2025, vol. 16, article number 1557415. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1557415>
43. Janeway C.A., Travers P., Walport M., Shlomchik M.J. *Immunobiology*, Garland Science. New York, NY, USA, 2001. 600 p.
44. Choi J.H., You S.H., Ko M.K., Jo H.E., Shin S.H., Jo H., Lee M.J., Kim S.M., Kim B., Lee J.S., Park J.H. Improved immune responses and safety of foot-and-mouth disease vaccine containing immunostimulating components in pigs. *Journal of Veterinary Science*, 2020, vol. 21, no. 5, article number e74. <https://doi.org/10.4142/jvs.2020.21.e74>
45. Cloete M., Dungu B., Van Staden L.I., Ismail-Cassim N., Vosloo W. Evaluation of different adjuvants for foot-and-mouth disease vaccine containing all the SAT serotypes. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research*, 2008, vol. 75, no. 1, pp. 17-31. <https://doi.org/10.4102/ojvr.v75i1.84>
46. Sandbulte M.R., Platt R., Roth J.A., Henningson J.N., Gibson K.A., Rajão D.S., Loving C.L., Vincent A.L. Divergent immune responses and disease outcomes in piglets immunized with inactivated and attenuated H3N2 swine influenza vaccines in the presence of maternally-derived antibodies. *Virology*, 2014, vol. 464-465, no. pp. 45-54. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2014.06.027>
47. Ling X., Dong Z., He J., Chen D., He D., Guo R., He Q., Li M. Advances in Polymer-Based Self-Adjuvanted Nanovaccines. *Small*, 2025, vol. 21, no. 16, article number e2409021. <https://doi.org/10.1002/smll.202409021>
48. Cassaidy B.J., Moser B.A., Solanki A., Chen Q., Shen J., Gotsis K., Lockhart Z., Rutledge N., Rosenberger M.G., Dong Y., Davis D., Esser-Kahn A.P. Immune Potentiation of PLGA Controlled-Release Vaccines for Improved Immunological Outcomes. *ACS Omega*, 2024, vol. 9, no. 10, pp. 11608-11614. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c06552>
49. Comberlato A., Paloja K., Bastings M.M.C. Nucleic acids presenting polymer nanomaterials as vaccine adjuvants. *Journal of Materials Chemistry B*, 2019, vol. 7, no. 41, pp. 6321-6346. <https://doi.org/10.1039/c9tb01222b>
50. Stanley A.C., Buxton D., Innes E.A., Huntley J.F. Intranasal immunisation with *Toxoplasma gondii* tachyzoite antigen encapsulated into PLG microspheres induces humoral and cell-mediated immunity in sheep. *Vaccine*, 2004, vol. 22, no. 29-30, pp. 3929-3941. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2004.04.022>
51. Roth G.A., Picece V., Ou B.S., Luo W., Pulendran B., Appel E.A. Designing spatial and temporal control of vaccine responses. *Nature Reviews Materials*, 2022, vol. 7, no. 3, pp. 174-195. <https://doi.org/10.1038/s41578-021-00372-2>
52. Luo Q., Ahmed W., Dai Y., Mohsin A., Hang H., Zhuang Y., Guo M. Evaluation of a Virus-like Nanoparticle Porcine Circovirus Type-2 (PCV2) Capsid Protein Fused with the Pig Immunoglobulin Fc Fragment as a Novel Vaccine Candidate against PCV2 in Mice. *Vaccines*, 2021, vol. 9, no. 10, article number 1128. <https://doi.org/10.3390/vaccines9101128>
53. Facciola A., Visalli G., Laganà A., Di Pietro A. An Overview of Vaccine Adjuvants: Current Evidence and Future Perspectives. *Vaccines*, 2022, vol. 10, no. 5, article number 819. <https://doi.org/10.3390/vaccines10050819>
54. Jeon D., Hill E., McNeel D.G. Toll-like receptor agonists as cancer vaccine adjuvants. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*, 2024, vol. 20, no. 1, article number 2297453. <https://doi.org/10.1080/21645515.2023.2297453>
55. Hop H.T., Simborio H.L., Reyes A.W.B., Arayan L.T., Min W., Lee H.J., Kim D.H., Chang H.H., Kim S. Immunogenicity and protective effect of recombinant Brucella abortus Ndk (rNdk) against a virulent strain B. abortus 544 infection in BALB/c mice. *FEMS Microbiology Letters*, 2015, vol. 362, no. 4, pp. 1-6. <https://doi.org/10.1093/femsle/fnv003>
56. Nooraei S., Sarkar Lotfabadi A., Akbarzadehmoallemkolaei M., Rezaei N. Immunogenicity of Different Types of Adjuvants and Nano-Adjuvants in Veterinary Vaccines: A Comprehensive Review. *Vaccines*, 2023, vol. 11, no. 2, pp. 453. <https://doi.org/10.3390/vaccines11020453>
57. Quandt D., Rothe K., Baerwald C., Rossol M. GPRC6A mediates Alum-induced Nlrp3 inflammasome activation but limits Th2 type antibody responses. *Scientific Reports*, 2015, vol. 5, article number 16719. <https://doi.org/10.1038/srep16719>
58. Seubert A., Calabro S., Santini L., Galli B., Genovese A., Valentini S., Aprea S., Colaprico A., D'Oro U., Giuliani M.M., Pallaoro M., Pizza M., O'Hagan D.T., Wack A., Rappuoli R., De Gregorio E. Adjuvant activity of the oil-in-water emulsion MF59 is independent of Nlrp3 inflammasome but requires the adaptor protein MyD88. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2011, vol. 108, no. 27, pp. 11169-11174. <https://doi.org/10.1073/pnas.1107941108>
59. Fossum C., Hjertner B., Ahlberg V., Charerntantanakul W., McIntosh K., Fuxler L., Balagunaseelan N., Wallgren P., Lövgren Bengtsson K. Early inflammatory response to the saponin adjuvant Matrix-M in the pig. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 2014, vol. 158, no. 1-2, pp. 53-61. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2013.07.007>
60. Filipczak N., Yalamarty S.S.K., Li X., Pathriker T.V., Pinapati R., Vanjara B., Torchilin V. Neutrophil extracellular traps: Formation, pathological roles, and nanoparticle-based therapeutic targeting strategies. *Journal of Controlled Release*, 2025, vol. 387, article number 114220. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2025.114220>
61. Gantner B.N., Simmons R.M., Canavera S.J., Akira S., Underhill D.M. Collaborative induction of inflammatory responses by dectin-1 and Toll-like receptor 2. *Journal of Experimental Medicine*, 2003, vol. 197, no. 9, pp. 1107-1117. <https://doi.org/10.1084/jem.20021787>
62. Verthelyi D., Zeuner R.A. Differential signaling by CpG DNA in DCs and B cells: not just TLR9. *Trends in Immunology*, 2003, vol. 24, no. 10, pp. 519-522. [https://doi.org/10.1016/s1471-4906\(03\)00243-6](https://doi.org/10.1016/s1471-4906(03)00243-6)
63. Krieg A.M., Yi A.K., Matson S., Waldschmidt T.J., Bishop G.A., Teasdale R., Koretzky G.A., Klinman D.M. CpG motifs in bacterial DNA trigger direct B-cell activation. *Nature*, 1995, vol. 374, no. 6522, pp. 546-549. <https://doi.org/10.1038/374546a0>
64. Davis H.L., Weeratna R., Waldschmidt T.J., Tygrett L., Schorr J., Krieg A.M. CpG DNA is a potent enhancer of specific immunity in mice immunized with recombinant hepatitis B surface antigen. *The Journal of Immunology*, 1998, vol. 160, no. 2, pp. 870-876. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.160.2.870>
65. Didierlaurent A.M., Morel S., Lockman L., Giannini S.L., Bisteau M., Carlsen H., Kielland A., Vosters O., Vanderheyde N., Schiavetti F., Larocque D., Van Mechelen M., Garçon N. AS04, an aluminum salt- and TLR4 agonist-based adjuvant system, induces a transient localized innate immune response leading to enhanced adaptive

- immunity. *The Journal of Immunology*, 2009, vol. 183, no. 10, pp. 6186-6197. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0901474>
66. Blanco-Pérez F., Goretzki A., Wolfheimer S., Schülke S. The vaccine adjuvant MPLA activates glycolytic metabolism in mouse mDC by a JNK-dependent activation of mTOR-signaling. *Molecular Immunology*, 2019, vol. 106, no., pp. 159-169. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2018.12.029>
67. Ryan N.M., Hess J.A., Nakhale M., Ferguson A.A., Stump W., Belko S., Monane R., Pugliese R.S., Petrovsky N., Makepeace B.L., Gray S.A., Carter D., Lustigman S., Abraham D. Vaccination against *Onchocerca volvulus* induces IgG-mediated protective immunity dependent on neutrophils and complement. *NPI Vaccines*, 2025, vol. 10, no. 1, article number 221. <https://doi.org/10.1038/s41541-025-01267-x>
68. Akin I., Akdas S., Ceylan M.N., Altiner S., Aribal Ayral P., Yazihan N. Evaluation of the safety and efficacy of Advax(TM) as an adjuvant: A systematic review and meta-analysis. *Advances in Medical Sciences*, 2022, vol. 67, no. 1, pp. 10-17. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2021.09.002>
69. Bruchard M., Rebé C., Derangère V., Togbé D., Ryffel B., Boidot R., Humblin E., Hamman A., Chalmin F., Berger H., Chevriaux A., Limagne E., Apetoh L., Végran F., Ghiringhelli F. The receptor NLRP3 is a transcriptional regulator of TH2 differentiation. *Nature Immunology*, 2015, vol. 16, no. 8, pp. 859-870. <https://doi.org/10.1038/ni.3202>
70. Lee W., Kingstad-Bakke B., Paulson B., Larsen A., Overmyer K., Marinaik C.B., Dulli K., Toy R., Vogel G., Mueller K.P., Tweed K., Walsh A.J., Russell J., Saha K., Reyes L., Skala M.C., Sauer J.D., Shayakhmetov D.M., Coon J., Roy K., Suresh M. Carbomer-based adjuvant elicits CD8 T-cell immunity by inducing a distinct metabolic state in cross-presenting dendritic cells. *PLOS Pathogens*, 2021, vol. 17, no. 1, article number e1009168. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009168>

КРИТЕРИИ АВТОРСТВА

Ольга П. Хрипко, Дмитрий И. Коновалов, Александра В. Глущенко, Михаил А. Шестопалов и Александр Ю. Алексеев проанализировали данные, написали рукопись. Все авторы в равной степени несут ответственность при обнаружении плагиата, самоплагиата или других неэтических проблем.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Olga P. Khripko, Dmitry I. Konovalov, Alexandra V. Glushchenko, Michael A. Shestopalov and Alexander Yu. Alekseev analysed the data and wrote the manuscript. All authors are equally responsible for plagiarism, self-plagiarism and other ethical transgressions.

NO CONFLICT OF INTEREST DECLARATION

The authors declare no conflict of interest.

ORCID

Ольга П. Хрипко / Olga P. Khripko <http://orcid.org/0000-0002-5717-1770>
 Дмитрий И. Коновалов / Dmitry I. Konovalov <http://orcid.org/0000-0002-8945-9891>
 Александра В. Глущенко / Alexandra V. Glushchenko <https://orcid.org/0000-0002-5784-0073>
 Михаил А. Шестопалов / Michael A. Shestopalov <https://orcid.org/0000-0001-9833-6060>
 Александр Ю. Алексеев / Alexander Yu. Alekseev <https://orcid.org/0000-0003-0015-9305>