

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-76

**МАННАНЫ ИЗ ДРОЖЖЕЙ *SACCHAROMYCES CEREVIAE*  
КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЙ АДЬЮВАНТ ДЛЯ СУБЪЕДИНИЧНЫХ ВАКЦИН<sup>\*</sup>**

**MANNANS FROM *SACCHAROMYCES CEREVIAE* YEAST  
AS A PROMISING ADJUVANT FOR SUBUNIT VACCINES**

С. А. Ежелев, Т. И. Есина, Е. А. Волосникова, Г. Г. Шимина, Е. Д. Даниленко, Д. Н. Щербаков

*Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, р. п. Кольцово*

S.A. Ezhelev, T.I. Esina, E.A. Volosnikova, G.G. Shimina, E.D. Danilenko, D.N. Shcherbakov

*State Research Center of Virology and Biotechnology “Vector”, Koltovo*

✉ esina\_ti@vector.nsc.ru

**Аннотация**

Разработан эффективный способ получения маннанов из клеточных стенок *Saccharomyces cerevisiae* с использованием ферментативного и щелочного гидролиза. Полученный препарат показал перспективность в качестве адьюванта для субъединичных вакцин.

**Abstract**

An effective method for obtaining mannans from *Saccharomyces cerevisiae* cell walls using enzymatic and alkaline hydrolysis has been developed. The resulting preparation has shown promise as an adjuvant for subunit vaccines.

Современные субъединичные и рекомбинантные вакцины, обладая высоким уровнем безопасности, нередко демонстрируют недостаточную иммуногенность, что требует разработки эффективных и безопасных адьювантов. Традиционные адьюванты на основе солей алюминия, несмотря на широкое применение, обладают рядом ограничений, включая местные воспалительные реакции и неспособность индуцировать клеточный иммунный ответ [1]. В этом контексте особый интерес представляют маннаны — природные полисахарида клеточных стенок дрожжей, которые взаимодействуют с Toll-подобными рецепторами (TLR2, TLR4) и рецептором маннозы (CD206), активируя как врожденный, так и адаптивный иммунитет [2]. Важными преимуществами маннанов как адьювантов являются их биосовместимость, биоразлагаемость, низкая токсичность и способность индуцировать сбалансированный гуморальный и клеточный иммунный ответ [3]. Кроме того, маннаны могут служить платформой для конъюгирования антигенов, улучшая их презентацию иммунным клеткам [4]. Эти свойства делают маннаны перспективными кандидатами для разработки адьювантов нового поколения, особенно для мукозальных и субъединичных вакцин [5].

Основное внимание в исследовании уделено разработке эффективного метода выделения маннанов. Исходную биомассу дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* Y-448 подвергали механическому разрушению с использованием стеклянных бус в буферном растворе (0,1 М  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , 5 мМ Трилон Б, 40 мМ  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , pH 7,0). Последующую ферментативную обработку проводили препаратами «Протосубтилин Г3Х» и «ЦеллоЛюкс-А» (ООО ПО «Сиббиофарм») при 60 °C в течение 15 ч. После центрифугирования (12 000 g, 20 мин) к супернатанту добавляли этиловый спирт в соотношении 3 : 1 для осаждения маннанов. Дополнительную очистку осуществляли щелочным гидролизом (0,2 М NaOH, 45 мин, 60 °C) с последующей нейтрализацией соляной кислотой и повторным осаждением этанолом. Выход целевого продукта составлял до 200 мг из 10 г исходного клеточного материала [6].

Очищенный препарат маннанов характеризовался высокой степенью чистоты и по результатам тестирования был отнесен к 4-му классу токсичности по классификации Сидорова. При внутрибрюшинном введении мышам CD-1 в дозе 95 мг/кг не наблюдалось изменений в поведении, потреблении пищи или массе тела животных, что подтвердило безопасность полученного соединения.

Оценку адьювантных свойств проводили на мышах BALB/c, иммунизированных рекомбинантным белком RBD (рецептор-связывающий домен поверхностного S-белка коронавируса SARS-CoV-2, вариант B.1.617.2 (Delta)) в дозе 50 мкг в комбинации с маннанами (10 или 40 мкг). Наибольшая иммуногенность отмечена при использовании маннанов в дозе 40 мкг: средние титры специфических антител против гомологичного антигена

\* Исследование выполнено в рамках государственного задания ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора (Г3-1/22).  
© С. А. Ежелев, Т. И. Есина, Е. А. Волосникова, Г. Г. Шимина, Е. Д. Даниленко, Д. Н. Щербаков, 2025

достигали 1 : 2 477 330, что сопоставимо с группой сравнения, получавшей антиген в сочетании с гидроксидом алюминия (250 мкг). В тесте вируснейтрализации сыворотки иммунизированных животных демонстрировали активность против штаммов вируса SARS-CoV-2 Wuhan (1 : 520) и Delta (1 : 485), однако эффективность против варианта Omicron была существенно ниже (1 : 120).

Разработанный метод позволяет получать высокоочищенные маннаны с выраженным адьювантными свойствами. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования маннанов в качестве безопасной альтернативы традиционным адьювантам в составе субъединичных вакцин. Дальнейшие исследования будут направлены на оптимизацию состава вакциновых препаратов и изучение клеточных механизмов иммунного ответа.

### Литература

1. Алпатова Н. А., Авдеева Ж. И., Лысикова С. Л. и др. Общая характеристика адьювантов и механизм их действия (часть 1) // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2020. Т. 20 (4). С. 245–256.
2. Bashiri S., Koitala P., Toth I., Skwarczynski M. Carbohydrate immune adjuvants in subunit vaccines // Pharmaceuticals. 2020. Vol. 12 (10), No. 965.
3. Stambas J., Pietersz G., McKenzie I., Cheers C. Oxidised mannan as a novel adjuvant inducing mucosal IgA production // Vaccine. 2002. Vol. 20, No. 7–8. P. 1068–1078.
4. Xu Y., Ma S., Zhao J. et al. Mannan-decorated pathogen-like polymeric nanoparticles as nanovaccine carriers for eliciting superior anticancer immunity // Biomaterials. 2022. Vol. 284. Art. 121489.
5. Yu W., Shen L., Qi J., Hu T. Conjugation with loxoribine and mannan improves the immunogenicity of *Mycobacterium tuberculosis* CFP10-TB10.4 fusion protein // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2022. Vol. 172. P. 193–202.
6. Есина Т. И., Волосникова Е. А., Щербаков Д. Н. и др. Получение маннанов из клеточных стенок дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* и оценка их адьювантной способности на модели субъединичной вакцины // Acta Biomedica Scientifica. 2024. Т. 9 (4). С. 221–229.