

ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 615.375

DOI 10.34014/2227-1848-2022-4-93-108

ЛАЗЕРНЫЕ АДЬЮВАНТЫ: ОСОБЕННОСТИ И ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Р.Ш. Зайнеева, А.К. Гильмутдинова, И.О. Золотовский,
А.В. Хохлова, В.А. Рибенек, Т.П. Генинг

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

Повышение эффективности вакцинации и поиск новых адъювантов, действующих непосредственно на иммунокомпетентные клетки и стимулирующих формирование выраженного адаптивного иммунного ответа, остаются значимыми проблемами современной медицины. На сегодняшний день в качестве адъювантов используют соли алюминия и другие химические вещества, имеющие определенные побочные действия. Поэтому актуальным является поиск других методов повышения эффективности вакцинации при снижении токсического действия на организм человека. Одним из них является лазерное облучение места введения вакцины, которое в том числе позволяет снизить ее количество.

Целью настоящего обзора является анализ публикаций, посвященных использованию лазерных источников для стимуляции иммунного ответа.

Известно, что 4 различных класса лазерных устройств системно усиливают иммунный ответ на внутрикожную вакцинацию: импульсные лазеры, лазеры, работающие в непрерывном режиме, неабляционные фракционные лазеры и абляционные фракционные лазеры. Каждый тип лазерного вакцинного адъюванта характеризуется параметрами излучения, способами действия и иммунологическими адъювантными эффектами, которые имеют значительные отличия. Рассмотрены основные классы лазерных устройств, используемых в качестве иммунологических адъювантов. Индивидуальные особенности каждого из них помогут подобрать наиболее эффективный вариант для достижения клинической цели при использовании определенной вакцины.

Ключевые слова: лазерный адъювант, импульсные лазеры, непрерывные лазеры, неабляционные фракционные лазеры, абляционные фракционные лазеры, внутрикожная вакцинация.

Введение. К настоящему времени лазеры получили широкое применение в медицинской практике. В литературе имеются многочисленные данные об использовании лазерных технологий в хирургии, онкологии, офтальмологии, дерматологии и стоматологии [1–4]. В последние десятилетия появились публикации, указывающие на возможность использования лазерного излучения в качестве эффективного усилителя иммунного отклика – адъюванта [5–10]. По сравнению с обычными химическими или биологическими адъювантами лазерные обладают рядом преимуществ, так как не требуют специальных условий для хранения, не вводятся в организм,

что снижает риск нежелательных побочных эффектов [11–16].

Цель исследования. Анализ публикаций за период с 1997 по 2022 г., посвященных использованию лазерных источников для стимуляции адаптивного иммунного ответа.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели анализировались публикации, представленные в Web of Science, Scopus, PubMed, Springer и посвященные описанию характеристик лазерных источников, параметров лазерного излучения, наблюдаемых эффектов в условиях *in vivo*, *in situ* и *in vitro*.

Результаты и обсуждение. На сегодняшний день выделяют 4 типа лазерных устройств

[5], используемых в качестве адъювантов при вакцинации. В свою очередь по режиму генерации излучения выделяют непрерывные и импульсные лазеры.

Адъюванты на основе импульсных лазеров. Лазерные адъюванты на основе импульсных лазерных источников (UPL) являются на сегодняшний день единственными клинически протестированными [17, 18]. Было изучено воздействие высокоинтенсивного лазера на парах меди с центральной длиной волны 512 и 578 нм (работавшего в режиме генерации импульсов длительностью около 10 нс) и инфракрасного лазера с длиной волны 830 нм.

С.Б. Оникиенко и соавт. [19] охарактеризовали эти лазерные воздействия как не повреждающие ткани кожи при макроскопическом и гистологическом исследовании и идентифицировали внеклеточный белок теплового шока 70 (HSP70) как важный лазерно-индуцированный ответ на вакцину. Они пришли к выводу, что лазерная обработка опухоли вызывает быстрое высвобождение HSP70 фибробластами кожи и/или кератиноцитами, что, предположительно, вызывает усиление иммунного ответа за счет рекрутирования и активации клеток Лангерганса [12, 20].

В последующем X. Chen et al. [21] продемонстрировали адъювантный эффект лазера, излучающего импульсы длительностью 5–7 нс, с центральной длиной волны 532 нм и частотой повторения 10 Гц (Spectra-Physics Inc, Маунтин-Вью, Калифорния). Группа обнаружила, что обработка кожи мыши ультракороткими импульсами с последующей внутрикожной вакцинацией значительно усиливала гуморальный иммунный ответ на модельные и инактивированные вакцины против гриппа, не вызывая какого-либо повреждения тканей или воспаления. Исследователи продемонстрировали, что механизмы действия включают повышенную подвижность и миграцию, а также повышенное поглощение антигена и презентацию антигенпрезентирующих клеток (АПК) главного комплекса гистосовместимости II класса в коже. Отмечено, что подвижность и миграция АПК могут быть дополнительно усилены инъекцией антигена [22].

Для сравнения действия лазерного излучения разной мощности и длины волны

S. Kashiwagi et al. [23] провели исследование, где продемонстрировали, что предварительная обработка лазером на ортованадате иттрия с примесью неодима (Q-Nd:YVO 4), излучающим импульсы длительностью 7 нс, с центральной длиной волны 532 нм, частотой повторения 10 кГц, при средней интенсивности 1 Вт/см² в течение 4 мин дает ярко выраженный адъювантный эффект при внутрикожной вакцинации антигриппозными вакцинами.

В совокупности эти исследования показывают, что ультракороткие лазерные импульсы создают иммуностимулирующую среду для АПК, усиливая ответную реакцию на введение вакцины в кожу, не вызывая повреждения тканей [1, 5]. При необходимости UPL можно использовать как дополнение к химическим или биологическим адъювантам для повышения эффективности уже известных вакцин.

Адъюванты на основе непрерывных лазерных источников (NPL). Начало использования инфракрасного света для лечения различных заболеваний было положено еще в конце XIX в. Нильсом Финзеном. В 1903 г. он получил Нобелевскую премию по физиологии и медицине в знак признания его заслуг в деле лечения болезней – особенно волчанки – с помощью концентрированного светового излучения, что открыло перед медицинской наукой новые широкие горизонты.

Как правило, механизм взаимодействия биологической ткани и непрерывного лазерного излучения либо имеет тепловую природу, либо носит характер резонансного взаимодействия [2, 3, 5].

Можно предположить, что при воздействии лазером возникает местный нагрев акцепторов лазерного излучения на несколько градусов, что, вероятно, стимулирует термодинамические изменения как непосредственно в месте воздействия, так и в окружающих тканях, что в свою очередь приводит к существенным преобразованиям свойств данных молекул и является триггером для дальнейших изменений. При этом в качестве мишени может выступать любой внутриклеточный компонент, имеющий полосу поглощения для данной длины волны [24, 25].

В коже находится большое количество антигенпрезентирующих дендритных клеток

(ДК), и отличным средством для инициации адаптивного иммунного ответа и защиты считается получение ДК соответствующего сигнала [11, 26, 27]. Показано, что внутрикожная вакцинация эффективнее обычного внутримышечного введения с точки зрения активизации АПК [28, 29] и требует значительно меньшего количества активного вещества для получения соответствующего ответа [30, 31]. Благодаря таким преимуществам в настоящее время разрабатываются различные технологии доставки вакцин через кожу [5]. В отличие от химических адъювантов лазер не может вызывать значительные побочные эффекты при проникновении в ткани. Использование лазера в комбинации с внутрикожной вакцинацией может повысить эффективность последней, формируя наибольшую защиту [5, 12, 17].

W.R. Chen et al. [32] в 1997 г. предложили концепцию лазерной иммунотерапии, которая сочетала бы неинвазивную стратегию использования наночастиц для преобразования ближнего инфракрасного (NIR) лазерного излучения в тепло- и иммуностимуляцию. Соответствующая методика сочетала воздействие фотосенсибилизатора (индоциана зеленого, ICG), лазерного излучения 805 нм и иммунологического адъюванта (такого, как гликированный хитозан, GC) для индукции усиленного красителем теплового взаимодействия и иммунной стимуляции. Было показано, что индуцируемый в этом случае противораковый иммунитет стимулировался главным образом именно за счет фотохимического эффекта [33].

F. Zhou et al. [34] показали, что по сравнению с контрольной группой у мышей, получавших только фототермическую терапию, опухолевая нагрузка была значительно меньше. Десятиминутная обработка лазером с длиной волны 980 нм и интенсивностью 0,85 Вт/см² (плотность энергии 510 Дж/см²) повысила температуру опухолевой ткани, что привело к гибели клеток в мышечных моделях рака поджелудочной железы и меланомы.

Исследователи предполагают, что термическое воздействие на ткани вызывает иммунологическую гибель клеток с высвобождением белков теплового шока, кальретикулина, высокоподвижного белка группы 1 и АТФ [35]. В ответ на это дендритные клетки стиму-

лируются и продуцируют интерферон гамма, увеличивают экспрессию главного комплекса гистосовместимости II и CD80 и привлечение ДК и Т-клеток в микроокружение опухоли. Также было показано, что 10-минутная обработка лазером с длиной волны 805–808 нм при интенсивности 1–1,5 Вт/см², наряду с местным применением имиквимода, вызывает высвобождение связанных с повреждением молекулярных паттернов и подавляет рост опухоли молочной железы [35], плоскоклеточного рака кожи у людей и мышей [36], меланомы [37] и рефрактерных кожных бородавок у людей [38].

S. Kashiwagi et al. [20] исследовали иммунный ответ при действии непрерывного лазера Nd:YVO 4 (RMI Laser, Lafayette, CO) с длиной волны 1064 нм. Сообщается, что одноминутное облучение области кожи диаметром 5 мм непрерывным лазером с длиной волны 1064 нм при интенсивности 5 Вт/см² в сочетании с внутрикожным введением вакцины привело к повышению IgA. В этом же исследовании показано, что данная интенсивность не вызывает повреждения кожи и воспаления как у мышей, так и у людей. S. Kashiwagi et al. сделали вывод, что NPL с длиной волны 1064 нм стимулирует экспрессию некоторых цитокинов и хемокинов, а также функциональные и миграционные изменения в ДК кожи. Такое воздействие привело к смешанному TH₁-TH₂ иммунному ответу на инактивированную вакцину против гриппа. Y. Kimizuka et al. [39] продолжили исследования с использованием более экономичных полупроводниковых лазерных диодов, продемонстрировав, что они оказывают подобный адъювантный эффект. Было показано, что диодный лазер с длиной волны 1061 нм (Axcel Photonics, Мальборо, Массачусетс) при средней интенсивности 5 Вт/см², диодный лазер с длиной волны 1258 нм (Innolume, Дортмунд, Германия), диодный лазер с длиной волны 1301 нм (SemiNex Co., Пибоди, Массачусетс) при средней интенсивности 1–2 Вт/см², воздействуя в течение 1 мин, повторяют иммуностимулирующий эффект большого твердотельного лазера Nd:YVO 4 при вакцинации от гриппа у мышей, не повреждая кожу [40].

S. Yokomizo et al. [41] показали, что NPL (1064 нм) обладает способностью усиливать

ранние реакции антител (IgG, IgA) за счет ДК CD103⁺ после внутрикожного введения инактивированной вакцины, не вызывая потенциально опасного повышения уровня IgE, свидетельствующего о развитии аллергической реакции. Было выявлено, что лазерный адьювант увеличивает гуморальные и антигенспецифические CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеточные ответы.

К. Morse et al. [42] продемонстрировали, что лазерный адьювант (1064 нм) модулирует мигрирующие ДК в коже, специфически активируя субпопуляции Lang⁺ и CD11b⁻Lang⁻ и рекрутируя моноциты Ly6C⁺. Y. Kimizuka et al. [43] также обнаружили, что NPL (1064 нм) генерирует активные формы кислорода в коже, что стимулирует экспрессию некоторых хемокинов, таких как CCL2 и CCL20.

J.A. Gelfand et al. [44] провели клинические испытания на человеке, предполагая, что реакции на воздействие лазерного адьюванта на кожу мышей и людей могут отличаться. Исследование включало в себя облучение кожи площадью 5 мм² при интенсивности до 5 Вт/см² NPL с длиной волны 1064 нм в течение 1 мин. Через 4 ч был произведен иммуногистохимический анализ, который выявил снижение числа клеток Лангерганса CD1a⁺ и CD11c⁺ в дерме. При этом отмечается, что у всех испытуемых облучение при интенсивности 1 Вт/см² не вызывало болевого эффекта или повреждения кожи. При аналогичном воздействии NPL с длиной волны 1064 нм на кожу мышей анализ экспрессии генов выявил увеличение экспрессии хемокинов, включая CCL17 и CCL20. Следовательно, реакции клеток кожи на лазерное облучение у людей и мышей сходны [43].

Разработка лазерных диодов на квантовых точках, излучающих в области наибольшего поглощения (1268 нм) триплетного кислорода (³O₂), представляет возможность индукции апоптоза в опухолевых клетках посредством прямого перехода ³O₂ в синглетный кислород (¹O₂). Исследователи продемонстрировали, что одиночный лазерный импульс запускает дозозависимую генерацию ¹O₂ как в нормальных кератиноцитах, так и в опухолевых клетках, и показали, что опухолевые клетки производят самый высокий уровень

¹O₂ далеко за пределами первоначального воздействия лазерного импульса [45].

В работах W. Katagiri et al. [46] показано, что определенная комбинация длин волн при низкой освещенности (от 250 до 400 мВт/см² для 1064 нм и от 55 до 65 мВт/см² для 1270 нм) вызывает специфические эффекты фотобиомодуляции. При этом отмечено, что облучение вызывает высвобождение оксида азота, который также вовлекается в процесс иммуностимуляции.

P.P. Lopes et al. [47] для усиления Т-клеточного ответа сочетали NPL с классическим адьювантом – имиквимодом при использовании пептидной вакцины от герпеса. J. Wang et al. [48] получили сходные данные на инактивированной гриппозной вакцине. В других исследованиях использование только лазерного излучения и внутрикожной вакцинации приводило к достаточной ответной реакции в мышинной модели гриппа [28, 29]. Также отмечалось повышение количества CD8⁺ Т-клеток после введения спорозойтной вакцины от малярии [49] и вакцины от оспы [50].

В настоящее время трудно сделать окончательный вывод о природе и механизмах воздействия лазерных адьювантов. Для достижения клинической значимости необходимы дальнейшие исследования механизмов действия каждого из них [51].

В рамках одной из гипотез предполагается, что под влиянием лазерного излучения из депо высвобождается Ca²⁺, концентрируясь в цитозоле [52]. С.В. Москвин и соавт. [2] сообщают, что именно это является главным механизмом действия лазерного излучения, причем различные изменения физиологических процессов носят кальцийзависимый характер.

С другой стороны, А. Ройт и соавт. [53] пришли к выводу, что цитокины играют роль модуляторов взаимодействия нейроэндокринной и иммунной систем. В экспериментах *in vitro* было показано, что лазерное излучение оказывает влияние на иммунный ответ через нейроэндокринную регуляцию, а также через иммунокомпетентные клетки. Одним из механизмов, запускающих процессы бласттрансформации лимфоцитов, считается кратковременное повышение концентрации Ca²⁺, активирующего протеинкиназу, которая в свою

очередь принимает непосредственное участие в образовании мРНК в Т-лимфоцитах [54], что может являться ключевым моментом лазерной стимуляции Т-лимфоцитов [55]. Облучение клеток фибробластов NIR-лазером *in vitro* приводит также к повышению концентрации внутриклеточного эндогенного γ -интерферона [56, 57].

С точки зрения воздействия на облучаемую поверхность выделяют фракционные лазеры, излучение которых разделено на отдельные микролучи. В свою очередь различают аблятивные и неаблятивные фракционные лазеры.

Неаблятивный лазерный адъювант (NAFL).

NAFL приводит к контролируемой коагуляции тканей, вызывая микростерильное воспаление и появление самообновляющихся микротермических зон (МТЗ) в коже [58]. В данном случае используются лазерные импульсы миллисекундной длительности (с центральной длиной волны в диапазоне 1410–1550 нм), индуцирующие коагуляцию вертикальных столбцов ткани [59]. Мертвые клетки, которые образовались непосредственно после облучения, вызывают воспалительные реакции, в результате которых происходит регенерация пострадавших тканей.

Несколько групп исследователей продемонстрировали возможности NAFL как иммунологического адъюванта при внутрикожной вакцинации. J. Wang et al. [60] использовали устройства NAFL PaloVia Skin Renewing Laser (Palomar, США), испускающие лазерный микропучок с длиной волны 1410 нм, для создания массива МТЗ в коже мыши, а также лазер Fraxel SR-1500 (Solta Medical, США) для создания МТЗ в коже свиньи. Применение NAFL с последующей внутрикожной вакцинацией усиливало гуморальный иммунный ответ на противогриппозную вакцину [50]. Механизмы действия включают молекулярные паттерны, связанные с повреждением, высвобождаемые из МТЗ, привлекающие большое количество АПК с целью повышения количества CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеточных ответов [60]. J. Wang et al. [50] также показали, что воздействие NAFL в сочетании с вакцинацией микроиглами повышает иммунитет против гриппа, снижая при этом так называемую местную реактогенность.

P.P. Lopez et al. [47] в своем исследовании показали, что использование NAFL (лазер PaloVia с длиной волны 1410 нм) в комбинации с имиквимодом перед введением пептидной вакцины от герпеса (HSV-2) индуцирует усиленный иммунитет против данной инфекции. Эта же группа изучала прямое влияние NAFL на культивируемые ДК. Исследователи пришли к выводу, что использование NAFL приводит к накоплению зрелых ДК в обработанной коже *in vivo*, что может быть главным механизмом действия, с помощью которого лазерный адъювант усиливает защитный Т-клеточный ответ.

K.S. Kim et al. [51] в своем исследовании использовали NAFL в комбинации с гиалуроновой кислотой для повышения эффективности внутрикожной вакцинации. Гиалуроновая кислота использовалась в качестве носителя антигена, так как обладает высокой способностью проникать в кожу. Воздействие NAFL (PaloVia Laser) с длиной волны 1410 нм значительно усиливало гуморальные реакции на овальбумин после неинвазивного чрескожного применения конъюгатов [8].

P. Li et al. [61] применяли NAFL с длиной волны 1410 нм (PaloVia) в сочетании с полностью транс-ретиноевой кислотой (ATRA) для синергетического усиления иммунного ответа. Ретинол влияет на врожденный и приобретенный иммунитет, а большинство иммунных функций опосредованы транс-ретиноевой кислотой [62]. В этом исследовании ATRA стимулировала повышенную регуляцию сенсоров цитозольных нуклеиновых кислот и их нижестоящих факторов. Это приводило в свою очередь к усилению экспрессии интерферона типа I. Комбинированный подход значительно усиливал (приблизительно на порядок) гуморальный ответ вакцины. Группа также наблюдала, что этот подход индуцирует перекрестно-реактивные нейтрализующие антитела и усиливает перекрестную защиту от инфекции вирусными штаммами.

Таким образом, можно предположить, что NAFL, являясь безопасным и клинически одобренным, способен увеличивать эффективность уже имеющихся вакцин [5]. Также ряд исследований подчеркивают, что лазер в комбинации с химическими адъювантами способ-

ствуует индукции надежного ответа Т-клеток [10, 61, 62].

Адьюванты на основе эффекта лазерной абляции (AFL). Данные адьюванты предполагают формирование в коже массивов микроканалов диаметром 50–150 мкм и глубиной менее 1 мм.

Как правило, для решения этой задачи используются лазерные источники с длиной волны 2790, 2940 или 10600 нм [63]. Эти длины волн демонстрируют высокое поглощение водой и вызывают взрывной перегрев водного содержимого столба ткани, что приводит к прогрессирующей абляции узких столбиков ткани [5, 65].

Исследователи проявили интерес к возможности использования AFL для доставки лекарств через кожу [66–70]. Имеются данные о большей эффективности такого способа доставки вакцины по сравнению с внутримышечным или подкожным способом введения благодаря наличию в коже большого количества АПК [8, 64].

X. Chen et al. [71] в своем исследовании использовали фракционный лазер (UltraPulse CO₂) для создания микроканалов с дальнейшим наложением матричных пластырей, на которые была нанесена порошковая вакцина. Было доказано, что такой способ обеспечивает эффективную доставку вакцины в кожу, при этом показатели иммуногенности сопоставимы с таковыми при внутрикожной инъекции инактивированной вакцины с химическим адьювантом. Существенным преимуществом такого способа введения вакцины является отсутствие рубцов, возникающих при внутримышечном введении.

M. Hessenberger et al. [72] использовали эту методологию для улучшения иммунотерапии аллергии с помощью кожного пластыря. Чрескожная иммунизация с использованием кожного пластыря с рекомбинантным аллергеном Phl p5 через генерируемые лазером микропоры привела к большей индукции аллергенного TH₂-смещенного ответа по сравнению с подкожным введением того же аллер-

гена. M.H.K. Kumar et al. [73] аналогичным образом использовали AFL в исследовании с мышинной моделью аллергии. Комбинированная терапия значительно повышала уровень Т-регуляторных клеток, подавляла ответ IgE и облегчала аллергические реакции дыхательных путей у мышей. Было обнаружено, что степень подавления ответа IgE с помощью AFL превосходит таковую при внутрикожной инъекции аллергена. При использовании AFL экспрессия провоспалительных цитокинов и хемокинов в коже увеличивалась, что отвечало за синергетический эффект [74].

S. Scheibelhofer et al. [75] изучали фракционную лазерную абляцию как новый метод, сочетающий эффективную доставку макромолекул в кожу с присущим лазерному излучению адьювантным эффектом. Они продемонстрировали возможность доставки пептидов в кожу с помощью профессионального фракционного инфракрасного эрбиевого лазера P.L.E.A.S.E. и пластырей EPIMMUN. Сухой пластырь с пептидом SIINFEKL в сочетании с CpG-ODN1826 индуцирует мощные цитотоксические Т-клеточные ответы, которые могут быть дополнительно усилены совместной доставкой пан-хелперного Т-клеточного эпитопа PADRE [9]. Эти результаты показывают, что воздействие AFL может оказывать сильное иммуномодулирующее действие при кожной иммунотерапии [76].

Заключение. Таким образом, к настоящему времени накоплено значительное количество данных, свидетельствующих об эффективности использования лазерных источников в качестве иммунологических адьювантов. Отмечается, что лазерный адьювант обладает рядом преимуществ, таких как снижение количества побочных эффектов, включая аллергические реакции. Можно предположить, что использование лазерных вакцинных адьювантов станет основой для разработки новых способов вакцинации либо позволит значительно снизить дозу уже известного препарата для получения необходимого иммунного ответа, что особенно актуально в период пандемий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. *Schijns V.E., Lavelle E.C.* Trends in vaccine adjuvants. *Expert Rev Vaccines*. 2011; 10 (4): 539–550. DOI: 10.1586/erv.11.21.
2. *Москвин С.В., Ачилов А.А.* Лазерная терапия аппаратами «Матрикс». Москва; Тверь: ООО «Издательство «Триада»; 2009. 152.
3. *Tsen S.W., Wu T.C., Kiang J.G., Tsen K.T.* Prospects for a novel ultrashort pulsed laser technology for pathogen inactivation. *J. Biomed Sci*. 2012; 19 (1): 62. DOI: 10.1186/1423-0127-19-62.
4. *Абдрахманова А.И., Амиров Н.Б.* Современные представления о механизмах лазерного воздействия. *Вестник современной клинической медицины*. 2015; 8 (5): 7–12.
5. *Kashiwagi S.* Laser adjuvant for vaccination. *FASEB J*. 2020; 34 (3): 3485–3500. DOI: 10.1096/fj.201902164R.
6. *Maki Y., Kashiwagi S., Kimizuka Y.* Laser vaccine adjuvants: Light-augmented immune responses. *Vaccine*. 2021; 39 (46): 6805–6812. DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.09.042.
7. *Martins K.A.O., Cooper C.L., Stronsky S.M., Norris S.L.W., Kwilas S.A., Steffens J.T., Benko J.G., van Tongeren S.A., Bavari S.* Adjuvant-enhanced CD4 T Cell Responses are Critical to Durable Vaccine Immunity. *EBioMedicine*. 2015; 3: 67–78. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.11.041.
8. *Sticchi L., Alberti M., Alicino C., Crovari P.* The intradermal vaccination: past experiences and current perspectives. *Prev Med Hyg*. 2010; 51 (1): 7–14.
9. *Scheiblohofer S., Drothler S., Braun W., Braun R., Boesch M., Weiss R.* Laser facilitated epicutaneous peptide immunization using dry patch technology. *Vaccine*. 2021; 39 (37): 5259–5264. DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.07.083.
10. *Li Z., Cao Y., Li Y., Zhao Y., Chen X.* Vaccine delivery alerts innate immune systems for more immunogenic vaccination. *JCI Insight*. 2021; 6 (7). DOI: 10.1172/jci.insight.144627.
11. *Kashiwagi S., Brauns T., Poznansky M.C.* Classification of Laser Vaccine Adjuvants. *J. Vaccines Vaccin*. 2016; 7 (1): 307. DOI: 10.4172/2157-7560.1000307.
12. *Nivorozhkin A.* Laser Vaccine Adjuvants: Corona Virus, Influenza and Beyond. *Pharma Focus Asia*. 2020. URL: <https://www.pharmafocusasia.com/articles/laser-vaccine-adjuvants> (дата обращения: 24.05.2022).
13. *Goff P.H., Hayashi T., He W., Yao S., Cottam H.B., Tan G.S., Crain B., Krammer F., Messer K., Pu M., Carson D.A., Palese P., Corr M.* Synthetic Toll-Like Receptor 4 (TLR4) and TLR7 Ligands Work Additively via MyD88 To Induce Protective Antiviral Immunity in Mice. *J Virol*. 2017; 91 (19). DOI: 10.1128/JVI.01050-17.
14. *Garvie-Cook H., Stone J.M., Yu F., Guy R.H., Gordeev S.N.* Femtosecond pulsed laser ablation to enhance drug delivery across the skin. *J Biophotonics*. 2016; 9 (1-2): 144–154. DOI: 10.1002/jbio.201500120.
15. *Kroemer G., Galluzzi L., Kepp O., Zitvogel L.* Immunogenic cell death in cancer therapy. *Annu Rev Immunol*. 2013; 31: 51–72. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032712-100008.
16. *Huang C.M.* Topical vaccination: the skin as a unique portal to adaptive immune responses. *Semin Immunopathol*. 2007; 29 (1): 71–80. DOI: 10.1007/s00281-007-0059-2.
17. *Оникиенко С.Б., Земляной А.В., Тарасов В.А.* Патент № 2345788; 2009.
18. *Onikienko S.B., Zemlyanoi A.V., Margulis B.A., Guzhova I.V., Pimenova A.A.* Laser-based vaccine adjuvants: Patent № 10052376 US.
19. *Onikienko S.B., Zemlyanoy A.B., Margulis B.A.* Diagnostics and correction of the metabolic and immune disorders. Interactions of bacterial endotoxins and lipophilic xenobiotics with receptors associated with innate immunity. *Donosologiya (St. Petersburg)*. 2007; 1: 32–54.
20. *Kashiwagi S., Yuan J., Forbes B., Hibert M., Lee E.L.Q., Whicher L., Goudie C., Yang Y., Chen T., Edelblute B., Collette B., Edington L., Trussler J., Nezivar J., Leblanc P., Bronson R., Tsukada K., Suematsu M., Dover J., Poznansky M.* Near-infrared laser adjuvant for influenza vaccine. *PLoS One*. 2013; 8 (12). DOI: 10.1371/journal.pone.0082899.
21. *Chen X., Kim P., Farinelli B., Doukas A., Yun S.H., Gelfand J.A., Anderson R.R., Wu M.X.* A novel laser vaccine adjuvant increases the motility of antigen presenting cells. *PLoS One*. 2010; 5 (10): 13776. DOI: 10.1371/journal.pone.0013776.
22. *Chen X., Pravetoni M., Bhayana B., Pentel P.R., Wu M.X.* High immunogenicity of nicotine vaccines obtained by intradermal delivery with safe adjuvants. *Vaccine*. 2012; 31 (1): 159–164. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.10.069.

23. *Kashiwagi S., Brauns T., Gelfand J., Poznansky M.C.* Laser vaccine adjuvants. History, progress, and potential. *Hum Vaccin Immunother.* 2014; 10 (7): 1892–1907. DOI: 10.4161/hv.28840.
24. *Семакова А.П., Амиров Н.Б.* Адьювантные технологии в создании современных вакцин. Проблемы особо опасных инфекций. 2016; 2 (2): 28–35. DOI: 10.21055/0370-1069-2016-2-28-35.
25. *Riedmann E.M.* Influenza vaccine effectiveness boosted by near-infrared laser light. *Hum Vaccin Immunother.* 2014; 10 (2): 253.
26. *Nirschl C.J., Anandasabapathy N.* Duality at the gate: Skin dendritic cells as mediators of vaccine immunity and tolerance. *Hum Vaccin Immunother.* 2016; 12 (1): 104–116. DOI: 10.1080/21645515.2015.1066050.
27. *Hayashi T., Momota M., Kuroda E., Kusakabe T., Kobari S., Makisaka K., Ohno Y., Suzuki Y., Nakagawa F., Lee M.S.J., Coban C., Onodera R., Higashi T., Motoyama K., Ishii K.J., Arima H.* DAMP-Inducing Adjuvant and PAMP Adjuvants Parallely Enhance Protective Type-2 and Type-1 Immune Responses to Influenza Split Vaccination. *Front Immunol.* 2018; 9: 2619. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02619.
28. *Combadiere B., Liard C.* Transcutaneous and intradermal vaccination. *Hum Vaccin.* 2011; 7 (8): 811–827. DOI: 10.4161/hv.7.8.16274.
29. *Fehres C.M., Garcia-Vallejo J.J., Unger W.W., van Kooyk Y.* Skin-resident antigen-presenting cells: instruction manual for vaccine development. *Front Immunol.* 2013; 4: 157. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00157.
30. *Zehring D., Jarrahan C., Wales A.* Intradermal delivery for vaccine dose sparing: overview of current issues. *Vaccine.* 2013; 31 (34): 3392–3395. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.11.021.
31. *Nicolas J.F., Guy B.* Intradermal, epidermal and transcutaneous vaccination: from immunology to clinical practice. *Expert Rev Vaccines.* 2008; 7 (8): 1201–1214. DOI: 10.1586/14760584.7.8.1201.
32. *Chen W.R., Adams R.L., Carubelli R., Nordquist R.E.* Laser-photosensitizer assisted immunotherapy: a novel modality for cancer treatment. *Cancer Lett.* 1997; 115 (1): 25–30. DOI: 10.1016/s0304-3835(97)04707-1.
33. *Zhou C., Chen X., Zhang Q., Wang J., Wu M.X.* Laser mimicking mosquito bites for skin delivery of malaria sporozoite vaccines. *J. Control Release.* 2015; 204: 30–37. DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.02.031.
34. *Zhou F., Yang J., Zhang Y., Liu M., Lang M.L., Li M., Chen W.R.* Local Phototherapy Synergizes with Immunoadjuvant for Treatment of Pancreatic Cancer through Induced Immunogenic Tumor Vaccine. *Clin Cancer Res.* 2018; 24 (21): 5335–5346. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1126.
35. *Zhou F., Li X., Sheng S., Acquaviva J.T., Roman F.W., Eric W.H., Chen W.R.* Anti-tumor responses induced by laser irradiation and immunological stimulation using a mouse mammary tumor model. *Journal of Innovative Optical Health Sciences.* 2013; 6. DOI: 10.1142/S1793545813500399.
36. *Luo M., Shi L., Zhang F., Zhou F., Zhang L., Wang B., Wang P., Zhang Y., Zhang H., Yang D., Zhang G., Chen W.R., Wang X.* Laser immunotherapy for cutaneous squamous cell carcinoma with optimal thermal effects to enhance tumour immunogenicity. *Int J. Hyperthermia.* 2018; 34 (8): 1337–1350. DOI: 10.1080/02656736.2018.1446221.
37. *Naylor M.F., Zhou F., Geister B.V., Nordquist R.E., Li X., Chen W.R.* Treatment of advanced melanoma with laser immunotherapy and ipilimumab. *J. Biophotonics.* 2017; 10 (5): 618–622. DOI: 10.1002/jbio.201600271.
38. *Shi L., Luo M., Zhang F., Zhang L., Wang B., Liu P., Zhang Y., Zhang H., Yang D., Zhang G., Zhou F., Stepp H., Sroka R., Chen W.R., Wang X.* Photothermal therapy enhanced the effectiveness of imiquimod against refractory cutaneous warts through boosting immune responses. *J. Biophotonics.* 2019; 12 (2). DOI: 10.1002/jbio.201800149.
39. *Mitsunaga M., Ogawa M., Kosaka N., Rosenblum L.T., Choyke P.L., Kobayashi H.* Cancer cell-selective in vivo near infrared photoimmunotherapy targeting specific membrane molecules. *Nat Med.* 2011; 17 (12): 1685–1691. DOI: 10.1038/nm.2554.
40. *Kimizuka Y., Callahan J.J., Huang Z., Morse K., Katagiri W., Shigeta A., Bronson R., Takeuchi S., Shimaoka Y., Chan M.P.K., Zeng Y., Li B., Chen H., Tan R.Y.Y., Dwyer C., Mulley T., Leblanc P., Goudie C., Gelfand J., Tsukada K., Brauns T., Poznansky M.C., Bean D., Kashiwagi S.* Semiconductor diode laser device adjuvanting intradermal vaccine. *Vaccine.* 2017; 35 (18): 2404–2412. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.03.036.
41. *Yokomizo S., Katagiri W., Maki Y., Sano T., Inoue K., Fukushi M., Atochin D.N., Kushibiki T., Kawana A., Kimizuka Y., Kashiwagi S.* Brief exposure of skin to near-infrared laser augments early vaccine responses. *Nanophotonics.* 2021; 10 (12): 3187–3197. DOI: 10.1515/nanoph-2021-0133.

42. Morse K., Kimizuka Y., Chan M.P.K., Shibata M., Shimaoka Y., Takeuchi S., Forbes B., Nirschl C., Li B., Zeng Y., Bronson R.T., Katagiri W., Shigeta A., Sîrbulescu R.F., Chen H., Tan R.Y.Y., Tsukada K., Brauns T., Gelfand J., Sluder A., Locascio J.J., Poznansky M.C., Anandasabapathy N., Kashiwagi S. Near-Infrared 1064 nm Laser Modulates Migratory Dendritic Cells To Augment the Immune Response to Intradermal Influenza Vaccine. *J. Immunol.* 2017; 199 (4): 1319–1332. DOI: 10.4049/jimmunol.1601873.
43. Kimizuka Y., Katagiri W., Locascio J.J., Shigeta A., Sasaki Y., Shibata M., Morse K., Sîrbulescu R.F., Miyatake M., Reeves P., Suematsu M., Gelfand J., Brauns T., Poznansky M.C., Tsukada K., Kashiwagi S. Brief Exposure of Skin to Near-Infrared Laser Modulates Mast Cell Function and Augments the Immune Response. *J. Immunol.* 2018; 201 (12): 3587–3603. DOI: 10.4049/jimmunol.1701687.
44. Gelfand J.A., Nazarian R.M., Kashiwagi S., Brauns T., Martin B., Kimizuka Y., Korek S., Botvinick E., Elkins K., Thomas L., Locascio J., Parry B., Kelly K.M., Poznansky M.C. A pilot clinical trial of a near-infrared laser vaccine adjuvant: safety, tolerability, and cutaneous immune cell trafficking. *FASEB J.* 2019; 33 (2): 3074–3081. DOI: 10.1096/fj.201801095R.
45. Sokolovski S.G., Zolotovskaya S.A., Goltsov A., Poureyyron C., South A.P., Rafailov E.U. Infrared laser pulse triggers increased singlet oxygen production in tumour cells. *Sci Rep.* 2013; 3: 3484. DOI: 10.1038/srep03484.
46. Katagiri W., Lee G., Tanushi A., Tsukada K., Choi H.S., Kashiwagi S. High-throughput single-cell live imaging of photobiomodulation with multispectral near-infrared lasers in cultured T cells. *J. Biomed Opt.* 2020; 25 (3): 1–18. DOI: 10.1117/1.JBO.25.3.036003v.
47. Lopes P.P., Todorov G., Pham T.T., Nesburn A.B., Bahraoui E., BenMohamed L. Laser Adjuvant-Assisted Peptide Vaccine Promotes Skin Mobilization of Dendritic Cells and Enhances Protective CD8+ TEM and TRM Cell Responses against Herpesvirus Infection and Disease. *J. Virol.* 2018; 92 (8). DOI: 10.1128/JVI.02156-17.
48. Wang J., Shah D., Chen X., Anderson R.R., Wu M.X. A micro-sterile inflammation array as an adjuvant for influenza vaccines. *Nat Commun.* 2014; 5: 4447. DOI: 10.1038/ncomms5447.
49. Scheibelhofer S., Strobl A., Hoepflinger V., Thalhamer T., Steiner M., Thalhamer J., Weiss R. Skin vaccination via fractional infrared laser ablation – Optimization of laser-parameters and adjuvantation. *Vaccine.* 2017; 35 (14): 1802–1809. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.11.105.
50. Wang J., Li B., Wu M.X. Effective and lesion-free cutaneous influenza vaccination. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015; 112 (16): 5005–5010. DOI: 10.1073/pnas.1500408112.
51. Kim K.S., Kim H., Park Y., Kong W.H., Lee S.W., Kwok S.J., Hahn S.K., Yun S.H. Noninvasive Transdermal Vaccination Using Hyaluronan Nanocarriers and Laser Adjuvant. *Adv Funct Mater.* 2016; 26 (15): 2512–2522. DOI: 10.1002/adfm.201504879.
52. Alexandratou E., Yova D., Handris P. Human fibroblast alterations induced by low power laser irradiation at the single cell level using confocal microscopy. *Photochemical Photobiological Science.* 2003; 1 (8): 547–552.
53. Ройт А., Бростофф Дж., Мэйл Д. Иммунология. Москва: Мир; 2000. 592.
54. Watman N.P., Crespo L., Davis B. Differential effect on fresh and cultured T cells of PHA-induced changes in free cytoplasmic calcium: relation to IL-2 receptor expression, IL-2 production, and proliferation. *Cellular Immun.* 1988; 111 (1): 158–166.
55. Мантейфель В.М., Кару Т.И. Излучение He-Ne лазера действует на Т- и не действует на В-лимфоциты. Цитофлуориметрический анализ хроматина. Доклады Академии наук. 1999; 365 (2): 267–269.
56. Adachi Y., Kindzelskii A.L., Ohno N., Yadomae T., Petty H.R. Amplitude and frequency modulation of metabolic signals in leukocytes: synergistic role of IFN-gamma in IL-6- and IL-2-mediated cell activation. *J. Immunol.* 1999; 163 (8): 4367–4374.
57. Rosenspire A.J., Kindzelskii A.L., Petty H.R. Interferon-gamma and sinusoidal electric fields signal by modulating NAD(P)H oscillations in polarized neutrophils. *Biophys J.* 2000; 79 (6): 3001–3008. DOI: 10.1016/S0006-3495(00)76536-2.
58. Pozner J.M., Goldberg D.J. Histologic effect of a variable pulsed Er:YAG laser. *Dermatol Surg.* 2000; 26 (8): 733–736. DOI: 10.1046/j.1524-4725.2000.00035.x.
59. Saedi N., Petelin A., Zachary C. Fractionation: a new era in laser resurfacing. *Clin Plast Surg.* 2011; 38 (3): 449–461. DOI: 10.1016/j.cps.2011.02.008.
60. Wang J., Shah D., Chen X., Anderson R.R., Wu M.X. A micro-sterile inflammation array as an adjuvant for influenza vaccines. *Nat Commun.* 2014; 5: 4447. DOI: 10.1038/ncomms5447.

61. Li P., Wang J., Cao M., Deng Q., Jiang S., Wu M.X., Lu L. Topical Application of a Vitamin A Derivative and Its Combination With Non-ablative Fractional Laser Potentiates Cutaneous Influenza Vaccination. *Front Microbiol.* 2018; 9: 2570. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02570.
62. Larange A., Cheroutre H. Retinoic Acid and Retinoic Acid Receptors as Pleiotropic Modulators of the Immune System. *Annu Rev Immunol.* 2016; 34: 369–394. DOI: 10.1146/annurev-immunol-041015-055427.
63. Daoud A.A., Gianatasio C., Rudnick A., Michael M., Waibel J. Efficacy of Combined Intense Pulsed Light (IPL) With Fractional CO₂-Laser Ablation in the Treatment of Large Hypertrophic Scars: A Prospective, Randomized Control Trial. *Lasers Surg Med.* 2019; 51 (8): 678–685. DOI: 10.1002/lsm.23092.
64. Schipper P., van der Maaden K., Romeijn S., Oomens C., Kersten G., Jiskoot W., Bouwstra J. Repeated fractional intradermal dosing of an inactivated polio vaccine by a single hollow microneedle leads to superior immune responses. *J. Control Release.* 2016; 242: 141–147. DOI: 10.1016/j.jconrel.2016.07.055.
65. Farkas J.P., Richardson J.A., Burrus C.F., Hoopman J.E., Brown S.A., Kenkel J.M. In vivo histopathologic comparison of the acute injury following treatment with five fractional ablative laser devices. *Aesthet Surg J.* 2010; 30 (3): 457–464. DOI: 10.1177/1090820X10373060.
66. Haedersdal M., Sakamoto F.H., Farinelli W.A., Doukas A.G., Tam J., Anderson R.R. Fractional CO₂ laser-assisted drug delivery. *Lasers Surg Med.* 2010; 42 (2): 113–122. DOI: 10.1002/lsm.20860.
67. Bachhav Y.G., Sumner S., Heinrich A., Bragagna T., Böehler C., Kalia Y.N. Effect of controlled laser microporation on drug transport kinetics into and across the skin. *J. Control Release.* 2010; 146 (1): 31–36. DOI: 10.1016/j.jconrel.2010.05.025.
68. Weiss R., Hessenberger M., Kitzmüller S., Bach D., Weinberger E.E., Krautgartner W.D., Hauser-Kronberger C., Malissen B., Boehler C., Kalia Y.N., Thalhamer J., Scheiblhofer S. Transcutaneous vaccination via laser microporation. *J. Control Release.* 2012; 162 (2): 391–399. DOI: 10.1016/j.jconrel.2012.06.031.
69. Joshi D., Gala R.P., Uddin M.N., D'Souza M.J. Novel ablative laser mediated transdermal immunization for microparticulate measles vaccine. *Int J. Pharm.* 2021; 606. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120882.
70. Teunissen M.B., Zehrung D. Cutaneous vaccination – Protective immunization is just a skin-deep step away. *Vaccine.* 2015; 33 (37): 4659–4662. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.07.079.
71. Chen X., Shah D., Kositratna G., Manstein D., Anderson R.R., Wu M.X. Facilitation of transcutaneous drug delivery and vaccine immunization by a safe laser technology. *J. Control Release.* 2012; 159 (1): 43–51. DOI: 10.1016/j.jconrel.2012.01.002.
72. Hessenberger M., Weiss R., Weinberger E.E., Boehler C., Thalhamer J., Scheiblhofer S. Transcutaneous delivery of CpG-adjuvanted allergen via laser-generated micropores. *Vaccine.* 2013; 31 (34): 3427–3434. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.09.086.
73. Kumar M.N.K., Zhou C., Wu M.X. Laser-facilitated epicutaneous immunotherapy to IgE-mediated allergy. *J. Control Release.* 2016; 235: 82–90. DOI: 10.1016/j.jconrel.2016.05.057.
74. Machado Y., Duinkerken S., Hoepflinger V., Mayr M., Korotchenko E., Kurtaj A., Pablos I., Steiner M., Stoecklinger A., Lübbers J., Schmid M., Ritter U., Scheiblhofer S., Ablinger M., Wally V., Hochmann S., Raninger A.M., Strunk D., van Kooyk Y., Thalhamer J., Weiss R. Synergistic effects of dendritic cell targeting and laser-microporation on enhancing epicutaneous skin vaccination efficacy. *J. Control Release.* 2017; 266: 87–99. DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.09.020.
75. Scheiblhofer S., Strobl A., Hoepflinger V., Thalhamer T., Steiner M., Thalhamer J., Weiss R. Skin vaccination via fractional infrared laser ablation – Optimization of laser-parameters and adjuvantation. *Vaccine.* 2017; 35 (14): 1802–1809. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.11.105.
76. Joubert I.A., Kovacs D., Scheiblhofer S., Winter P., Korotchenko E., Strandt H., Weiss R. Mast cells and $\gamma\delta$ T cells are largely dispensable for adaptive immune responses after laser-mediated epicutaneous immunization. *Vaccine.* 2020; 38 (5): 1015–1024. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.11.051.

Поступила в редакцию 01.07.2022; принята в печать 08.09.2022.

Авторский коллектив

Зайнеева Роза Шамилевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии и патофизиологии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: r.zaineeva@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7784-2404>.

Гильмутдинова Айгуль Камиловна – стажер-исследователь лаборатории нелинейной и микроволновой фотоники Научно-исследовательского технологического института им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: gilmutdinovaaajgul@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9937-8000>.

Золотовский Игорь Олегович – кандидат физико-математических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории нелинейной и микроволновой фотоники Научно-исследовательского технологического института им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: rafzol.14@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1793-5211>.

Хохлова Анна Вячеславовна – младший научный сотрудник лаборатории нелинейной и микроволновой фотоники Научно-исследовательского технологического института им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: avhohlova@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3976-8805>.

Рибенек Валерия Александровна – стажер-исследователь лаборатории нелинейной и микроволновой фотоники Научно-исследовательского технологического института им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: ribl98@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9233-5339>.

Генинг Татьяна Петровна – доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии и патофизиологии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: naum-53@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5117-1382>.

Образец цитирования

Зайнеева Р.Ш., Гильмутдинова А.К., Золотовский И.О., Хохлова А.В., Рибенек В.А., Генинг Т.П. Лазерные адъюванты: особенности и основные характеристики. Ульяновский медико-биологический журнал. 2022; 4: 93–108. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-4-93-108.

LASER ADJUVANTS: KEY FEATURES AND SPECIFICITY

**R.Sh. Zayneeva, A.K. Gil'mutdinova, I.O. Zolotovskiy,
A.V. Khokhlova, V.A. Ribenek, T.P. Gening**

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Increasing the vaccine effectiveness and the search for new adjuvants that directly influence immunocompetent cells and stimulate the development of a pronounced adaptive immune response remain significant problems for modern medicine. Currently, aluminum salts and other chemicals with certain side effects are used as adjuvants. Therefore, it is relevant to search for other methods to increase vaccine effectiveness while reducing its toxic effect on the patients. One of such methods is laser irradiation of the injection sites, which, among other things, makes it possible to reduce vaccine amount.

The purpose of this review is to analyze publications on the use of laser to stimulate the immune response. Four different classes of lasers are known to systemically enhance the immune response to intradermal vaccination: pulsed lasers, continuous mode lasers, non-ablative fractional lasers, and ablative fractional lasers. Each laser vaccine adjuvant is characterized by radiation parameters, modes of action, and immunological adjuvant effects that differ significantly. The authors consider main classes of lasers used as immunological adjuvants. The specificity of each laser will help to choose the most effective option to achieve the clinical goal when using a particular vaccine.

Key words: laser adjuvant, pulsed lasers, continuous lasers, non-ablative fractional lasers, ablative fractional lasers, intradermal vaccination.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. Schijns V.E., Lavelle E.C. Trends in vaccine adjuvants. *Expert Rev Vaccines*. 2011; 10 (4): 539–550. DOI: 10.1586/erv.11.21.
2. Moskvina S.V., Achilov A.A. *Lazernaya terapiya apparatami «Matriks»* [Laser therapy with Matrix devices]. Moscow; Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2009. 152 (in Russian).
3. Tsen S.W., Wu T.C., Kiang J.G., Tsen K.T. Prospects for a novel ultrashort pulsed laser technology for pathogen inactivation. *J. Biomed Sci.* 2012; 19 (1): 62. DOI: 10.1186/1423-0127-19-62.
4. Abdрахманова А.И., Амиров Н.В. Sovremennye predstavleniya o mekhanizmax lazernogo vozdeystviya [Modern concepts on the mechanisms of low level laser therapy]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2015; 8 (5): 7–12 (in Russian).
5. Kashiwagi S. Laser adjuvant for vaccination. *FASEB J.* 2020; 34 (3): 3485–3500. DOI: 10.1096/fj.201902164R.
6. Maki Y., Kashiwagi S., Kimizuka Y. Laser vaccine adjuvants: Light-augmented immune responses. *Vaccine*. 2021; 39 (46): 6805–6812. DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.09.042.
7. Martins K.A.O., Cooper C.L., Stronsky S.M., Norris S.L.W., Kwilas S.A., Steffens J.T., Benko J.G., van Tongeren S.A., Bavari S. Adjuvant-enhanced CD4 T Cell Responses are Critical to Durable Vaccine Immunity. *EBioMedicine*. 2015; 3: 67–78. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.11.041.
8. Sticchi L., Alberti M., Alicino C., Crovari P. The intradermal vaccination: past experiences and current perspectives. *Prev Med Hyg.* 2010; 51 (1): 7–14.
9. Scheiblhofer S., Drothler S., Braun W., Braun R., Boesch M., Weiss R. Laser facilitated epicutaneous peptide immunization using dry patch technology. *Vaccine*. 2021; 39 (37): 5259–5264. DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.07.083.
10. Li Z., Cao Y., Li Y., Zhao Y., Chen X. Vaccine delivery alerts innate immune systems for more immunogenic vaccination. *JCI Insight*. 2021; 6 (7). DOI: 10.1172/jci.insight.144627.
11. Kashiwagi S., Brauns T., Poznansky M.C. Classification of Laser Vaccine Adjuvants. *J. Vaccines Vaccin.* 2016; 7 (1): 307. DOI: 10.4172/2157-7560.1000307.
12. Nivorozhkin A. Laser Vaccine Adjuvants: Corona Virus, Influenza and Beyond. *Pharma Focus Asia*. 2020. Available at: <https://www.pharmafocusasia.com/articles/laser-vaccine-adjuvants> (accessed: May 24, 2022).
13. Goff P.H., Hayashi T., He W., Yao S., Cottam H.B., Tan G.S., Crain B., Krammer F., Messer K., Pu M., Carson D.A., Palese P., Corr M. Synthetic Toll-Like Receptor 4 (TLR4) and TLR7 Ligands Work Additively via MyD88 To Induce Protective Antiviral Immunity in Mice. *J. Virol.* 2017; 91 (19). DOI: 10.1128/JVI.01050-17.
14. Garvie-Cook H., Stone J.M., Yu F., Guy R.H., Gordeev S.N. Femtosecond pulsed laser ablation to enhance drug delivery across the skin. *J. Biophotonics*. 2016; 9 (1-2): 144–154. DOI: 10.1002/jbio.201500120.
15. Kroemer G., Galluzzi L., Kepp O., Zitvogel L. Immunogenic cell death in cancer therapy. *Annu Rev Immunol.* 2013; 31: 51–72. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032712-100008.
16. Huang C.M. Topical vaccination: the skin as a unique portal to adaptive immune responses. *Semin Immunopathol.* 2007; 29 (1): 71–80. DOI: 10.1007/s00281-007-0059-2.
17. Onikienko S.B., Zemlyanoy A.V., Tarasov V.A. *Patent № 2345788*; 2009 (in Russian).
18. Onikienko S.B., Zemlyanoy A.V., Margulis B.A., Guzhova I.V., Pimenova A.A. *Laser-based vaccine adjuvants*: Patent № 10052376 US.
19. Onikienko S.B., Zemlyanoy A.B., Margulis B.A. Diagnostics and correction of the metabolic and immune disorders. Interactions of bacterial endotoxins and lipophilic xenobiotics with receptors associated with innate immunity. *Donosologiya (St. Petersburg)*. 2007; 1: 32–54.
20. Kashiwagi S., Yuan J., Forbes B., Hibert M., Lee E.L.Q., Whicher L., Goudie C., Yang Y., Chen T., Edelblute B., Collette B., Edington L., Trussler J., Nezivar J., Leblanc P., Bronson R., Tsukada K., Suematsu M., Dover J., Poznansky M. Near-infrared laser adjuvant for influenza vaccine. *PLoS One*. 2013; 8 (12). DOI: 10.1371/journal.pone.0082899.
21. Chen X., Kim P., Farinelli B., Doukas A., Yun S.H., Gelfand J.A., Anderson R.R., Wu M.X. A novel laser vaccine adjuvant increases the motility of antigen presenting cells. *PLoS One*. 2010; 5 (10): 13776. DOI: 10.1371/journal.pone.0013776.
22. Chen X., Pravetoni M., Bhayana B., Pentel P.R., Wu M.X. High immunogenicity of nicotine vaccines obtained by intradermal delivery with safe adjuvants. *Vaccine*. 2012; 31 (1): 159–164. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.10.069.

23. Kashiwagi S., Brauns T., Gelfand J., Poznansky M.C. Laser vaccine adjuvants. History, progress, and potential. *Hum Vaccin Immunother.* 2014; 10 (7): 1892–1907. DOI: 10.4161/hv.28840.
24. Semakova A.P., Amirov N.B. Ad'yuvantnye tekhnologii v sozdanii sovremennykh vaktzin [Adjuvant technologies in the construction of advanced vaccines]. *Problemy osobo opasnykh infektsiy.* 2016; 2 (2): 28–35. DOI: 10.21055/0370-1069-2016-2-28-35 (in Russian).
25. Riedmann E.M. Influenza vaccine effectiveness boosted by near-infrared laser light. *Hum Vaccin Immunother.* 2014; 10 (2): 253.
26. Nirschl C.J., Anandasabapathy N. Duality at the gate: Skin dendritic cells as mediators of vaccine immunity and tolerance. *Hum Vaccin Immunother.* 2016; 12 (1): 104–116. DOI: 10.1080/21645515.2015.1066050.
27. Hayashi T., Momota M., Kuroda E., Kusakabe T., Kobari S., Makisaka K., Ohno Y., Suzuki Y., Nakagawa F., Lee M.S.J., Coban C., Onodera R., Higashi T., Motoyama K., Ishii K.J., Arima H. DAMP-Inducing Adjuvant and PAMP Adjuvants Parallely Enhance Protective Type-2 and Type-1 Immune Responses to Influenza Split Vaccination. *Front Immunol.* 2018; 9: 2619. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02619.
28. Combadiere B., Liard C. Transcutaneous and intradermal vaccination. *Hum Vaccin.* 2011; 7 (8): 811–827. DOI: 10.4161/hv.7.8.16274.
29. Fehres C.M., Garcia-Vallejo J.J., Unger W.W., van Kooyk Y. Skin-resident antigen-presenting cells: instruction manual for vaccine development. *Front Immunol.* 2013; 4: 157. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00157.
30. Zehrung D., Jarrahan C., Wales A. Intradermal delivery for vaccine dose sparing: overview of current issues. *Vaccine.* 2013; 31 (34): 3392–3395. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.11.021.
31. Nicolas J.F., Guy B. Intradermal, epidermal and transcutaneous vaccination: from immunology to clinical practice. *Expert Rev Vaccines.* 2008; 7 (8): 1201–1214. DOI: 10.1586/14760584.7.8.1201.
32. Chen W.R., Adams R.L., Carubelli R., Nordquist R.E. Laser-photosensitizer assisted immunotherapy: a novel modality for cancer treatment. *Cancer Lett.* 1997; 115 (1): 25–30. DOI: 10.1016/s0304-3835(97)04707-1.
33. Zhou C., Chen X., Zhang Q., Wang J., Wu M.X. Laser mimicking mosquito bites for skin delivery of malaria sporozoite vaccines. *J. Control Release.* 2015; 204: 30–37. DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.02.031.
34. Zhou F., Yang J., Zhang Y., Liu M., Lang M.L., Li M., Chen W.R. Local Phototherapy Synergizes with Immunoadjuvant for Treatment of Pancreatic Cancer through Induced Immunogenic Tumor Vaccine. *Clin Cancer Res.* 2018; 24 (21): 5335–5346. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1126.
35. Zhou F., Li X., Sheng S., Acquaviva J.T., Roman F.W., Eric W.H., Chen W.R. Anti-tumor responses induced by laser irradiation and immunological stimulation using a mouse mammary tumor model. *Journal of Innovative Optical Health Sciences.* 2013; 6. DOI: 10.1142/S1793545813500399.
36. Luo M., Shi L., Zhang F., Zhou F., Zhang L., Wang B., Wang P., Zhang Y., Zhang H., Yang D., Zhang G., Chen W.R., Wang X. Laser immunotherapy for cutaneous squamous cell carcinoma with optimal thermal effects to enhance tumour immunogenicity. *Int J. Hyperthermia.* 2018; 34 (8): 1337–1350. DOI: 10.1080/02656736.2018.1446221.
37. Naylor M.F., Zhou F., Geister B.V., Nordquist R.E., Li X., Chen W.R. Treatment of advanced melanoma with laser immunotherapy and ipilimumab. *J. Biophotonics.* 2017; 10 (5): 618–622. DOI: 10.1002/jbio.201600271.
38. Shi L., Luo M., Zhang F., Zhang L., Wang B., Liu P., Zhang Y., Zhang H., Yang D., Zhang G., Zhou F., Stepp H., Sroka R., Chen W.R., Wang X. Photothermal therapy enhanced the effectiveness of imiquimod against refractory cutaneous warts through boosting immune responses. *J. Biophotonics.* 2019; 12 (2). DOI: 10.1002/jbio.201800149.
39. Mitsunaga M., Ogawa M., Kosaka N., Rosenblum L.T., Choyke P.L., Kobayashi H. Cancer cell-selective in vivo near infrared photoimmunotherapy targeting specific membrane molecules. *Nat Med.* 2011; 17 (12): 1685–1691. DOI: 10.1038/nm.2554.
40. Kimizuka Y., Callahan J.J., Huang Z., Morse K., Katagiri W., Shigeta A., Bronson R., Takeuchi S., Shimaoka Y., Chan M.P.K., Zeng Y., Li B., Chen H., Tan R.Y.Y., Dwyer C., Mulley T., Leblanc P., Goudie C., Gelfand J., Tsukada K., Brauns T., Poznansky M.C., Bean D., Kashiwagi S. Semiconductor diode laser device adjuvanting intradermal vaccine. *Vaccine.* 2017; 35 (18): 2404–2412. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.03.036.

41. Yokomizo S., Katagiri W., Maki Y., Sano T., Inoue K., Fukushi M., Atochin D.N., Kushibiki T., Kawana A., Kimizuka Y., Kashiwagi S. Brief exposure of skin to near-infrared laser augments early vaccine responses. *Nanophotonics*. 2021; 10 (12): 3187–3197. DOI: 10.1515/nanoph-2021-0133.
42. Morse K., Kimizuka Y., Chan M.P.K., Shibata M., Shimaoka Y., Takeuchi S., Forbes B., Nirschl C., Li B., Zeng Y., Bronson R.T., Katagiri W., Shigeta A., Sîrbulescu R.F., Chen H., Tan R.Y.Y., Tsukada K., Brauns T., Gelfand J., Sluder A., Locascio J.J., Poznansky M.C., Anandasabapathy N., Kashiwagi S. Near-Infrared 1064 nm Laser Modulates Migratory Dendritic Cells To Augment the Immune Response to Intradermal Influenza Vaccine. *J. Immunol.* 2017; 199 (4): 1319–1332. DOI: 10.4049/jimmunol.1601873.
43. Kimizuka Y., Katagiri W., Locascio J.J., Shigeta A., Sasaki Y., Shibata M., Morse K., Sîrbulescu R.F., Miyatake M., Reeves P., Suematsu M., Gelfand J., Brauns T., Poznansky M.C., Tsukada K., Kashiwagi S. Brief Exposure of Skin to Near-Infrared Laser Modulates Mast Cell Function and Augments the Immune Response. *J. Immunol.* 2018; 201 (12): 3587–3603. DOI: 10.4049/jimmunol.1701687.
44. Gelfand J.A., Nazarian R.M., Kashiwagi S., Brauns T., Martin B., Kimizuka Y., Korek S., Botvinick E., Elkins K., Thomas L., Locascio J., Parry B., Kelly K.M., Poznansky M.C. A pilot clinical trial of a near-infrared laser vaccine adjuvant: safety, tolerability, and cutaneous immune cell trafficking. *FASEB J.* 2019; 33 (2): 3074–3081. DOI: 10.1096/fj.201801095R.
45. Sokolovski S.G., Zolotovskaya S.A., Goltsov A., Pourreyaon C., South A.P., Rafailov E.U. Infrared laser pulse triggers increased singlet oxygen production in tumour cells. *Sci Rep.* 2013; 3: 3484. DOI: 10.1038/srep03484.
46. Katagiri W., Lee G., Tanushi A., Tsukada K., Choi H.S., Kashiwagi S. High-throughput single-cell live imaging of photobiomodulation with multispectral near-infrared lasers in cultured T cells. *J. Biomed Opt.* 2020; 25 (3): 1–18. DOI: 10.1117/1.JBO.25.3.036003v.
47. Lopes P.P., Todorov G., Pham T.T., Nesburn A.B., Bahraoui E., BenMohamed L. Laser Adjuvant-Assisted Peptide Vaccine Promotes Skin Mobilization of Dendritic Cells and Enhances Protective CD8+ TEM and TRM Cell Responses against Herpesvirus Infection and Disease. *J. Virol.* 2018; 92 (8). DOI: 10.1128/JVI.02156-17.
48. Wang J., Shah D., Chen X., Anderson R.R., Wu M.X. A micro-sterile inflammation array as an adjuvant for influenza vaccines. *Nat Commun.* 2014; 5: 4447. DOI: 10.1038/ncomms5447.
49. Scheibelhofer S., Strobl A., Hoepflinger V., Thalhamer T., Steiner M., Thalhamer J., Weiss R. Skin vaccination via fractional infrared laser ablation – Optimization of laser-parameters and adjuvantation. *Vaccine.* 2017; 35 (14): 1802–1809. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.11.105.
50. Wang J., Li B., Wu M.X. Effective and lesion-free cutaneous influenza vaccination. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015; 112 (16): 5005–5010. DOI: 10.1073/pnas.1500408112.
51. Kim K.S., Kim H., Park Y., Kong W.H., Lee S.W., Kwok S.J., Hahn S.K., Yun S.H. Noninvasive Transdermal Vaccination Using Hyaluronan Nanocarriers and Laser Adjuvant. *Adv Funct Mater.* 2016; 26 (15): 2512–2522. DOI: 10.1002/adfm.201504879.
52. Alexandratou E., Yova D., Handris P. Human fibroblast alterations induced by low power laser irradiation at the single cell level using confocal microscopy. *Photochemical Photobiological Science.* 2003; 1 (8): 547–552.
53. Roit A., Brostoff J., Mail D. *Immunologiya* [Immunology]. Moscow: Mir; 2000. 592 (in Russian).
54. Watman N.P., Crespo L., Davis B. Differential effect on fresh and cultured T cells of PHA-induced changes in free cytoplasmic calcium: relation to IL-2 receptor expression, IL-2 production, and proliferation. *Cellular Immun.* 1988; 111 (1): 158–166.
55. Manteyfel' V.M., Karu T.Y. Izluchenie He-Ne lazera deystvuet na T- i ne deystvuet na V-limfotsity. Tsitofluorimetricheskii analiz khromatina [Efficacy of He-Ne laser radiation on T- and B-lymphocytes. Cytofluorimetric analysis of chromatin]. *Doklady Akademii nauk.* 1999; 365 (2): 267–269 (in Russian).
56. Adachi Y., Kindzelskii A.L., Ohno N., Yadomae T., Petty H.R. Amplitude and frequency modulation of metabolic signals in leukocytes: synergistic role of IFN-gamma in IL-6- and IL-2-mediated cell activation. *J. Immunol.* 1999; 163 (8): 4367–4374.
57. Rosenspire A.J., Kindzelskii A.L., Petty H.R. Interferon-gamma and sinusoidal electric fields signal by modulating NAD(P)H oscillations in polarized neutrophils. *Biophys J.* 2000; 79 (6): 3001–3008. DOI: 10.1016/S0006-3495(00)76536-2.
58. Pozner J.M., Goldberg D.J. Histologic effect of a variable pulsed Er:YAG laser. *Dermatol Surg.* 2000; 26 (8): 733–736. DOI: 10.1046/j.1524-4725.2000.00035.x.

59. Saedi N., Petelin A., Zachary C. Fractionation: a new era in laser resurfacing. *Clin Plast Surg.* 2011; 38 (3): 449–461. DOI: 10.1016/j.cps.2011.02.008.
60. Wang J., Shah D., Chen X., Anderson R.R., Wu M.X. A micro-sterile inflammation array as an adjuvant for influenza vaccines. *Nat Commun.* 2014; 5: 4447. DOI: 10.1038/ncomms5447.
61. Li P., Wang J., Cao M., Deng Q., Jiang S., Wu M.X., Lu L. Topical Application of a Vitamin A Derivative and Its Combination With Non-ablative Fractional Laser Potentiates Cutaneous Influenza Vaccination. *Front Microbiol.* 2018; 9: 2570. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02570.
62. Larange A., Cheroutre H. Retinoic Acid and Retinoic Acid Receptors as Pleiotropic Modulators of the Immune System. *Annu Rev Immunol.* 2016; 34: 369–394. DOI: 10.1146/annurev-immunol-041015-055427.
63. Daoud A.A., Gianatasio C., Rudnick A., Michael M., Waibel J. Efficacy of Combined Intense Pulsed Light (IPL) With Fractional CO₂-Laser Ablation in the Treatment of Large Hypertrophic Scars: A Prospective, Randomized Control Trial. *Lasers Surg Med.* 2019; 51 (8): 678–685. DOI: 10.1002/lsm.23092.
64. Schipper P., van der Maaden K., Romeijn S., Oomens C., Kersten G., Jiskoot W., Bouwstra J. Repeated fractional intradermal dosing of an inactivated polio vaccine by a single hollow microneedle leads to superior immune responses. *J. Control Release.* 2016; 242: 141–147. DOI: 10.1016/j.jconrel.2016.07.055.
65. Farkas J.P., Richardson J.A., Burrus C.F., Hoopman J.E., Brown S.A., Kenkel J.M. In vivo histopathologic comparison of the acute injury following treatment with five fractional ablative laser devices. *Aesthet Surg J.* 2010; 30 (3): 457–464. DOI: 10.1177/1090820X10373060.
66. Haedersdal M., Sakamoto F.H., Farinelli W.A., Doukas A.G., Tam J., Anderson R.R. Fractional CO₂ laser-assisted drug delivery. *Lasers Surg Med.* 2010; 42 (2): 113–122. DOI: 10.1002/lsm.20860.
67. Bachhav Y.G., Summer S., Heinrich A., Bragagna T., Böhler C., Kalia Y.N. Effect of controlled laser microporation on drug transport kinetics into and across the skin. *J Control Release.* 2010; 146 (1): 31–36. DOI: 10.1016/j.jconrel.2010.05.025.
68. Weiss R., Hessenberger M., Kitzmüller S., Bach D., Weinberger E.E., Krautgartner W.D., Hauser-Kronberger C., Malissen B., Boehler C., Kalia Y.N., Thalhamer J., Scheiblhofer S. Transcutaneous vaccination via laser microporation. *J Control Release.* 2012; 162 (2): 391–399. DOI: 10.1016/j.jconrel.2012.06.031.
69. Joshi D., Gala R.P., Uddin M.N., D'Souza M.J. Novel ablative laser mediated transdermal immunization for microparticulate measles vaccine. *Int J. Pharm.* 2021; 606. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120882.
70. Teunissen M.B., Zehrung D. Cutaneous vaccination – Protective immunization is just a skin-deep step away. *Vaccine.* 2015; 33 (37): 4659–4662. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.07.079.
71. Chen X., Shah D., Kositratna G., Manstein D., Anderson R.R., Wu M.X. Facilitation of transcutaneous drug delivery and vaccine immunization by a safe laser technology. *J. Control Release.* 2012; 159 (1): 43–51. DOI: 10.1016/j.jconrel.2012.01.002.
72. Hessenberger M., Weiss R., Weinberger E.E., Boehler C., Thalhamer J., Scheiblhofer S. Transcutaneous delivery of CpG-adjuvanted allergen via laser-generated micropores. *Vaccine.* 2013; 31 (34): 3427–3434. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.09.086.
73. Kumar M.N.K., Zhou C., Wu MX. Laser-facilitated epicutaneous immunotherapy to IgE-mediated allergy. *J. Control Release.* 2016; 235: 82–90. DOI: 10.1016/j.jconrel.2016.05.057.
74. Machado Y., Duinkerken S., Hoepflinger V., Mayr M., Korotchenko E., Kurtaj A., Pablos I., Steiner M., Stoecklinger A., Lübbers J., Schmid M., Ritter U., Scheiblhofer S., Ablinger M., Wally V., Hochmann S., Raninger A.M., Strunk D., van Kooyk Y., Thalhamer J., Weiss R. Synergistic effects of dendritic cell targeting and laser-microporation on enhancing epicutaneous skin vaccination efficacy. *J. Control Release.* 2017; 266: 87–99. DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.09.020.
75. Scheiblhofer S., Strobl A., Hoepflinger V., Thalhamer T., Steiner M., Thalhamer J., Weiss R. Skin vaccination via fractional infrared laser ablation – Optimization of laser-parameters and adjuvantation. *Vaccine.* 2017; 35 (14): 1802–1809. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.11.105.
76. Joubert I.A., Kovacs D., Scheiblhofer S., Winter P., Korotchenko E., Strandt H., Weiss R. Mast cells and $\gamma\delta$ T cells are largely dispensable for adaptive immune responses after laser-mediated epicutaneous immunization. *Vaccine.* 2020; 38 (5): 1015–1024. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.11.051.

Received 01 July 2022; accepted 08 September 2022.

Information about the authors

Zayneeva Roza Shamilevna, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Physiology and Pathophysiology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: r.zayneeva@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7784-2404>.

Gil'mutdinova Aygul' Kamilovna, Trainee Researcher, Laboratory of Nonlinear and Microwave Photonics, S.P. Kapitsa Research and Technology Institute, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: gilmutdinovaajgul@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9937-8000>.

Zolotovskiy Igor' Olegovich, Candidate of Sciences (Physics and Mathematics), Leading Researcher, Laboratory of Nonlinear and Microwave Photonics, S.P. Kapitsa Research and Technology Institute, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: rafzol.14@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1793-5211>.

Khokhlova Anna Vyacheslavovna, Junior Researcher, Laboratory of Nonlinear and Microwave Photonics, S.P. Kapitsa Research and Technology Institute, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: avhohlova@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3976-8805>.

Ribenek Valeriya Aleksandrovna, Research Assistant, Laboratory of Nonlinear and Microwave Photonics, S.P. Kapitsa Research and Technology Institute, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: ribl98@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9233-5339>.

Gening Tat'yana Petrovna, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Head of the Chair of Physiology and Pathophysiology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: naum-53@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5117-1382>.

For citation

Zayneeva R.Sh., Gil'mutdinova A.K., Zolotovskiy I.O., Khokhlova A.V., Ribenek V.A., Gening T.P. Lazernye ad'yuvanty: osobennosti i osnovnye kharakteristiki [Laser adjuvants: Key features and specificity]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2022; 4: 93–108. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-4-93-108 (in Russian).