

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-207

АКТИВНОСТЬ АНТИТЕЛ, ИНДУЦИРОВАННЫХ РЕКОМБИНАНТНОЙ ИНТРАНАЗАЛЬНОЙ ВАКЦИНОЙ НА ОСНОВЕ ВИРУСА СЕНДАЙ, ПРОТИВ РАЗНЫХ ВАРИАНТОВ SARS-COV-2***ACTIVITY OF ANTIBODIES INDUCED BY A RECOMBINANT INTRANASAL VACCINE BASED ON SENDAI VIRUS AGAINST DIFFERENT VARIANTS OF SARS-COV-2**

Г. А. Кудров, С. С. Зайнутдинов, И. С. Шульгина, А. В. Зайковская, А. А. Сергеев, Г. В. Кочнева

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

G. A. Kudrov, S. S. Zainutdinov, I. S. Shulgina, A. V. Zaykovskaya, A. A. Sergeev, G. V. Kochneva

State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector", Koltsovo

✉ g16kud@gmail.com

Аннотация

На основе вируса Сендай штамма Москва разработана вакцинная конструкция Sen-S-JN.1(M), которая экспрессирует полноразмерный белок spike (S) циркулирующего варианта JN.1 SARS-CoV-2. На модели мышей линии BALB/c показано, что однократная интраназальная вакцинация Sen-S-JN.1(M) индуцирует формирование высоких титров вируснейтрализующих антител как к гомологичному варианту JN.1, так и к ряду других циркулирующих вариантов SARS-CoV-2.

Abstract

A vaccine construct Sen-S-JN.1(M), which expresses the full-length spike (S) protein of SARS-CoV-2 variant JN.1, was developed based on Sendai virus strain Moscow. Using the BALB/c mice model, it was shown that a single intranasal vaccination with Sen-S-JN.1(M) induces high titers of virus-neutralizing antibodies not only against the homologous JN.1 variant but also against several other circulating variants of SARS-CoV-2.

В заявлении ВОЗ от 15 мая 2025 г. указано, что моновалентные вакцины на основе варианта JN.1 SARS-CoV-2 являются актуальными для профилактики COVID-19 [1]. JN.1, относящийся к линии Омикрона, выделен в конце 2023 г. и быстро стал доминирующим штаммом во многих странах, включая Россию. Его отличает высокая контагиозность, обусловленная мутацией L455S в S-белке, усиливающей связывание с ACE2-рецептором [2]. Несмотря на отсутствие повышенной тяжести заболевания, широкое распространение JN.1 создает дополнительную нагрузку на систему здравоохранения.

Поскольку заражение SARS-CoV-2 происходит преимущественно через дыхательные пути, интраназальная иммунизация является важной стратегией для формирования мукозального иммунитета. Перспективным подходом являются живые векторные вакцины на основе непатогенных респираторных вирусов, способные индуцировать комплексный иммунный ответ при однократном введении.

Вирус Сендай (SeV) обладает рядом преимуществ как вакцинный вектор: он безопасен для человека, стабилен генетически и эффективно стимулирует иммунитет [3]. Кроме того, SeV является мощным индуктором интерферона, обеспечивая неспецифическую противовирусную защиту.

Цель работы — создать и охарактеризовать рекомбинантную интраназальную вакцину на основе штамма Москва вируса Сендай, экспрессирующую S-белок варианта JN.1 SARS-CoV-2, а также оценить ее иммуногенность и перекрестную нейтрализующую активность в отношении других вариантов коронавируса.

Рекомбинантный вариант Sen-S-JN.1(M) был сконструирован с использованием ранее созданного набора из четырех плазмидных ДНК, три из которых экспрессируют гены N, P и L вируса Сендай (штамм Москва), а четвертая — геномная плазида pSen2-MCS(M), содержащая сайт для вставки трансгена между генами P и M. После трансфекции в клетках 293-T7 вирус «оживляли» в аллантоисной жидкости куриных эмбрионов и очищали.

Методом иммуноблоттинга было показано, что S-белок SARS-CoV-2 эффективно экспрессируется в клетках, инфицированных Sen-S-JN.1(M), а также включается в рекомбинантные вирионы в виде полноразмерной (~ 250 кДа) и расщепленной (S1/S2) форм. Обнаружено наличие трехмерной конформации белка, что указывает на корректное формирование антигенной структуры.

* Исследование выполнено в рамках государственного задания Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора (№ 37/21).

© Г. А. Кудров, С. С. Зайнутдинов, И. С. Шульгина, А. В. Зайковская, А. А. Сергеев, Г. В. Кочнева, 2025

Однократное интраназальное введение Sen-S-JN.1(M) мышам линии BALB/c ($n = 10$) индуцировало гуморальный иммунный ответ через 28 дней после вакцинации. Уровень общих IgG к SARS-CoV-2 в ИФА составил 10026 (средний геометрический титр, СГТ), нейтрализующие антитела (HT_{50}) достигли СГТ 279 против варианта JN.1.

Анализ перекрестной нейтрализующей активности выявил значительное снижение титров против вариантов Delta, BA.1, XBB.1.5 и EG.5.1 ($HT_{50} < 10$, $p < 0,0001$). Умеренное снижение активности наблюдалось в отношении Wuhan и BA.5.2, кратность снижения нейтрализующих титров относительно JN.1 составила 10,6 и 8,6 соответственно. Наиболее высокий уровень перекрестной нейтрализации (кратность снижения 2,3) зарегистрирован против варианта XBB.1.16.

Эти данные подчеркивают важность учета антигенной дистанции между вакцинным и циркулирующим штаммами при разработке новых вакцин. Тем не менее вакцина Sen-S-JN.1(M) показала высокую иммуногенность и потенциальную защитную эффективность против ряда современных вариантов SARS-CoV-2 (BA.5.2, XBB.1.16).

Таким образом, сконструированный нами рекомбинантный вариант вируса Сендай штамма Москва Sen-S JN.1(M) эффективно экспрессирует трансген S белка варианта JN.1 SARS-CoV-2 и экспонирует его на поверхности вирионов, что обеспечивает индукцию гуморального иммунного ответа при однократной интраназальной вакцинации. Полученные результаты подтверждают высокую иммуногенность разработанной интраназальной вакцины и ее потенциал для обеспечения перекрестной защиты от циркулирующих и эволюционно близких вариантов SARS-CoV-2.

Литература

1. Statement on the antigen composition of COVID-19 vaccines // World Health Organization. 2025. URL: <https://www.who.int/news/item/15-05-2025-statement-on-the-antigen-composition-of-covid-19-vaccines> (accessed: 15.05.2025).
2. Lu Y., Ao D., He X., Wei X. The rising SARS-CoV-2 JN.1 variant: Evolution, infectivity, immune escape, and response strategies // MedComm. 2024. Vol. 5. Art. e675. URL: <https://doi.org/10.1002/mco2.675> (accessed: 15.05.2025).
3. Kochneva G. V., Kudrov G. A., Zainutdinov S. S. et al. Immunogenicity and protective efficacy of a single intranasal dose vectored vaccine based on Sendai virus (Moscow strain) against SARS-CoV-2 variant of concern // Vaccines. 2024. Vol. 12, No. 7. Art. 783. URL: <https://doi.org/10.3390/vaccines12070783> (accessed: 15.05.2025).