

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-214

## ОДНОКРАТНАЯ ИММУНИЗАЦИЯ ВЕКТОРНОЙ ВАКЦИНОЙ ИНДУЦИРУЕТ ДЛИТЕЛЬНУЮ АНТИРАБИЧЕСКУЮ ЗАЩИТУ У МАКАКОВ-РЕЗУСОВ

### DYNAMICS OF THE ANTI-RABIES IMMUNE RESPONSE FOLLOWING A SINGLE IMMUNIZATION WITH A RECOMBINANT ADENOVIRUS CARRYING THE RABIES VIRUS GLYCOPROTEIN GENE IN RHESUS MACAQUES

А. Э. Никонова<sup>1</sup>, М. А. Лосич<sup>1</sup>, О. Н. Зайкова<sup>1</sup>, В. И. Авидзба<sup>2</sup>, Ф. А. Горухчиева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальный исследовательский центр эпидемиологии  
и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи, Москва

<sup>2</sup>НИИ экспериментальной патологии и терапии Академии наук Абхазии, Сухум

A. E. Nikonova<sup>1</sup>, M. A. Losich<sup>1</sup>, O. N. Zaykova<sup>1</sup>, V. I. Avidzba<sup>2</sup>, F. A. Gorukhchieva<sup>2</sup>

*<sup>1</sup>N.F. Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow*

*<sup>2</sup>Institute of Experimental Pathology and Therapy of the Academy of Sciences of Abkhazia, Sukhum*

✉ alionanikon@yandex.ru

#### Аннотация

Бешенство — одна из немногих инфекционных болезней, которая с практически 100%-й вероятностью заканчивается смертью больного. В Российской Федерации вирус регистрируется повсеместно. В настоящее время разрабатываются новые подходы к созданию антирабических вакцин. Рекомбинантные аденоовирусные вакцины могут стать альтернативой инактивированным антирабическим препаратам, обеспечивая сопоставимую длительность гуморального иммунитета при меньшем количестве доз.

#### Abstract

Rabies is one of the few infectious diseases that is almost 100 % fatal. In the Russian Federation, the virus is found everywhere. New approaches to developing anti-rabies vaccines are currently being explored. Recombinant adenovirus vaccines could become an alternative to inactivated anti-rabies drugs, providing comparable duration of humoral immunity with fewer doses.

Бешенство (*Rabies*) — это острое инфекционное заболевание вирусной этиологии, общее для человека и животных, характеризующееся абсолютной летальностью при развитии клинической симптоматики. Единственным возможным методом предотвращения заболевания после проникновения вируса является своевременная антирабическая иммунопрофилактика.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно от бешенства погибает около 59 000 человек, преимущественно в регионах с ограниченным доступом к медицинской помощи [1]. В Российской Федерации вирус регистрируется практически во всех регионах, но чаще всего в Центральном, Приволжском и Южном федеральных округах. По данным Роспотребнадзора, ежегодно за антирабической помощью обращается около 400 тыс. человек, из них около 250 тыс. человек нуждаются в проведении специфического лечения [2].

Современные вакцины для людей, хотя и высокоэффективны, требуют многократного введения для выработки защитного иммунитета. В настоящее время разрабатываются вакцины на основе новых технологических платформ, в том числе векторных. Одним из наиболее широко используемых вирусных векторов, применяемых для создания рекомбинантных вакцин, является рекомбинантный аденоовирус человека пятого серотипа (рAd5), который обеспечивает высокий уровень экспрессии целевого гена в клетках-мишениях, индуцирует высокие уровни как гуморального, так и клеточного иммунного ответа и показал свою безопасность во множестве клинических испытаний [3].

Ранее нами был сконструирован аденоовирусный вектор экспрессирующий ген гликопротеина G вируса бешенства штамма RV97, показана иммуногенность и протективность на мышах [4].

Одной из наиболее релевантных моделей для доклинических исследований вакцин являются приматы, в частности макаки-резусы (*Macaca mulatta*), благодаря их близости к человеку в иммунологическом и физиологическом аспектах.

Цель исследования — изучить длительность иммунного ответа после однократного внутримышечного введения рекомбинантного аденоовируса человека 5-го серотипа, экспрессирующего гликопротеин вируса бешенства штамма RV97, на модели нечеловекообразных приматов.

### Материалы и методы

В работе были использованы самцы обезьян вида Макак яванский в возрасте 10–15 лет, массой тела от 4,3 до 14,7 кг. Для оценки иммуногенности полученные сыворотки крови обезьян анализировали с помощью реакции вируснейтрализации (FAVN). Статистический анализ экспериментальных данных проводился с помощью программы Microsoft office Excel 2016 с надстройкой «Пакет анализа».

### Результаты и обсуждение

Длительность иммунного ответа изучали на группе макаков, иммунизированных в дозе  $4 \times 10^7$  БОЕ/животное. Кровь у животных отбирали на 0, 7, 14, 28, 42-й день и 3, 6 и 12-й месяц после иммунизации.

Гуморальный иммунный ответ на гликопротеин вириса бешенства оценивался в реакции непрямого ИФА. Фоновый уровень антител в сыворотке крови животных на 0-й день составил  $200 \pm 0,0$ . У всех вакцинированных животных титр антител к гликопротеину вириса бешенства постепенно увеличивался, достиг пика на 42-й день после иммунизации, среднее геометрическое составило  $11143,05 \pm 10144$ , до 6 месяцев постепенно снижалось и составило  $4222,42 \pm 1752,71$ , с 6-го месяца по 12-й достоверно не отличалось ( $p = 0,8$ ) (рис. 1).

Для оценки длительности сохранения протективного уровня вируснейтрализующих антирабических антител в ответ на однократную иммунизацию Ad5-RV97 проведена реакция вирус-нейтрализации с флуоресцентными антителами (FAVN). У всех вакцинированных животных титр антирабических ВНА достиг пика на 42-й день и составил в среднем  $20,4 \pm 7,87$  МЕ/мл и стабильно превышал защитный уровень, рекомендованный ВОЗ, 0,5 МЕ/мл на протяжении как минимум 12 месяцев (рис. 2). Через год после иммунизации титр ВНА в среднем в группе составлял  $3,48 \pm 0,78$  МЕ/мл, при этом у всех животных превышал 2 МЕ/мл.

Исходя из полученных и ранее опубликованных результатов, можно сделать вывод, что даже однократное введение рекомбинантного аденоовириуса человека 5-го серотипа, несущего ген гликопротеина вириса бешенства штамма RV97, обеспечивает защитный титр антирабических ВНА на протяжении года.

Рекомбинантные аденоовириусные вакцины демонстрируют перспективу в качестве альтернативы инактивированным антирабическим препаратам, обеспечивая сопоставимую длительность гуморального иммунитета при меньшем количестве доз (по стандартной схеме 3–4 дозы инактивированной вакцины по протоколу ВОЗ) [5].

### Литература

- WHO Expert Consultation on Rabies. URL: <https://www.who.int>.
- Рекомендации гражданам: профилактика бешенства // Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. URL: [https://www.rosпотребнадзор.ru/activities/recommendations/details.php?ELEMENT\\_ID=20827](https://www.rosпотребнадзор.ru/activities/recommendations/details.php?ELEMENT_ID=20827).

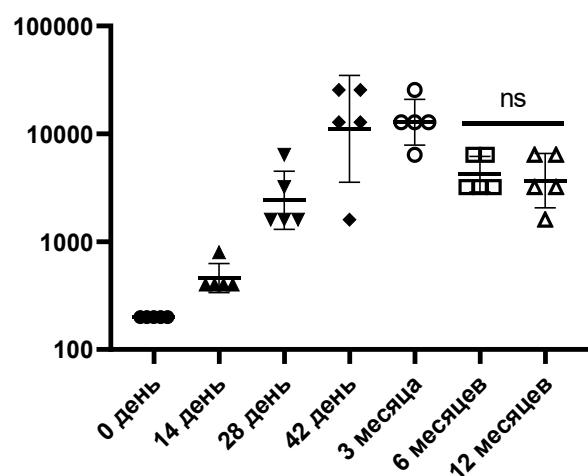


Рис. 1. Динамика изменения титров антител к рекомбинантному гликопротеину G в сыворотке крови животных, иммунизированных Ad5-RV97: по оси абсцисс — время после иммунизации; по оси ординат — reciprocalные титры гликопротеин-специфических IgG. Показано среднее геометрическое титра и геометрическое стандартное отклонение. Все группы достоверно отличались от 0-го дня ( $p < 0,05$ )

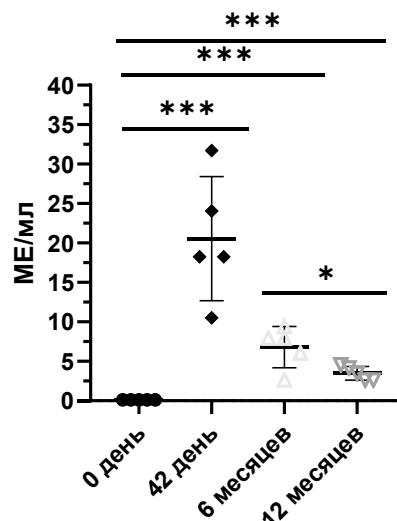


Рис. 2. Длительность сохранения антирабических вируснейтрализующих антител в сыворотке крови животных, иммунизированных Ad5-RV97: по оси абсцисс — время после иммунизации; по оси ординат — уровень антител, выраженный в МЕ/мл. Показано среднее и стандартное отклонение. \* —  $p < 0,05$ ; \*\*\* —  $p < 0,0001$

3. Logunov D. Y., Dolzhikova I. V., Zubkova O. V. et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia // Lancet. 2020. Vol. 396 (10255). P. 887–897.
4. Шмаров М. М., Седова Е. С., Никонова А. Э. и др. Иммуногенные и защитные свойства рекомбинантного аденоови-руса человека 5-го серотипа, экспрессирующего ген гликопroteина G вируса бешенства вакцинного штамма РВ-97 // Имму-нология. 2020. Т. 41 (4). С. 312–325.
5. Jenkin D., Ritchie A. J., Aboagye J. et al. Safety and immunogenicity of a simian-adenovirus-vectored rabies vaccine: an open-label, non-randomised, dose-escalation, first-in-human, single-centre, phase 1 clinical trial // Lancet Microbe. 2022. Vol. 3 (9). P. e663–e671.