

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-222

**ДОЗОЗАВИСИМЫЙ ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ
И ВИРУСНЕЙТРАЛИЗУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ СЫВОРОТОК, ПОЛУЧЕННЫХ
ПРИ ИММУНИЗАЦИИ РЕКОМБИНАНТНЫМИ АНТИГЕНАМИ ВИРУСА ДЕНГЕ**

**DOSE-DEPENDENT HUMORAL IMMUNE RESPONSE AND VIRUS-NEUTRALIZING ACTIVITY
OF SERA OBTAINED BY IMMUNIZATION WITH RECOMBINANT DENGUE VIRUS ANTIGENS**

Н. С. Савельев, Ю. В. Плетюхина, Г. М. Игнатьев, С. А. Аракелов, А. П. Савельева, Д. Н. Поляков, В. С. Лемешева, В. С. Грудина, А. С. Романов, М. Э. Кахина Харкин, А. А. Ячменева, С. О. Рабдано

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток ФМБА России

N. S. Savelev, I. V. Pletiukhina, G. M. Ignatyev, S. A. Arakelov, A. P. Saveleva, D. N. Polyakov, V. S. Lemesheva,
V. S. Grudina, A. S. Romanov, M. E. Cajina Jarquin, A. A. Yachmeneva, S. O. Rabdano

Saint Petersburg Scientific and Research Institute of Vaccines and Serums FMBA of Russia

✉ n.s.saveliev@niivs.ru

Аннотация

Изучена иммуногенность рекомбинантных поверхностных и капсидных антигенов вируса денге (DENV). Продемонстрирован дозозависимый гуморальный ответ, предварительно показана вируснейтрализующая активность сывороток. Подтверждена перспективность антигенов для создания вакцины против денге с минимальным риском антителозависимого усиления инфекции (ADE).

Abstract

The immunogenicity of recombinant dengue virus (DENV) surface and capsid antigens was studied. A dose-dependent humoral response and preliminary virus-neutralizing activity of sera were demonstrated. The antigens show promise for developing a dengue vaccine with minimal risk of antibody-dependent enhancement (ADE).

Введение

Лихорадка денге — одна из наиболее распространенных трансмиссивных инфекций. Переносчики инфекции встречаются более чем в 100 странах, и она угрожает почти половине населения планеты [1]. Тяжелые формы болезни, такие как геморрагическая лихорадка денге, часто приводят к летальным исходам. В настоящее время отсутствует доступная и эффективная против всех четырех серотипов денге, которая была бы безопасна для людей, серонегативных по отношению к вирусу денге [2]. Таким образом, требуется разработка новых вакцинных кандидатов. Перспективной стратегией является использование рекомбинантных антигенов: поверхностных, индуцирующих нейтрализующие антитела, и внутренних капсидных белков, активирующих преимущественно клеточный иммунитет и минимизирующих риск антителозависимого усиления инфекции [3, 4].

Цель исследования — продемонстрировать эффективность и дозозависимость иммунизации экспериментальными рекомбинантными С-химерным и Е-химерным антигенами вируса денге и показать, что даже однократная иммунизация индуцирует измеримый иммунный ответ.

Материалы и методы

Рекомбинантные белки вируса денге экспрессировали в *Escherichia coli* и очищали с использованием аффинной хроматографии. Группы мышей Balb/c иммунизировали внутримышечно с адьювантом по схемам: 100 мкг трехкратно (с интервалом 2 недели), 50 мкг трехкратно (с интервалом 2 недели), 100 мкг однократно. Контрольные группы получали плацебо или не иммунизировались (наивные). На 42-й день собирали сыворотку и определяли титры специфических IgG методом ИФА. Вируснейтрализующую активность определяли в клеточной культуре, вычисляя титр NT_{50} для каждого из четырех серотипов DENV.

Результаты

Полученные рекомбинантные антигены индуцировали выраженный дозозависимый гуморальный иммунный ответ. Титры антител к Е-антителу при трехкратной иммунизации превышали 10^4 , при однократной — 10^5 , что демонстрирует высокую иммуногенность даже после однократного введения. Капсидные антигены вызывали

аналогично высокие титры антител. По полученным данным сыворотки к Е-антителу обладали нейтрализующей активностью в отношении всех четырех серотипов DENV. Исследования титров нейтрализующей активности сывороток к С- и Е-антителам в классической реакции нейтрализации *in vitro* продолжаются.

Обсуждение

Полученные результаты подтверждают иммуногенность и дозозависимый характер ответа при использовании рекомбинантных антигенов денге. Поверхностный химерный антиген показал перспективу создания тетравалентной вакцины с высокой нейтрализующей активностью, однако его использование связано с риском ADE, характерным для вируса денге. Внутренний капсидный антиген, напротив, представляет собой перспективную альтернативу, так как не индуцирует ADE и активирует клеточно-опосредованный иммунитет аналогично нуклеокапсидному белку SARS-CoV-2, успешно использованному в вакцине «Конвасэл» [5]. Доказано, что иммунитет, индуцированный капсидным антигеном, эффективно защищает животных от развития болезни, несмотря на отсутствие нейтрализующих антител, что предполагает иной механизм защиты, основанный на клеточном иммунитете.

Заключение

Показана высокая иммуногенность вакцин и вируснейтрализующая активность сывороток при иммунизации мышей рекомбинантными антигенами вируса денге. Использование как поверхностных, так и капсидных антигенов имеет значительный потенциал в создании вакцин против вируса денге с минимизацией рисков ADE. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения эффективности и безопасности разрабатываемых вакцинальных конструкций.

Литература

1. Bhatt S. et al. The global distribution and burden of dengue // Nat. 2013. Vol. 496 (7446). P. 504–507.
2. Murphy B. R., Whitehead S. S. Immune Response to Dengue Virus and Prospects for a Vaccine // Annu. Rev. Immunol. 2011. Vol. 29 (1). P. 587–619.
3. Leng C.-H. et al. A novel dengue vaccine candidate that induces cross-neutralizing antibodies and memory immunity // Microbes Infect. 2009. Vol. 11 (2). P. 288–295.
4. Izquierdo A. et al. A tetravalent dengue vaccine containing a mix of domain III-P64k and domain III-capsid proteins induces a protective response in mice // Arch. Virol. 2014. Vol. 159 (10). P. 2597–2604.
5. Rabdano S. O. et al. Immunogenicity and in vivo protective effects of recombinant nucleocapsid-based SARS-CoV-2 vaccine Convacell® // Vaccines. 2023. Vol. 11 (4). P. 874.