

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

**ДОЗЗАВИСИМЫЙ 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. Pletyukhina, 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 адъювантом 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<sub>50</sub> для каждого из четырех серотипов DENV.

**Результаты**

Полученные рекомбинантные антигены индуцировали выраженный дозозависимый гуморальный иммунный ответ. Титры антител к Е-антигену при трехкратной иммунизации превышали 10<sup>4</sup>, при однократной — 10<sup>3</sup>, что демонстрирует высокую иммуногенность даже после однократного введения. Капсидные антигены вызывали

аналогично высокие титры антител. По полученным данным сыворотки к Е-антигену обладали нейтрализующей активностью в отношении всех четырех серотипов DENV. Исследования титров нейтрализующей активности сывороток к С- и Е-антигенам 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 вакцинных 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.