

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-338

РАЗРАБОТКА И ОЦЕНКА ИММУНОГЕННОСТИ мРНК-ВАКЦИНЫ, КОДИРУЮЩЕЙ ГЕН ГЕМАГГЛЮТИНИНА ВЫСОКОПАТОГЕННОГО ВИРУСА ГРИППА ПТИЦ ПОДТИПА А/Н5N8***DEVELOPMENT AND EVALUATION OF THE IMMUNOGENICITY OF AN MRNA VACCINE ENCODING THE HEMAGGLUTININ GENE OF THE HIGHLY PATHOGENIC AVIAN INFLUENZA VIRUS SUBTYPE A/H5N8**

В. Р. Литвинова, Н. Б. Рудометова, В. А. Яковлев, Е. В. Тигеева, М. Б. Боргоякова,
Е. В. Старостина, Д. Н. Кисаков, Л. И. Карпенко, А. П. Рудометов

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

V. R. Litvinova, N. B. Rudometova, V. A. Yakovlev, E. V. Tigeeva, M. B. Borgoyakova,
E. V. Starostina, D. N. Kisakov, L. I. Karpenko, A. P. Rudometov

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

✉ viktoriya_litvinova_1999@mail.ru

Аннотация

В связи с пандемическим потенциалом высокопатогенного вируса гриппа подтипа А/Н5 и растущим числом случаев заражения млекопитающих необходима разработка эффективной вакцины. В данной работе была получена мРНК-вакцина, кодирующая гемагглютинин высокопатогенного вируса гриппа подтипа А/Н5N8, и исследованы ее иммуногенные свойства на мышах линии BALB/c при доставке с помощью струйной инъекции.

Abstract

Due to the pandemic potential of highly pathogenic influenza A/H5 virus and the increasing number of mammalian infections, it is necessary to develop an effective vaccine. In this study, an mRNA vaccine encoding the hemagglutinin of highly pathogenic influenza A/H5N8 virus was obtained and its immunogenic properties were investigated in BALB/c mice when delivered by jet injection.

Высокопатогенные вирусы птичьего гриппа (HPAI) подтипа А/Н5 вызывают вспышки заболевания среди диких и домашних птиц, а также заражают человека и различных диких и домашних млекопитающих, включая крупный рогатый скот, свиней, кошек, хорьков, морских львов и др. [1]. По состоянию на 1 июля 2025 г. зафиксировано 986 случаев заражения людей вирусом гриппа А/Н5N1, из которых 473 случая закончились смертельным исходом. Дальнейшая циркуляция вирусов HPAI А/Н5 среди птиц и млекопитающих создает угрозу появления нового вируса HPAI, способного передаваться от человека к человеку, и вызывает опасения по поводу возможной пандемии [2]. По этой причине ВОЗ призывает активизировать усилия по разработке вакцины против гриппа, вызываемого вирусами HPAI. Вакцины на основе мРНК обладают многими свойствами, необходимыми для создания вакцины против гриппа [3]. Платформа мРНК-вакцин позволяет организовать быстрое, экономичное и масштабируемое производство, в котором можно легко заменить целевой иммуноген, что особенно актуально в связи с высокой изменчивостью вируса гриппа. Кроме того, производство синтетических мРНК-вакцин не требует использования куриных эмбрионов, что позволяет избежать мутаций в последовательности иммуногена при разработке. мРНК-вакцины не вызывают у реципиента нежелательного иммунного ответа, свойственного векторным вакцинам, и, следовательно, могут вводиться многократно. Важным преимуществом также является эффективная активация как гуморального, так и клеточного иммунитета на мРНК-вакцину [4].

Цель работы состояла в разработке экспериментальной мРНК-вакцины, кодирующей гемагглютинин высокопатогенного вируса гриппа подтипа А/Н5N8, и исследовании ее иммуногенных свойств на мышах линии BALB/c при доставке с помощью струйной инъекции.

В ходе работы была получена мРНК-вакцина против заболевания, вызываемого высокопатогенным вирусом гриппа птиц подтипа А/Н5 клады 2.3.4.4b, и получены данные о ее иммуногенных свойствах при введении с помощью струйной инъекции мышам линии BALB/c. С помощью иммуноферментного анализа было показано формирование специфических к рекомбинантному гемагглютинину антител (средний титр антител составил 1 : 175000). Т-клеточный иммунный ответ у иммунизированных мышей был исследован с помощью внутрикле-

* Исследование выполнено в рамках государственного задания ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора.

© В. Р. Литвинова, Н. Б. Рудометова, В. А. Яковлев, Е. В. Тигеева, М. Б. Боргоякова, Е. В. Старостина, Д. Н. Кисаков, Л. И. Карпенко, А. П. Рудометов, 2025

точного окрашивания цитокинов (ICS) и проточной цитометрии; было выявлено формирование специфического клеточного ответа, выраженного в значительном повышении количества лимфоцитов, продуцирующих IFN- γ , IL2 и TNF α после стимуляции пулом специфических пептидов. Исследование вируснейтрализующей активности сывороток мышей линии BALB/c, иммунизированных мРНК-вакциной с помощью струйной инъекции, показало формирование нейтрализующих антител в отношении штамма A/turkey/Stavropol/320-01/2020 (H5N8) (средний титр нейтрализующих антител составил 1 : 1700). Исследование протективных свойств мРНК-вакцины показало ее способность защищать 100 % мышей линии BALB/c от заражения летальной дозой как гомологичного, так и гетерологичного штаммов вируса гриппа (A/Astrakhan/3212/2020 (H5N8) и A/chicken/Magadan/14-7V/2022 (H5N1) соответственно).

Литература

1. Kim D. H. et al. Newcastle disease virus expressing clade 2.3. 4.4 b H5 hemagglutinin confers protection against lethal H5N1 highly pathogenic avian influenza in BALB/c mice // *Frontiers in Veterinary Science*. 2025. Vol. 12. P. 1535274.
2. Ku C. C. et al. Vaccine optimization for highly pathogenic avian influenza: Assessment of antibody responses and protection for virus-like particle vaccines in chickens // *Vaccine: X*. 2024. Vol. 20. P. 100552.
3. Scorza F. B., Pardi N. New kids on the block: RNA-based influenza virus vaccines // *Vaccines*. 2018. Vol. 6, No. 2. P. 20.
4. Cagigi A., Douradinha B. Have mRNA vaccines sentenced DNA vaccines to death? // *Expert Review of Vaccines*. 2023. Vol. 22, No. 1. P. 1154–1167.