

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-193

**ПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА МУКОЗАЛЬНОЙ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ COVID-19  
НА ОСНОВЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ВАРИАНТА ВИРУСА СЕНДАЙ ШТАММА МОСКВА \***

**PROTECTIVE PROPERTIES OF MUCOSAL VACCINE AGAINST COVID-19  
BASED ON RECOMBINANT VARIANT OF SENDAI VIRUS STRAIN MOSCOW**

Г. А. Кудров, С. С. Зайнутдинов, И. С. Шульгина, А. В. Шиповалов,  
А. В. Зайковская, С. А. Боднев, О. В. Пьянков, 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. Shipovalov,  
A. V. Zaykovskaya, S. A. Bodnev, O. V. P'yankov, 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-Sdelta(M), которая экспрессирует полноразмерный белок spike (S) дельта-варианта SARS-CoV-2. На модели сирийского хомяка показано, что однократная интраназальная вакцинация Sen-Sdelta(M) индуцирует высокие титры вируснейтрализующих антител, специфичных к SARS-CoV-2, и защищает животных от развития коронавирусной инфекции.

**Abstract**

A vaccine construct Sen-Sdelta(M), which expresses the full-length spike (S) protein of SARS-CoV-2 delta variant, was developed based on Sendai virus strain Moscow. Using the Syrian hamster model, it was shown that a single intranasal vaccination with Sen-Sdelta(M) induces high titers of virus-neutralizing antibodies specific to SARS-CoV-2 and protects animals from the development of coronavirus infection.

Поскольку дыхательные пути являются основными входными воротами SARS-CoV-2, иммунизация слизистых оболочек имеет большое значение для предотвращения этой инфекции. По сравнению с инъекционными вакцинами, интраназальные вакцины обеспечивают дополнительные уровни защиты, такие как антигенспецифические секреторные IgA и эффекторные Т-клетки в слизистой оболочке верхних дыхательных путей, образуя, таким образом, мощный барьер против вирусной инвазии.

Вирус Сендай (род *Respirovirus*, семейство *Paramyxoviridae*) хорошо подходит для этих целей, поскольку он является респираторным вирусом и способен ограниченно реплицироваться в клетках бронхиального эпителия человека, не вызывая заболевания. Важным преимуществом использования вируса Сендай в качестве вакцинного вектора является высокая стабильность его генома и цитоплазматический тип репликации, что сводит к минимуму риск генетической интеграции вирусного генома в геном хозяина.

Несмотря на относительное снижение заболеваемости COVID-19, необходимость в разработке вакцин, особенно вакцин быстрого реагирования, сохраняется из-за возможности появления вызывающих озабоченность высокопатогенных вариантов SARS-CoV-2 (*Variants Of Concern, VOC*). В нашей работе мы протестировали прототип однократной интраназальной вакцины, которая является примером вакцины быстрого действия против дельта VOC SARS-CoV-2.

Согласно имеющимся в настоящее время данным, наиболее эффективным иммуногеном является полноразмерная копия S-белка SARS-CoV-2 в его нативной форме [1]. В своей работе мы использовали последовательность ДНК гена S природного изолята SARS-CoV-2 линии B.1.617.2 (дельта VOC) в качестве иммуногенного трансгена в рекомбинантном варианте вируса Сендай.

Рекомбинантный вариант Sen-Sdelta(M) вируса Сендай (штамм Москва) был сконструирован с использованием ранее созданного набора из четырех плазмидных ДНК, три из которых экспрессируют гены *N*, *P* и *L* штамма Сендай (вспомогательные плазмиды), а четвертая содержит полноразмерную ДНК-копию геномной

\* Исследование выполнено в рамках гос. задания ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора (ГЗ-37/21)

© Г. А. Кудров, С. С. Зайнутдинов, И. С. Шульгина, А. В. Шиповалов, А. В. Зайковская, С. А. Боднев, О. В. Пьянков, Г. В. Кочнева, 2024

РНК, включающую структурный элемент для вставки и экспрессии трансгенов между генами *P* и *M* [2]. Методом вестерн-блота было показано, что S-белок SARS-CoV-2 дельта VOC эффективно экспрессируется в клетках, инфицированных вирусом Sen-Sdelta(M), а также включается в рекомбинантные частицы вируса Сендай.

Однократное интраназальное введение Sen-Sdelta(M) сирийским хомякам индуцирует гуморальный иммунный ответ на антиген дельта-варианта SARS-CoV-2, средний геометрический титр (СГТ) антител класса IgG в ИФА составил 47568. Высокая нейтрализующая активность сывороток крови вакцинированных хомяков против дельта VOC SARS-CoV-2 также выявлена с СГТ 453.

На 35-й день после вакцинации хомяков из групп Sen-Sdelta(M) и контроля ( $n = 8$  в каждой) интраназально заражали SARS-CoV-2 дельта VOC. После 6 дней инфицирования на пике вирусной репликации хомяков подвергали гуманной эвтаназии с использованием  $CO_2$ . Легкие и носовые раковины были собраны, и 10%-е гомогенаты (v/v в PBS) подготовлены для анализа вирусной нагрузки методами RT-qPCR и 50%-й инфекционной дозы в тканевой культуре (ТЦПД<sub>50</sub>).

Исследование вирусной нагрузки в легких показало, что в группе вакцинированных только у 1 из 8 животных выявлялась РНК коронавируса (vРНК), а остальные образцы были ниже порога обнаружения. Разница в медианных значениях vРНК между вакцинированной и контрольной группами составила  $8,97 \log_{10}$  ( $p < 0,001$ , тест Манна — Уитни). Концентрация vRNA в назальных раковинах вакцинированных животных была на  $4,39 \log_{10}$  ниже в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,001$ ).

Все образцы легких и назальных раковин вакцинированных животных не содержали инфекционного SARS-CoV-2, в то время как в контрольной группе инфекционный титр составлял  $4 \log_{10}$  ТЦПД<sub>50</sub>/мл. Таким образом, в группе вакцинированных хомяков выявлена 100%-я эффективность вакцины против SARS-CoV-2 дельта VOC.

Полученные данные показывают, что рекомбинантный Sen-Sdelta(M) является перспективным кандидатом в вакцины с защитными свойствами против вызывающих опасения вариантов SARS-CoV-2 уже при однократном интраназальном введении.

### Литература

1. Ilinykh P.A., Periasamy S., Huang K. et al. A single intranasal dose of human parainfluenza virus type 3-vectored vaccine induces effective antibody and memory T cell response in the lungs and protects hamsters against SARS-CoV-2 // NPJ Vaccines. 2022. Vol. 7. P. 1–16.
2. Зайнутдинов С. С., Кочнева Г. В., Сиволобова Г. Ф., Гражданцева А. А. Набор рекомбинантных плазмидных ДНК для получения рекомбинантных вирусов Сендай штамм Москва (варианты). Патент РФ № 2787724. 2023.