

ЗАЩИТНЫЕ СВОЙСТВА ГИБРИДНЫХ РЕКОМБИНАНТНЫХ БЕЛКОВ OPRF-АТОХ И OPRF-АТОХ-OPRI *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДОЗ ВВЕДЕНИЯ И СООТНОШЕНИЯ С АДЬЮВАНТОМ

Н.А. Михайлова, А.А. Калошин, Е.М. Ганковская

ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

В ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова проводятся исследования с целью создания рекомбинантных вакцин для иммунопрофилактики острых и хронических инфекционных заболеваний человека, вызываемых условно-патогенным микроорганизмом *Pseudomonas aeruginosa*. В результате были разработаны эффективные рекомбинантные препараты, в частности: комплекс рекомбинантного белка F наружной мембраны (OprF) и делеционной атоксической рекомбинантной формы экзотоксина А (aTox), а также гибридные рекомбинантные белки OprF-aTox и OprF-aTox-OprI. Первый гибридный белок состоял из слитых последовательностей OprF и aTox, а второй включал еще последовательность рекомбинантного белка I наружной мембраны (OprI). Известно, что рекомбинантные антигены обладают слабо выраженными иммуногенными свойствами. Поэтому для усиления их защитных свойств используют различные адьюванты, в частности, гель гидроокиси алюминия, который является сорбентом и обеспечивает продолжительность презентации антигенов для клеток иммунной системы.

При исследовании протективных свойств испытаны разные дозы введения (25, 50 и 100 мкг) рекомбинантных белковых препаратов, сорбированных на геле гидроокиси алюминия в соотношениях 1:1, 1:2 и 1:3. При схеме двукратной внутрибрюшинной иммунизации мышей наиболее эффективным оказалось использование дозы 50 мкг рекомбинантного белка, сорбированного на геле гидроокиси алюминия в соотношении 1:1. Эффективность оптимального соотношения рекомбинантных белков и гидроокиси алюминия подтверждена исследованиями по оценке уровня экспрессии генов ключевых факторов развития врожденного иммунного ответа – TLR4, mBD2, NLRC4, ASC и CASP1. На 2-е сутки после заражения наблюдали существенное увеличение их экспрессии макрофагами мышей, иммунизированных гибридным рекомбинантным белком OprF-aTox-OprI. При этом происходило достоверное увеличение экспрессии TLR4, mBD2, ASC и CASP1 у мышей, иммунизированных рекомбинантным белком, сорбированным на геле гидроокиси алюминия в соотношении 1:1, в сравнении с вариантом при сорбции с соотношением белка и адьюванта 1:2.

В результате проведенных исследований определена наиболее эффективная иммунизирующая доза для рекомбинантных гибридных белков OprF-aTox и OprF-aTox-OprI и оптимальное их соотношение с адьювантом, подтвержденное изучением экспрессии генов ключевых факторов развития врожденного иммунного ответа.