

УДК 578.22

## АНТИВИРУСНЫЕ ВАКЦИНЫ НА ОСНОВЕ НАНОЧАСТИЦ

Воробьев А.Е., Сулейманов А.М.

**Аннотация.** Рассмотрены возможности и условия применения антивирусных вакцин, изготовленных на основе различных наночастиц. Раскрыт механизм вакцинации здорового организма, а также существующие достоинства и недостатки их составляющих. Показано, что для эффективной вакцинации существенное значение имеют размер, форма, функциональность и физико-химические свойства наночастиц, которые приводят к усилению презентации антигена и более сильной иммуногенности организма. При этом, включение антигенов в наночастицы может быть достигнуто путем инкапсуляции (физический захват) или конъюгации (ковалентная функционализация).

**Ключевые слова:** вирусные заболевания, вакцины, наночастицы, повышение эффективности.

## ANTI-VIRUS VACCINES ON THE BASIS OF NANOPARTICLES

A. E. Vorobyov, A. M. Suleymanov

**Annotation.** The possibilities and the conditions of application of the anti-virus vaccines made on the basis of various nanoparticles are considered. The mechanism of vaccination of a healthy organism and also the existing merits and demerits of their components is opened. It is shown that for effective vaccination essential value have the size, a form, functionality and physical and chemical properties of nanoparticles which lead to strengthening of the presentation of antigen and stronger immunogenicity of an organism. At the same time, inclusion of antigens in nanoparticles can be reached by encapsulation (physical capture) or conjugation (a covalent functionalization).

**Keywords:** viral diseases, vaccines, nanoparticles, increase in efficiency.

**Введение.** Многие известные к настоящему времени наночастицы обладают довольно уникальными физико-химическими (каталитическими, оптическими, электронными и др.) свойствами [1]. Эти свойства обусловлены довольно высокой чувствительностью электронной структуры наночастиц, находящихся в этом специфическом геометрическом масштабе, промежуточном между высокой чувствительностью химических молекул и объемных макромасштабных объектов.

Однако такой наномасштаб оказался весьма важным и для различных биологических конструкций (в том числе – живых организмов) [2]. Так, белки любого организма обычно имеют размеры, как правило, от единиц до нескольких десятков нанометров. Во многих случаях эти белки оказываются гораздо функциональными, когда собраны в более крупные, но все же ещё наноразмерные структуры (такие, как например, ферменты или антитела). Клеточная мембрана представляет собой довольно сложный объект, состоящий из различных наноразмерных структур (таких, как липидный бислой, ионные каналы, мембранные белки, липидные рафты и др.). Вирусы – представляют еще один важный пример «биологического» объекта, с наноразмерными размерами. Примечательно, что причиной подагры являются такие нанокристаллы, как кремнезем, соль алюминия или моносодий урат, которые активируют каскады воспалений, повышая их иммуногенность за счет воспалительных цитокинов. Решением этой медицинской проблемы может быть введение в заболевший организм наночастиц золота и серебра (диаметром 30-1000 нм), а также диоксида титана.

В результате этого определенные перспективы дальнейшего развития современной медицины находятся в области нанобиоинженерии: особенно при доставке лекарств в определенный орган или даже отдельную клетку (например, при тяжелой анемии целесообразны внутривенные инфузии, содержащие

наночастицы железа [3-8], также при необходимости в организм (инкорпорировано в фуллеренах или углеродных нанотрубках) осуществляется доставка молочной и гликолевой кислоты и т. д.). Сюда же необходимо отнести и будущие технологии вакцинирования здоровых организмов.

**Цель** настоящей работы – продемонстрировать эффективность специальных наночастиц, как структурного элемента (технологической платформы) противовирусных вакцин.

**Методы исследования:** анализ, аксиоматизация классификационных подразделений.

**Результаты исследования.** В общем случае, вакцинация представляет собой стратегию стимуляции иммунной системы здорового организма к его защите от инфекционных заболеваний и является вполне доступным и эффективным способом их предотвращения (профилактики). Так, разработанные вакцины позволили предотвратить или контролировать несколько важных заболеваний (включая краснуху, желтую лихорадку, полиомиелит и корь), а в случае оспы – даже искоренить её.

Механизм работы вакцинации заключается в том, что введенные структуры задействуют естественные защитные механизмы здорового организма для формирования устойчивости к ряду инфекционных заболеваний (путем выработки специфических антител при введении ослабленных или убитых (инактивированных) возбудителей различных инфекций, а также искусственно синтезированных белков, которые близки или даже полностью идентичны белкам возбудителя) и делают его иммунную систему сильнее.

Традиционные вакцины на основе живых аттенуированных патогенов обладают некоторым риском возврата к патогенной вирулентности, в то время как вакцины с инактивированными патогенами часто приводят к слабому иммунному ответу. Для решения этих проблем были разработаны субъединичные вакцины. Однако эти вакцины зачастую имеют ограниченную

иммуногенность и, в большинстве случаев, возникающая индуцированная защита организма является только лишь частичной.

Значительные усилия современных иммунологов были направлены на разработку эффективных вакцин против вирусов гриппа А и В, включая инактивированные/фрагментированные трехвалентные или четырехвалентные сезонные вакцины, такие как Influvac®, Ваксигрип® и Fluzone®, а также живые аттенуированные вакцины, такие как Nasovac® и Flumist® для назального введения детям младшего возраста. Тем не менее, из-за своей природы живые аттенуированные вакцины против вируса гриппа, имеют определенные проблемы с безопасностью и их применение обладает определенным высоким риском для пожилых людей и людей с ослабленным иммунитетом. Кроме того, вакцины с убитыми патогенами и субъединичные вакцины на основе вирусов вызывают более слабые иммунные ответы организма и часто требуют дополнительного использования специального адьюванта (представляющего иммуномодулирующие молекулы) для повышения их эффективности действия.

Адьювант необходим в вакцине главным образом по следующим причинам [9]:

- экономия дозы, т.к. адьювант помогает стимулировать достаточные иммунные ответы с меньшим количеством антигена или меньшим количеством иммунизаций;
- обеспечение широкого ответа антител против патогенов с антигенным дрейфом или вариациями;
- способность формировать иммунный ответ в направлении функционально подходящего типа для обеспечения качественной и прочной защиты от инфекции;
- стимулирование более быстрого иммунного ответа.

Среди лицензированных адьювантов имеется MF59 (Novartis), который представляет собой наноадьювант (диаметром 165 нм), со способностью рекрутировать нейтрофилы, моноциты и дендритные клетки и увеличивать

поглощение антигена. Другие наноадъюванты, включая вирусоподобные наночастицы (VLN), с размером 15–30 нм и хорошо имитирующие структуру вирусов, а также размер и структуру вирусной поверхности, что существенно облегчает их проникновение в ткани и нацеливание на лимфатические узлы, наночастицы поли-(лактид-гликолид) (PLGA) (100–200 нм), катионные липосомы, наноэмульсию W 805ЭК (400 нм) и холестерин-несущий наногель (30-40 нм) пока ещё находятся в стадии клинических испытаний, которые близятся к завершению.

В результате современных достижений в нанотехнологиях и биологической инженерии, позволяющих создавать наночастицы с довольно точным контролем их размера, формы, функциональности и разнообразных свойств, что приводит к усилению презентации антигена и более сильной иммуногенности, было разработано новое поколение вакцин [10], которые демонстрируют значительный потенциал для устранения большинства ограничений обычных и субъединичных вакцин. Так, размер и поверхностные свойства наночастиц являются преобладающими факторами, контролирующими их поведение в живых организмах в отношении транспорта через биологические барьеры, а также захвата клетками и индукции иммунных ответов.

Поэтому использование наночастиц, в качестве иммунологических платформ, отображающих соответствующие антигенные части, является привлекательным в качестве эффективной альтернативы традиционным вакцинам [10]. Эти наноразмерные материалы могут быть получены из биологических источников или могут быть синтетическими. В настоящее время существует довольно большое количество частиц, оцениваемых как носители антигенов, включая неорганические и полимерные наночастицы, вирусоподобные частицы (VLP), липосомы и самособирающиеся белковые наночастицы (рис. 1).

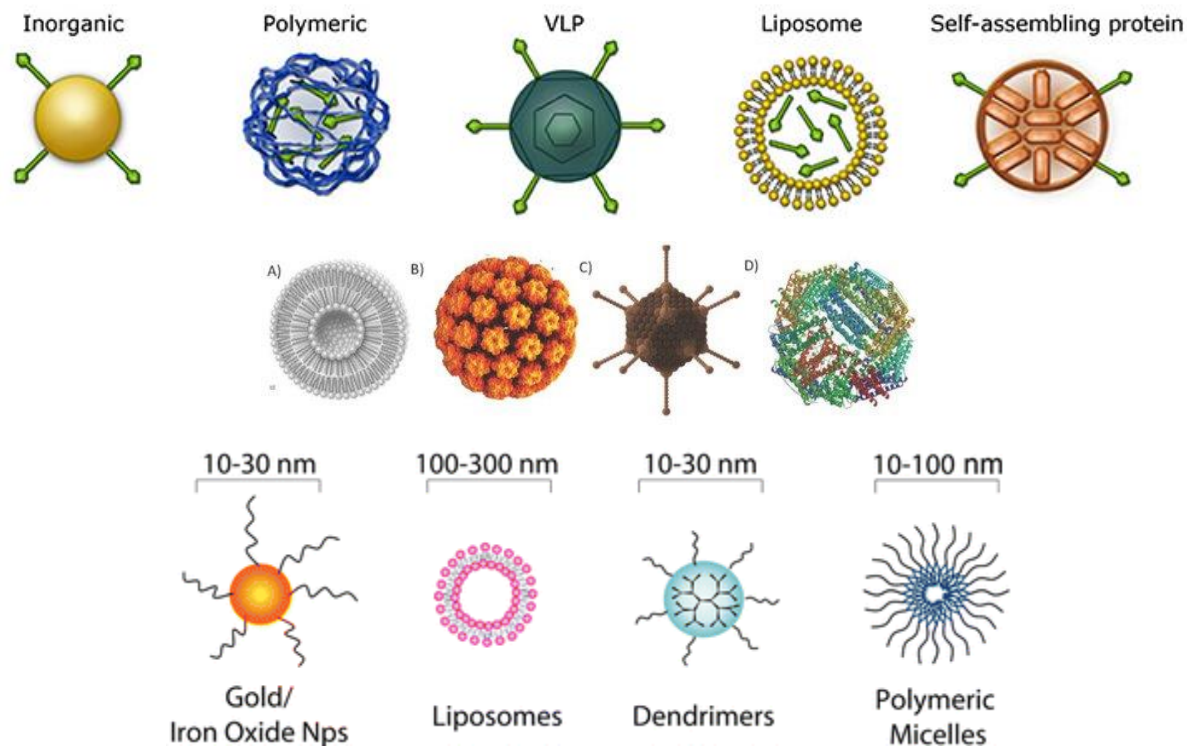


Рис. 1. Схематическое изображение различных наночастиц, используемых для интраназальной вакцинации [1, 10, 11]:

А) Липосома: схематическое изображение фосфолипидной липосомы; В) VLP, полученная из вируса HPV, PDBID: 1DZL; С) Вирусный вектор: схематическое изображение вирусного аденовируса. D) Самособирающиеся белки: рентгеновская структура ферритина PDBID

Включение антигенов в наночастицы может быть достигнуто путем инкапсуляции (физический захват) или конъюгации (ковалентная функционализация) [10]. Кроме того, наночастицы, содержащие антигены, могут оказывать локальный эффект «депо», обеспечивая весьма длительную презентацию антигена иммунным клеткам.

Первая вакцина, разработанная на основе наночастиц, лицензированная для людей, датируется 1981 годом, это вакцина на основе VLP против вируса гепатита В (HBV) [11]. Рекомбинантная вакцина против HBV стала возможной после того, как исследователи обнаружили субвирусные частицы HBV в сыворотке инфицированных субъектов.

За последнее десятилетие был разработан целый ряд наночастиц [10], имитирующих респираторные вирусы с точки зрения их размеров, форм и физико-химических свойств поверхности, чтобы воздействовать на носовую лимфоидную ткань, а также вызывать гуморальные и клеточные иммунные ответы организма.

При этом наночастицы (полимерные, фосфолипидные, металлические, неорганические и белковые), помимо своих размеров, обычно не превышающих 20–200 нм в диаметре, чтобы соответствовать размеру большинства респираторных вирусов, должны быть заряжены положительно [10], т.к. в таком случае наблюдаются более сильные иммунные ответы организма по сравнению с действием отрицательно заряженных наночастиц.

Наиболее распространенной стратегией нановакцинирования является инкапсуляция или захват антигенов (эпитопов) внутри наночастиц. В этом случае наночастицы используются для защиты антигена (эпитопов) или для доставки их в нужные клетки здорового организма. Например, при аэрозольном введении частицы диаметром 1–10 мкм откладываются в основном в носоглотке; наночастицы диаметром 10–100 нм осаждаются в основном в альвеолярной области; а наночастицы диаметром 1–10 нм склонны к отложению в трахеобронхиальной области.

В качестве альтернативы антигены могут быть прикреплены и экспонированы на поверхности наночастиц [10]. Эта стратегия направлена на имитацию воздействия вирусов.

При вакцинации организма наночастицами (обладающими необходимыми для этого физико-химическими свойствами и геометрическими параметрами) практический интерес представляют возможности их диффузии к мембранным рецепторам. Основными составляющими этой проблемы являются свободная энергия адгезии из-за образования связи «лиганд – рецептор»  $\Delta F_{\text{связь}}$ , потеря энтропии из-за локализации рецепторов в зоне контакта  $\Delta F_{\text{энтропия}}$  и затраты энергии на процесс присоединения наночастицы к мембране клетки и



проникновения внутрь её. При этом минимальное количество энергии, требующееся для этого, определяется необходимостью преодоления упругой энергии мембраны и энергии адгезии наночастицы к мембране (из-за образования связи, которая линейно растет с увеличением площади наночастицы).

**Выводы.** В последние годы разрабатываются различные конструкции иммунологических платформ на основе наночастиц.

В частности, четкое понимание того, как наночастицы воспринимаются живым организмом с биологической точки зрения, имеет решающее значение в качестве критериев для принятия решений об их дизайне. с различными иммуногенными, иммуносупрессивными или скрытыми свойствами.

Особый практический интерес представляют интеллектуальные наночастицы, которые производятся с использованием чувствительных к рН, окислительно-восстановительных или электромагнитных свойств материалов, обеспечивающие контролируемое высвобождение антигенов в необходимых областях организма. Так, наночастицы, модифицированные реагирующими на рН пептидами или линкерами, подвергаются структурной деформации или деградации в кислой среде и т. д.

### Список литературы

1. Воробьев, А. Е., Гладуш, А. Д. Наноинженерия топливно-энергетического комплекса. Т 2. Наноассоциаты пород и наноминералы / А. Е. Воробьев, А. Д. Гладуш. – М.: РУДН, 2019. – 411 с.
2. Angioletti-Uberti, S. Theory, simulations and the design of functionalized nanoparticles for biomedical applications / S. Angioletti-Uberti // A soft matter perspective. npj Comput Mater 3, 48. – 2017.
3. Воробьев, А. Е. Выявленные особенности физико-химических свойств наноминералов железа / А. Е. Воробьев // Научные основы и практика переработки руд и техногенного сырья: сб. материалов XX Междунар. науч.-техн. конф. ФГБОУ ВПО «Уральский государственный горный университет», г. Екатеринбург, 2015. – С. 124-132.



4. Воробьев, А. Е. Имеющиеся особенности физико-химических свойств наноминералов железа / А. Е. Воробьев // Ресурсосберегающие технологии в обогащении руд и металлургии цветных: металлов: материалы Междунар. конф. (14-17 сентября 2015 г.). Под общ. ред. академика НАН РК С.М. Кожаметова; отв. ред. Л.В. Семушкина; Министерство образования и науки Республики Казахстан, Казахстанская национальная академия естественных наук, Научно-технологический центр «Парасат», АО «Центр наук о Земле, металлургии и обогащения». – Алматы. ТОО «Арко», Караганда, 2015. – С. 27-31.

5. Воробьев, А. Е., Козырев, Е. Н. Физико-химические особенности наноминералов железа // Наука, образование, культура и информационно-просветительская деятельность - основы устойчивого развития горных территорий: сб. материалов VIII Междунар. науч.-прак. конф., Владикавказ, 2015. – С. 273-280.

6. Воробьев, А. Е., Мадаева, М. З., Воробьев, К. А., Чжан Ляньцзы, Ибрагимов, Р. Р., Хаджиев, А. А. Анализ основных свойств наночастиц железа / [А. Е. Воробьев и др.] // Актуальные вопросы в науке и практике: сб. статей по материалам XIV междунар. науч.-прак. конф. (04 февраля 2019 г., г. Самара). В 3 ч. Ч. 1. – Уфа: Изд. Дендра, 2019. – С. 73-89.

7. Воробьев, А. Е., Портнов, В. С., Макад, Д. К., Сайлаубек, Н. Н., Мукашева, Л. С. Особенности физико-химических свойств наноминералов железа / [А. Е. Воробьев и др.] // Труды университета КарГТУ, – № 4. – Караганда (Казахстан), 2015. – С. 42-45.

8. Воробьев, А. Е., Чжан Ляньцзы, Воробьев, К. А., Ибрагимов, Р. Исследование основных свойств наночастиц оксидов железа / [А. Е. Воробьев и др.] // Вестник АУНГ (Казахстан). – N 4(48). – 2018. – С. 153-162.

9. Motaou, Zhu, Rongfu, Wang & Guangjun Nie. Applications of nanomaterials as vaccine adjuvants, Human Vaccines & Immunotherapeutics. – 2014. – 10:9. – 2761-2774. – DOI: 10.4161/hv.29589.

10. Al-Halifa S., Gauthier L, Arpin D., Bourgault S. and Archambault D. Nanoparticle-based vaccines against respiratory viruses // Front. Immunol. – 10:22. – DOI: 10.3389/fimmu. 2019.

11. Gomes, A. C., Mohsen, M., Bachmann, M.F. Harnessing nanoparticles for immunomodulation and vaccines. – Vaccines. – 2017. – P. 56.

#### Сведения об авторах

Воробьев Александр Егорович – доктор технических наук, профессор, главный научный сотрудник, Российский университет дружбы народов; Россия, г. Москва.

Сулейманов Адам Магомедович – ординатор, Грозненский государственный университет; Россия, г. Грозный.

### **About authors**

Vorobyov Alexander Egorovich – Doctor of Engineering, Professor, Chief researcher, Peoples' Friendship University of Russia; Russia, Moscow.

Suleymanov Adam Magomedovich – Intern, Grozny State University; Russia, Grozny.