

# ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ «ЛЕЧЕБНОГО» ВИРУСА СЕНДАЙ ДЛЯ ЗАЩИТЫ ОТ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

*В.А. Черешнев<sup>1</sup>, С.Б. Оникиенко<sup>2</sup>*

1. академик РАН, д.м.н, профессор, президент Российского Научного Общества Иммунологов, научный руководитель НИИ Иммунологии и Физиологии Уро РАН, Екатеринбург,
2. д.м.н., вице-президент Центра Передовых Радиационных Медицинских и Биологических технологий, Санкт-Петербург

Стратегия разработки средств защиты от коронавирусной инфекции включает применение интерферирующих (конкурирующих) с коронавирусом безопасных для человека «лечебных» вирусов.

Симбиоз коронавирусов и интерферирующих с ними «защитных» вирусов препятствует развитию заболеваний у животных в природных очагах коронавирусной инфекции [1,2]. В организме чешуйчатых муравьедов (малазийских панаглинов), которые являются природным очагом коронавирусной инфекции выявлен симбиоз коронарвирусов и интерферирующих с ними парамиксовирусов Сендай [3].

Феномен антагонистических взаимодействий (интерференции) патогенных и непатогенных вирусов является патофизиологическим обоснованием применения «защитных» вирусов для лечения высокопатогенных вирусных инфекций, в том числе коронавирусной [4, 5].

Безопасные для человека вирус **Сендай** и вирус **инфекционной бурсальной болезни птиц (ИББ)** интерферируют (конкурируют) с коронавирусом, следовательно эти «лечебные» вирусы могут быть использованы для разработки средств защиты от высокопатогенной коронавирусной инфекции.

Выявлено оппозитное действие этих вирусов на механизмы противовирусной интерфероновой защиты: **коронавирус** ее подавляет, а вирус **Сендай** и **ИББ-вирус**, наоборот активируют [6, 7]. Вирус Сендай является супериндуктором интерферона и является перспективным средством

перекрестной защиты от патогенных для человека вирусов гриппа, парагриппа, метапневмовируса и респираторно-синцитиального вируса [8, 9, 10]. Препарат «Интерферон человеческий лейкоцитарный» получают путем инкубации вируса Сендай ex-vivo с лейкоцитами донора [11]. Доказана эффективность природного интерферона-альфа, особенно его ингаляций с использованием небулайзера, для лечения коронавирусной пневмонии [12, 13]. Китайские ученые (Фуданьский Университет, ID Pharma Co, г. Шанхай) разрабатывают вакцину от коронавирусов на основе интерферирующего с ним вируса **Сендай**[14]. Предложен способ лечения коронавирусной пневмонии путем введения больным «лечебного» вируса инфекционной бурсальной болезни птиц (**ИББ-вируса**), который интерферирует с коронавирусом и является мощным индуктором интерферона [15]

Инновационное предприятие «Центр Передовых Радиационных Медицинских и Биологических Технологий» (Санкт-Петербург, Россия) совместно с ООО «Alternative Innovative Technologies» (Boston, USA) более 5 лет применяют вирус Сендай для лечения метастатического рака [12]. Он проникает в раковые клетки, вызывает их слияние в многоядерные структуры (синцитий), массивную вакуолизацию и гибель опухолевых клеток. Вирус Сендай также активирует механизмы противоопухолевой иммунной защиты.

Для повышения эффективности онколитической виротерапии разработана инновационная **технология - лазерные адьюванты вакцин**. Облучение кожи импульсно-периодическим лазером многократно повышало эффективность применения вируса Сендай при лечении распространенного метастатического рака.

Технология **лазерных адьювантов вакцин** защищена патентами РФ, США и Европатентом [13-16]. Лазерное облучение запускает механизмы клеточного стресса и выход из клеток кожи защитного белка стресса— белка теплового шока-70 (БТШ70) с последующей активацией дендритных клеток кожи, которые доставляют вирус Сендай в клетки-мишени и способствует его репликации в этих клетках.

Импульсное наносекундное лазерное излучение запускает механизмы клеточного стресса без необратимых повреждений клеток и тканей в отличие от излучения лазеров постоянного действия, защитный эффект которого, наоборот, основан на концепции **аларминов** «эндогенных адьювантов вакцин» Поля Мессингера которые выходят из клеток и тканей при их гибели или значительном повреждении - DAMP «Damage-Associated Molecular Patterns» («Ассоциированные с Повреждением Молекулярные Фрагменты»).

Разработка новых компактных лазеров импульсно-периодического действия является перспективным направлением повышения эффективности применения технологии «лазерных адьювантов вакцин». **Лазерные адьюванты** многократно **повышают эффективность** лечебных противораковых вакцин, профилактических **вакцин от биопатогенов: вируса гриппа, гепатита В, герпеса**. Кожу облучают в течение 1-2 мин импульсно-периодическим излучением лазера с частотой импульсов 1-30 кГц. Это воздействие безопасно, не вызывает болевых ощущений, макроскопических и микроскопических повреждений кожи. Основным механизмом повышения эффективности вакцинации при использовании лазерных технологий является активация реакций клеточного стресса с выходом из клеток кожи эндогенных защитных белков стресса - БТШ70. **Лазерные адьюванты вакцин** снижают потребность в проведении повторных вакцинаций и значительно уменьшает дозу антигенов, которая была бы достаточной для развития целевого иммунного ответа при вакцинации

Разработаны новые портативные полупроводниковые импульсно-периодические ИК-лазеры, которые многократно повышают иммуногенность противогриппозной вакцины и не приводит к развитию системных побочных реакций, которые характерны для существующих адьювантов. Облучение кожи полупроводниковым инфракрасным лазером с энергией в импульсе 10 кВт, при средней плотности мощности излучения

3 Вт/см<sup>2</sup>, экспозиции 2 мин является безопасным, не вызывает неприятных субъективных ощущений и видимых повреждений кожи в отличие от воздействия ИК-лазера постоянного действия, который при мощности излучения 1 Вт/см<sup>2</sup>, экспозиции более 1 мин вызывает интенсивные болевые ощущения и развитие ожога кожи.

Апробацию полученных нами результатов проводили в Центре Вакцин и Иммунотерапии и Центре Фотомедицины Главного Клинического Госпиталя штата Массачусетс и в отделе дерматологии Гарвардской Медицинской Школы (Бостон, США). Пилотное клиническое исследование показало, что лазерное облучение кожи вызывает мобилизацию дендритных клеток в зону облучения и вакцинации, которые «захватывают» целевые антигены противогриппозной вакцины и доставляют их в дренирующие лимфатические узлы, что повышает эффективность вакцинации. Мобилизация эндогенного БТШ70 и адьювантный эффект лазерного излучения имеют дозозависимый характер, эффективность применения импульсно-периодического лазера более чем на порядок выше, чем у лазеров непрерывного действия.

Результаты пилотного клинического исследования свидетельствуют о перспективности применения импульсно-периодического ИК-лазера для повышения эффективности профилактической вакцинации и применения лечебных противораковых вакцин [17].

**Импульсное ИК-облучение кожи в зоне введения вируса Сендай активирует дендритные клетки кожи, захват вирусов этими клетками и их целевую доставку в опухоль. [16, 18-22].**

После применения «лечебного» вируса Сендай у больной раком яичника и сопутствующим гепатитом С выявлено значительное (на 4 порядка) снижение вирусной нагрузки. Это может быть обусловлено **интерференцией вируса гепатита С с непатогенным для человека «лечебным» вирусом Сендай.**

**Полученные результаты указывают на перспективность изучения эффективности комбинированного применения лазерных технологий и вакцины на основе «лечебного» вируса Сендай для защиты от корона-вирусной инфекции [23].**

**Заключение: Внедрение лазерных адъювантов вакцин может повысить эффективность новых рекомбинантных вакцин. Сочетание лазерных технологий с вакциной на основе интерферирующего с коронавирусом непатогенного для человека «лечебного» вируса Сендай может быть перспективным направлением создания новых средств защиты от коронавирусной инфекции.**

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Zajicek H. Vaccine for coronavirus. 2020, Feb 20, Project DOI : 10.26303/z5ej-tm.37
2. Zajicek H. Symbiosis with Coronavirus 2020, Feb 7, Project DOI: 10.26303/w2pm-xd11
3. Liu P. Viral metagenomics revealed Sendai virus and Coronavirus infection of Mallayan Pangolins ( *Manis Javanica*) // P. Liu et al. // *Viruses* 2019. ☉ vol. 19. ☉ №11. ☉ pii. E979. ☉ doi: 10.3390/v11110979
4. Paff M.L. Virus wars: using one virus to block the spread of another/ M.L. Paff et al.// *Peer J*. 2016.- v.4.- e2166.-doi:10.7717/peerj.2166.eCollection 2016
5. Kovesdi I., Bakacs T. Therapeutic exploitation of viral interference. / I. Kovesdi, T. Bakacs // *Infectious disorders Drug Targets* 2019.- doi: 10.2174/1871526519666190405140856
6. Zhou Z. Swine acute diarrhea syndrome coronavirus (SADS-CoV) antagonizes interferon- $\beta$  production via blocking IPS-1 and RIG-1 / Z. Zhou et al.// *J. Virus Research* 2020.- vol.2.- №3.- P. :1-8.
7. Chen S. Feline infectious peritonitis Virus Nsp5 Inhibits Type I Interferon Production by Cleaving NEMO at multiple sites / S. Chen et al. // *Viruses* 2019.- vol.12.- №1. Pii: E43.- doi:103390/v12010043
8. Costas M.A. Superinduction of mitogen-stimulated interferon- gamma production and other lymphokines by Sendai virus. *J. Interferon Res.* 1993.- vol.13.- №6.- P.407-412
9. Zhang Q. Immunoadjuvant effects of hemagglutinating virus of Japan envelope (HVJ-E) on the inactivated H9 subtype avian influenza virus vaccine / Q/Zhang et al. // *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2011.- vol.141.-№1-2.- p.: 116-123

10. Russell C.J. Sendai virus as a backbone for vaccines against RSV and other human paramyxoviruses / C.J. Russell , J.L. Hurwitz // *Expert Rev Vaccines*. 2016. – v. 15. – № 2.– p.:189-200.
11. Волкова Л. В. Природные «альфа»-интерферон и антибактериальный пептидный комплекс: технология получения, новые лекарственные формы, оценка эффективности / Л. В. Волкова. - Пермь : Ин-т экол. и генет. микроорганизмов УрО РАН, 2004. - 44 с.
12. Blatt L.M. Compositions and methods for treating coronavirus infection / US Pat. Appl. 200900068142, Filed 29.07.2008.– Publ. 12.03.2009.– 47 pp.
13. Burke C.W. Mobilizing drug development efforts against the novel coronavirus / *Bioworld*. – 2020.– Feb.17.
14. Carey K. Increasing number of biopharma drugs target COVID-19 as virus spreads .- *BioWorld*.- 2020.26 Feb.
15. Kovesdi I. The clinically validated viral superinfection therapy (SIT) platform technology may mitigate severe cases of 2019-nCov infections / I. Kovesdi , M. Van Randst, P.M. Chumakov, V.Sandig, T. Bakacs // J.Kovesdi / Preprint 2020, 4 March.– 10.20944/preprints202002.0147.v2
16. Chereshev V. A. Oncolytic virotherapy combination strategies using innovative biologic, laser and nuclear technologies / V.A. Chereshev et al. // 9-th International Conference on Oncolytic Virus Therapeutics, Boston 2015.– P.: O-2
17. Оникиенко С.Б., Земляной А. В., Тарасов В.А Способ лазерной вакцинации больных с метастатическими формами рака // Патент России №2345788 / заявл. 02.09.05. – опубл. 10.02.09. – Бюлл. №4
18. Оникиенко С.Б., Кравцов В.Ю., Земляной А.В., Свистов А.С., Снегирев И.С., Черешнев В.А. Способ терапии метастатического рака с использованием вируса Сендай // Патент России № 2662916 / заявл. 05.06.2017. – опубл. 31.07.2018. – Бюлл. № 22
19. Onikienko S.B., Zemlyanoi A.V., Margulis B.A., Guzhova I.V., Pimenova A.A. High energy pulsed electronic field vaccine adjuvants // *Europatent EP № 2341932 / Filed. 27.05.2009.– Publ. 09.11.2016. – Bull. 45/16*
20. Onikienko S.B., Zemlyanoi A.V., Margulis B.A., Guzhova I.V., Pimenova A.A. Laser-based vaccine adjuvants // *US Pat. 10052376 / Filed. 17.04.2014. – Publ. 21.07.2018*
21. Оникиенко С.Б. Персонализированная комбинированная терапия рака с использованием биологических, лазерных и ядерных технологий / С.Б.Оникиенко и др.// *Российский Биотерапевтический журнал* 2018.-Т.17.-С.53-54.
22. Оникиенко С Б. Персонализированная иммунотерапия рака на основе онколитического вируса Сендай, белков теплового шока-70 и нетоксичных производных бакте-

риальных липополисахаридов / С.Б. Оникиенко и др.// Успехи молекулярной онкологии 2017.- т.4.- №4.- С. 133.

23. Nivorozhkin A. Laser Vaccine Adjuvants: Corona Virus, Influenza and Beyond. Pharma Focus Asia, 2020, preprint.