

разделенные кривой для исходных и репозиционированных показаний, соответственно. Методы машинного обучения позволяют достичь более высокой точности прогноза (PASS-1.00/0.98). Использование попарного консенсуса результатов предсказаний позволяет улучшить качество прогноза (при объединении прогнозов SwissTargetPrediction и TarPred «чувствительность» возрастает до 0,90 вместо 0,72 – max для исходных показаний; ChemProt и TarPred до 0,94 вместо max 0,84 – для репозиционированных показаний).

В целом, мы обнаружили, что свободно-доступные веб-ресурсы по прогнозированию профилей биологической активности могут быть полезны для планирования фармакологического тестирования и клинических испытаний в проектах по репозиционированию лекарств.

Финансирование: Благодарности. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ-DST № 16-45-02012-INT/RUS/RSF/12.

APPLICABILITY OF WEB-SERVICES PREDICTING BIOACTIVITY PROFILES FOR DRUG REPURPOSING PROJECTS

K.Murtazalieva, Poroikov, D.Druzhilovskiy

Institute of Biomedical Chemistry (IBMC), Russian Federation, 119121, Moscow, Pogodinskaya, 10

Retrospective assessment of the performance of seven freely available web services predicted bioactivity profiles using evaluation set of 50 repositioned drugs demonstrates that the sensitivity values vary from 0.64 to 1.00 and from 0.64 to 0.98 for the initial and repurposed indications, respectively.

Key words: polypharmacology, drug repurposing, ligand-based approach, drug-target-disease network, systems biomedicine, multi-target action

An increased interest to drug repurposing is observed today, which may be explained by higher probability success of drug-repurposing projects and fewer resources necessary for drug repurposing in comparison with de novo drug development; thus, drug repositioning projects may be performed by academic researchers. Experimental study of multitargeted drug action is rather expensive and may provide the coverage of the relatively small part of ample pharmacological space. In recent years some freely available via Internet computational tools for prediction of biological activity profiles of drug-like compounds appeared, due to the accumulation of large amounts of data on the biological activity of substances, they may be useful in drug-repurposing projects. Until now, there was no systematic evaluation of these web resources, to establish their relative strength and weakness. We evaluated seven freely available predictive services using the set of 50 repositioned drugs represented diverse chemical classes, the variety of indications, and different pharmacological targets. We show that, according to the predictive accuracy (sensitivity), the studied web-services could be arranged in the following ascending order: TarPred (0.64/0.64) < SuperPred (0.76/0.64) < SwissTargetPrediction (0.72/0.72) < SEA (0.80/0.78) < TargetHunter (0.82/0.82) < ChemProt (0.82/0.84) < PASS (1.00/0.98) - in the parentheses, listed the sensitivity values separated by a slash for initial and repurposed indications. Based on the obtained results, one may conclude that the performance of machine learning approaches supersedes those based on the chemical similarity methods (PASS - 1.00/0.98). Utilization of the consensus prediction by several web-resources allows to increasing the predictive accuracy (when we are combining prediction results obtained by use SwissTargetPrediction and TarPred, «sensitivity» is increased to 0.90 instead of 0.72 - max for initial indications; ChemProt and TarPred to 0,94 instead max 0,84 – for repurposed indications).

In general, we found that freely available web-services for profiling of biological activity may be used for planning of pharmacological testing and clinical studies in drug repurposing projects.

Grant: Acknowledgement. The work is supported by the RSF-DST grant No. 16-45-02012-INT/RUS/RSF/12.

УДК: 615.375, ББК: 52.63

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ КАНДИДАТНОЙ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ КРАСНУХИ НА ОСНОВЕ СТРУКТУРНО МОДИФИЦИРОВАННЫХ ЧАСТИЦ ВИРУСОВ РАСТЕНИЙ

Н.А.Никитин, Е.А.Трифонов, Е.М.Рябчевская, Е.В.Путляев, Е.К.Донченко, О.А.Кондакова, И.Г.Атабеков, О.В.Карпова

МГУ имени М.В.Ломоносова, Россия, 119234, Москва, Ленинские горы, 1/12, nikitin@mail.bio.msu.ru, 84959395367

Проведены доклинические испытания вакцины против краснухи на основе структурно модифицированного вируса растений. Показаны высокая эффективность и безопасность кандидатной вакцины.

Ключевые слова: современные вакцины, краснуха, вирусы растений, структурно модифицированные вирусные частицы, доклинические испытания

Краснуха является острой вирусной инфекцией. Заражение этой инфекцией опасно для беременных женщин и женщин репродуктивного возраста, так как осложнением краснухи является его тератогенное действие на плод, особенно в первые недели беременности. Инфекция может привести к самопроизвольному аборту, смерти плода или серьезным последствиям, связанным с врожденными пороками развития, известными как синдром врожденной краснухи. В настоящее время большинство используемых в мире вакцин против краснухи основаны на ослабленных штаммах вируса, реплицирующихся в клеточных линиях человека. Несмотря на эффективность и относительную безопасность аттенуированной вакцины, важно учитывать, что живые вакцины, содержащие вирус способный к репликации несут риск реверсии к патогенной форме, а получение вируса в клеточных линиях человека является довольно дорогим процессом.

Вирусы растений являются перспективными инструментами для создания вакцин нового поколения. Одним из основных преимуществ вирусов растений является биологическая безопасность ввиду отсутствия общих патогенов у растений и животных.

Ранее было показано, что при термической денатурации палочковидного спирального вируса табачной мозаики образуются частицы сферической формы белковой природы. Полученные частицы стабильны, иммуногенны, биodeградируемы и обладают высокой адсорбционной активностью.

На основе сферических частиц в качестве адъюванта и рекомбинантного антигена вируса краснухи была получена кандидатная вакцина против краснухи. Проведены доклинические исследования кандидатной вакцины, которые показали ее высокую эффективность. Продемонстрировано, что вакцина индуцирует сильный гуморальный иммунный ответ с высоким титром IgG1 антител, которые играют ключевую роль в иммунном ответе против естественной инфекции. Важно отметить, что на антиген вируса краснухи в крови иммунизированных животных вырабатывалось значительно большее количество антител, чем на адъювант (сферические частицы). Было проведено сравнение эффективности сферических частиц в качестве адъюванта с адъювантами, которые используются в человеческих вакцинах и лабораторной практике. Проведены исследования по изучению мутагенности, аллергенности, хронической токсичности, субхронической токсичности, эмбриотоксичности и иммунотоксичности вакцины. Вакцина показала свою полную безопасность по исследуемым параметрам на животных моделях. Осуществлен подбор оптимальной дозы вакцины и соотношения антиген вируса краснухи:адъювант. Таким образом, полученная кандидатная вакцина может стать эффективным и безопасным средством борьбы с вирусом краснухи.

PRECLINICAL TRIALS OF RUBELLA CANDIDATE VACCINE BASED ON A STRUCTURALLY MODIFIED PLANT VIRUS

N.Nikitin, E.Trifonova, E.Ryabchevskaya, E.Putlyaev, E.Donchenko, O.Kondakova, J.Atabekov, O.Karpova

Lomonosov Moscow State University, Russia, 119234, Moscow, Leninskie gory, 1/12

Preclinical trials of Rubella candidate vaccine based on structurally modified plant virus were conducted. High effectiveness and safety of candidate vaccine were shown.

Key words: vaccine, rubella, plant virus, structurally modified plant virus, preclinical trials

Rubella is a highly contagious viral infection. This infection is dangerous for pregnant women and women of reproductive age. The major complication of rubella is its teratogenic effects on the fetus, especially in the early weeks of pregnancy. Infection can lead to spontaneous abortion, fetal death or children born with congenital rubella syndrome (CRS). All rubella vaccines used throughout the world are based on attenuated virus strains, and most of them have been produced in human cell lines. Despite the effectiveness and relative safety of attenuated rubella

vaccine, it is important to take into account that live vaccines containing replicating virus carry the risk of reversion to the virulent form, and that propagation of virus in human cell lines is a rather expensive process.

Plant viruses are promising tools for design a new generation of vaccines. One of the main advantages of plant viruses is biological safety due to the lack of common pathogens in plants and animals.

Previously it has been shown that spherical particles of protein nature formed under the thermal denaturation of rod-shaped helical tobacco mosaic virus particles. The particles are stable, immunogenic, biodegradable, and have a high adsorption activity.

Based on the spherical particles as an adjuvant and rubella virus recombinant antigen candidate vaccine against rubella was obtained. Preclinical trials of candidate vaccines that have shown its high efficiency were conducted. It has been demonstrated that the vaccine induces a strong humoral immune response with high titers of IgG1 antibodies, which play a key role in the immune response against natural infection. Importantly that rubella virus antigen in blood of immunized animals produce significantly greater amount of antibodies than the adjuvant (spherical particles). Comparison of the efficacy of spherical particles as an adjuvant with adjuvants used in human vaccines and laboratory practice was conducted. Mutagenicity, allergenicity, chronic toxicity, subchronic toxicity, embryotoxicity and immunotoxicity of candidate vaccine were studied. The vaccine has shown its complete safety for the studied parameters in animal models. The optimum doses and ratios of rubella virus antigen and adjuvant were selected. Thus, candidate vaccine based on spherical particles can be an effective and safe tool against the rubella virus.

УДК: 612.017.12, ББК:

ИММУНОАНАЛИЗ КАПСУЛЬНОГО ПОЛИСАХАРИДА STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE ТИПА 9N ДЛЯ КОНТРОЛЯ КОМПОНЕНТОВ ВАКЦИННЫХ ПРЕПАРАТОВ И ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ЦЕЛЕЙ

Р.И.Нуриев, И.А.Гальвидис, Н.Е.Ястребова, М.А.Буркин

ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова, Россия, 105064, Москва, Малый Казенный переулок, 5а, mech.inst@mail.ru, +7(495)917-49-00

Получены конъюгат овальбумина с полисахаридом 9N *S. pneumoniae* и соответствующей специфичности поликлональные антитела, на их основе разработан иммуноферментный анализ для типирования штаммов пневмококка, выявления полисахаридного антигена в биожидкостях организма, вакцинных препаратов, а также для исследования иммунного ответа у вакцинированных лиц.

Ключевые слова: иммуноанализ; капсульный полисахарид; гликоконъюгат; пневмококковая вакцина; серодиагностика.

Разработка отечественной конъюгированной вакцины против пневмококковой инфекции предполагает качественную и количественную оценку отдельных полисахаридных антигенов (Ps) в процессе их выделения и очистки, в составе конъюгатов, а также создание методов исследования иммунного ответа, как у экспериментальных животных, так и у вакцинированных или инфицированных лиц.

В качестве модельного антигена был взят капсульный полисахарид *S. pneumoniae* типа 9N (Ps9N), который входит в состав полисахаридов 23-валентной вакцины «Пневмо-23», но отсутствует в составе гликоконъюгатов вакцин «Превенар-7» и «Превенар-13». На основе полисахарида был приготовлен конъюгат с овальбумином (OVA-Ps9N), который использовался в качестве твердофазного антигена. Благодаря своим адсорбционным свойствам, OVA-Ps9N позволил в 30 раз, в сравнении с Ps-препаратом, сократить расход антигенного материала и таким образом снизить уровень неспецифических взаимодействий при исследовании иммунного ответа у животных.

В результате многократной иммунизации кроликов штаммом *S. pneumoniae* серотипа 9N получены поликлональные антитела и разработан конкурентный вариант иммуноферментного анализа (ИФА). Исследование перекрестной реактивности с PS-препаратами серотипов 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 15B, 18, 19F, 23F выявило абсолютную специфичность анализа в отношении Ps9N, чувствительность (IC₅₀) которого составила 33 нг/мл, а предел определения (IC₈₀) – 2.5 нг/мл. Дополнительное исследование специфичности анализа на суспензиях (10⁹ м.к/мл) пневмококка серотипов 1-33 подтвердило селективность теста в отношении серотипа 9N. Возможность идентификации *S. pneumoniae* типа 9N (IC₅₀=106 м.к./мл), а также выявления Ps9N в сыворотке крови и моче позволяет рассматривать этот тест в качестве диагностического – для типирования возбудителя.

Разработанная ИФА-система может найти применение для качественной и количественной характеристики