УДК 578.7

Панасенко А.В., Аполлонова Н.В., Кузнецова А.М.

ОПЫТ РАЗРАБОТКИ ВАКЦИН ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ БОЛЕЗНИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ЭБОЛА

ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России

Аннотация. *Обобщены сведения научной литературы об опыте разработки вакцин для предупреждения болезни, вызванной вирусом Эбола. Рассмотрены патогенез и клинические проявления данной болезни. Оценен полученный опыт для борьбы с другими вирусными заболеваниями.*

Ключевые слова: *болезнь, вызванная вирусом Эбола; эпидемия; патогенез; клинические проявления; вакцины; иммунитет*

EXPERIENCE IN THE DEVELOPMENT OF VACCINES TO PREVENT EBOLA VIRUS DISEASE

Panasenko A.V., Apollonova N.V., Kuznetsova A.M.

Tver State Medical University

Summary. *The data of scientific literature on the experience of developing vaccines for the prevention of the disease caused by the Ebola virus are summarized. The pathogenesis and clinical manifestations of this disease are considered. Experience gained in combating other viral diseases was evaluated.*

Keywords*: Ebola virus disease; epidemic; pathogenesis; clinical manifestations; vaccines; immunity*

Актуальность. Болезнь, вызванная вирусом Эбола (БВВЭ) (прежнее название – геморрагическая лихорадка Эбола), – одно из самых опасных инфекционных заболеваний, поражающих человека и приматов. С момента идентификации первой вспышки в 1976г. в мире зарегистрировано более 25 аналогичных эпизодов, самый крупный из которых в 2014-2016гг. перерос в эпидемию и унес жизни свыше 11 тыс. человек. В настоящее время одновременно в восточной и западной частях Демократической Республики Конго (ДРК) протекают две независимые вспышки БВВЭ [3]. В эпидемиологическом процессе, вызванном вирусом Эбола, выделяется два периода: с 1976 по 2013гг. (открытие и изучение возбудителя) и с декабря 2013 по 2016гг. (с увеличением числа заболевших и распространением в другие страны мира) [14]. На данный момент эффективного лечения данного заболевания не существует. Прошедшая в 2014г. по Южной Африке эпидемия геморрагической лихорадки Эбола привела мировое сообщество к необходимости разработки эффективной вакцины [12]. Координация деятельности медицинского сообщества способствует достижению успеха как при решении глобальных, так и региональных проблем в здравоохранении. Среди успешных проектов Всемирной организации здравоохранения – разработка вакцин и вакцинация от ряда заболеваний, таких как полиомиелит, корь и оспа, а в последние годы – противодействие пандемии COVID-19 [1, 9, 11].

Цель исследования: анализ опыта разработки вакцин для предупреждения болезни, вызванной вирусом Эбола.

Материалы и методы. Проведено обзорно-аналитическое исследование научных публикаций об опыте разработки вакцин для предупреждения болезни, вызванной вирусом Эбола. Применялись методы исследования: теоретический и сравнительно-сопоставительный анализ, интерпретация и обобщение научных данных, экспертная оценка.

Результаты и их обсуждение. Вирус Эбола (EBOV) назван по названию реки, в окрестностях которой в Республике Заир в 1976г. возникла вспышка ранее неизвестного заболевания с летальностью 90% [4, 5, 6]. Одновременно был выявлен очаг болезни с теми же

симптомами в Южном Судане. Развитие геморрагической лихорадки Эбола (ГЛЭ) включает следующие стадии: инкубационный период, ранняя симптоматическая стадия, поздняя симптоматическая стадия, терминальный период или период реконвалесценции [4]. Начальные стадии заболевания имели выраженное сходство с течением гриппа: на фоне общей интоксикации организма, наблюдались слабость, головная боль, миалгия, потеря аппетита и лихорадка. В дальнейшем возникли нарушения работы желудочно-кишечного тракта (боли в эпигастрии, рвота, диарея), дыхательной системы (кашель, одышка, боль в груди), а также и со стороны сердечно-сосудистой системы. На 7-12 день заболевания появлялись геморрагические симптомы: петехиальная сыпь, кровоизлияния в слизистые оболочки, кровь в стуле и рвотных массах. При прогрессировании болезни человек умирал в течение 6-7 дней, либо наступал период реконвалесценции [10, 15].

На сегодняшний день вирус Эбола (Ebolavirus) изучен достаточно хорошо. Это представитель отряда Mononegavirales, семейства Filoviridae, рода Ebolaviruses, куда входит 5 видов: Bundibugyo ebolavirus (BDBV), Zaire ebolavirus (ZEBOV), Reston ebolavirus (RESTV), Sudan ebolavirus (SUDV), Tai Forest ebolavirus (TAFV). Наибольшей патогенностью для человека обладают ZEBOV, BDBV и SUDV. Для разработки препарата из сыворотки крови лошадей, который содержит иммуноглобулин против лихорадки Эбола, потребовалось 20 лет. Он был разработан в Вирусологическом центре Научно-исследовательского института микробиологии Министерства обороны Российской Федерации. За это время произошло более 20 вспышек болезни, вызванной вирусом Эбола и умерло более 11 000 человек. Только в 2015г. в России была зарегистрирована первая вакцина против БВВЭ, которая была произведена в ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи». Для этого были использованы различные протоколы лечения, многие препараты, в том числе даже экспериментальные, и также плазма выздоравливающих. Сейчас в мире известно более 10 вакцин, четыре из которых зарегистрированы и имеют стопроцентную эффективность [5].

Вирус Эбола имеет геном, который представлен одноцепочечной минус-нитью РНК и включает в себя семь генов. Эти гены кодируют набор белков, которые выполняют определенные функции: NP (нуклеопротеин, упаковывает РНК в вирионы), VP40 (основной матриксный белок, участвует в сборке и почковании вирионов), VP35 (белок нуклеокапсида, обуславливает вирулентность), GP (гликопротеин) и его изоформа – sGP, VP30 (минорный нуклеопротеин, участвует в упаковке вирусной РНК, является активатором транскрипции), VP24 (минорный белок, участвует в сборке вирусных частиц), L (катализирует редактирование РНК). Главную роль в связывании с рецептором клетки, проникновением вируса в клетку и слиянии мембран играет белок GP, находящийся на поверхности вириона в виде шипов. Его форма – sGP – препятствует возникновению иммунного ответа организма. Вирус Эбола имеет липидную оболочку.

С помощью белка GP вирионы адсорбируются на поверхности клеток. После вирус проникает в цитоплазму клетки и избавляется от оболочки, реплицируется. Там же в цитоплазме происходит и упаковка геномной РНК и сборка новых вирионов, которые выходят из клетки путем почкования. При массовом выходе вирусных частиц клетка погибает. Клетками-мишенями для вируса Эбола являются макрофаги, моноциты и дендритные клетки. Вирус попадает в лимфоузлы через лимфатические сосуды, а в печень и селезенку через кровь, затем распространяется по всему организму.

Вирус Эбола повышает выработку медиаторов воспаления (интерфероны, интерлейкины), и это приводит к дисбалансу иммунной системы и ведет к развитию инфекционного процесса. Происходит избыточное образование провоспалительных цитокинов (цитокиновый шторм), гиперпродукция активных форм кислорода (окислительный стресс), повышение концентрации оксида азота в крови [8].

Природным резервуаром вируса Эбола являются крыланы. Передача вируса человеку происходит при употреблении крыланов в пищу, либо через промежуточное звено (шимпанзе, антилопы). Пути передачи вируса от человека к человеку происходит фекально-оральным и

контактным. Впервые в 1980г. на морских свинках была испытана вакцина (на основе инактивированного вируса Эбола), однако, она оказалась неэффективной для приматов. Следующим этапом было создание ДНК-вакцин, которые включали в себя ген GP, либо ген NP. Но такие вакцины имели следующий недостаток: для достижения высокой степени защиты требовалась многократная вакцинация (не менее 5 раз). Позднее удалось разработать эффективную вакцину на основе рекомбинантного вирусного вектора, которая обеспечивала устойчивый иммунитет после одной – двух инъекций. Были зарегистрированы две российские вакцины: гомологичная («ГамЭвак»), основанная на Ad5 и гетерологичная («ГамЭвакКомби»), основанная на рекомбинантном вирусе везикулярного стоматита (VSV) и рекомбинантного аденовируса человека серотипа 5 (Ad5). Обе вакцины выскоэффективны (на 100%), они вызывают формирование высокого уровня GP-специфичных антител и Т-клеточного ответа [2, 7, 16].

Вакцина от вируса Эболы была получена при помощи биотехнологии, без использования патогенного вируса Эбола. В рекомбинантные векторы был встроен единственный ген – ген GP вируса Эбола. Поэтому же принципу разработана комбинированная векторная вакцина «Гам-Ковид-Вак» (рег. №: ЛП-006395 от 11.08.2020) для профилактики новой коронавирусной инфекции (COVID-19). В рекомбинантные векторы (аденовирусы) был встроен ген вируса SARS-CoV2, кодирующий S-белок (аналогичный гену GP вируса Эбола). Препарат также включает в себя два компонента (применение двух векторов является уникальной разработкой Центра имени Н.Ф. Гамалеи), которые вводятся внутримышечно с интервалом в три недели. Еще одна двухкомпонентная российская вакцина «КовиВак» (инактивированная) была разработана в ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (рег. №: ЛП-006800 от 19.02.2021). По статистике на 30.03.2021г. в России привито обоими компонентами более 4 290 тыс. человек. Серьезных побочных эффектов не выявлено [13].

Заключение. Российские ученые и медицинские работники проделали огромную работу по изучению вируса Эбола, хотя болезнь, вызываемая этим вирусом, не распространилась на территорию России. Именно благодаря тому, что были разработаны методы лечения и вакцины от вируса Эболы, эпидемия этого вируса не превратилась в пандемию и не стала проблемой для всего мира. Российские ученые внесли огромный вклад в создание вакцины для профилактики болезни, вызываемой вирусом Эбола (БВВЭ). Многолетний опыт, полученный в ходе борьбы с этой инфекцией, позволил за короткий срок создать эффективные и безопасные вакцины от новой коронавирусной инфекции COVID-19, так как между этими двумя вирусами и болезнями, которые они вызывают, имеется некоторое сходство: в строении вирусов, патогенезе заболеваний и методах их лечения. Все это дает возможность российским ученым и медицинским работникам успешно бороться с распространением данных опасных инфекционных заболеваний, спасать жизни людей не только в России, но и во всем мире.

Литература:

1. Акимов А.В. Роль ВОЗ в борьбе с COVID-19. Итоги первого года пандемии [Электронный ресурс] // Международная жизнь. 2021. №5. URL: https://interaffairs.ru/jauthor/material/2500 (дата обращения: 20.09.2022).
2. Векторные вакцины против болезни, вызванной вирусом Эбола / И.В. Должикова [и др.] // Acta Naturae. 2017. Т.9, №4 (35). С. 87-95.
3. Вирус Эбола (Filoviridae: Ebolavirus: Zaire ebolavirus): фатальные адаптационные мутации / И.В. Должикова [и др.] // Вопросы вирусологии. 2021. Т. 66. № 1. С. 7-16.
4. Геморрагическая лихорадка Эбола: свойства возбудителя и разработка вакцин и химиопрепаратов / О.И. Киселев [и др.] // Молекулярная биология. 2015. Т. 49, №4. С. 541-554.

5. Геморрагическая лихорадка Эбола: этиология, эпидемиология, патогенез и клинические проявления / К.В. Жданов [и др.] // Клиническая медицина. 2015. Т. 93, №8. С. 23-29.
6. Жданов К.В. Холиков И.В. Болезнь, вызываемая вирусом Эбола: от теории к практике // Журнал инфектологии. 2015. Т.7, №1. С. 5-17.
7. Использование гликопротеина GP для создания универсальной вакцины против лихорадки Эбола / И.В. Должикова [и др.] // Вестник Российского государственного медицинского университета. 2019. №1. С. 86-93.
8. Молекулярные механизмы проникновения вируса Эбола в пермиссивные клетки / Т.Е. Сизикова [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. 2015. №3. С. 89-93.
9. Невоструева А.А., Томак П.С., Жмакин И.А. Эпидемиологическая ситуация по коревой инфекции среди детей в Тверской области и меры по ее профилактике (обзор литературы) // Молодежь, наука, медицина : материалы 67-й Всеросс. межвузовской студенческой науч. конф. с междунар. участием. Тверь, 2021. С. 447-452.
10. Некоторые экологические характеристики вируса Эбола в природных очагах / Т.Е. Сизикова [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2018. №2. С. 119-126.
11. Основные результаты деятельности по улучшению состояния среды обитания и защите населения Тверской области ОФТ коревой инфекции / В.А. Синода [и др.] // Медицина. 2020. Т. 8. № 2 (30). С. 94-107.
12. Пугачева М.Г. Специфическая профилактика вируса Эбола // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. 2017. № 2 (39). С. 87-88.
13. Статистика вакцинации от коронавируса [Электронный ресурс] / GOGOV : [сайт]. URL: https://gogov.ru/articles/covid-v-stats (дата обращения: 20.09.2022).
14. Хайтович А.Б. Лихорадка Эбола – проблема международного значения // Таврический медико-биологический вестник. 2017. Т. 20, №2-1. С. 161-171.
15. Шкарин В.В., Соринсон С.Н. Основные тропические инфекции: эпидемиология, клиника, диагностика, лечение, профилактика: учебное пособие. Нижний Новгород: Нижегородская гос. мед. акад., 1997. 68 с.
16. Masci J.R. Разработка вакцины против вируса Эбола // Актуальная инфектология. 2015. №4 (9). С. 105-106.