

УДК 615.371

Векторные вакцины против болезни, вызванной вирусом Эбола

И. В. Должикова^{1*}, Е. А. Токарская¹, А. Ш. Джаруллаева¹, А. И. Тухватулин¹,
Д. В. Щебляков¹, О. Л. Воронина¹, С. И. Сыромятникова², С. В. Борисевич², В. Б. Пантюхов²,
В. Ф. Бабира³, Л. В. Колобухина⁴, Б. С. Народицкий¹, Д. Ю. Логунов¹, А. Л. Гинцбург¹

¹Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи Министерства здравоохранения Российской Федерации, 123098, Москва, ул. Гамалеи, 18

²48 Центральный научно-исследовательский институт Министерства обороны Российской Федерации, 141306, Московская обл., Сергиев Посад-6, ул. Октябрьская, 11

³Филиал № 7 «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, 141306, Московская обл., Сергиев Посад-6, ул. Новая, 4

⁴Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы, 125367, Москва, Волоколамское ш., 63

*E-mail: i.dolzhikova@gmail.com

Поступила в редакцию 02.03.2017

Принята к печати 05.06.2017

РЕФЕРАТ Болезнь, вызванная вирусом Эбола (БВВЭ), – одно из опаснейших инфекционных заболеваний человека и животных. Впервые вспышка этого заболевания произошла в 1976 году в Судане и Заире. С тех пор было зафиксировано более 20 вспышек, самая крупная из которых в 2014–2016 годах переросла в эпидемию на территории Западной Африки и унесла жизни более 11000 человек. Хотя наиболее эффективным средством борьбы с эпидемиями является вакцинопрофилактика, к началу эпидемии БВВЭ в мире не было ни одной зарегистрированной и разрешенной к применению вакцины. Разработка первых вакцин против БВВЭ началась еще в 1980 году и прошла огромный технологический путь от инактивированных до генно-инженерных вакцин на основе рекомбинантных вирусных векторов. Данный обзор посвящен векторным вакцинам против БВВЭ, которые показали наибольшую эффективность в доклинических исследованиях и в настоящее время находятся на разных этапах клинических исследований. Особое внимание уделено механизмам развития иммунного ответа, важным для защиты организма от БВВЭ, а также ключевым параметрам вакцин, необходимых для индукции длительного протективного иммунитета против БВВЭ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА вакцины против болезни, вызванной вирусом Эбола, векторные вакцины, рекомбинантные вирусные векторы, вирус Эбола.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ Ad3, ChAd3 – рекомбинантный аденовирус шимпанзе серотипа 3; Ad5 – рекомбинантный аденовирус человека серотипа 5; Ad26 – рекомбинантный аденовирус человека серотипа 26; BDBV – вирус Эбола Бундибугио; GMT – геометрическое среднее титра; GMC – геометрическое среднее концентрации; GP – гликопротеин; MARV – вирус Марбург; MVA – рекомбинантный модифицированный вирус осповакцины Анкара; NP – нуклеопротеин; RESTV – вирус Эбола Рестон; SUDV – вирус Эбола Судан; TAFV – вирус Эбола леса Тай; VSV – рекомбинантный вирус везикулярного стоматита; ZEBOV – вирус Эбола Заир; БВВЭ – болезнь, вызванная вирусом Эбола; БОЕ – бляшкообразующие единицы; ВНА – вирус-нейтрализующие антитела; вч – вирусные частицы; ИФНгамма – интерферон гамма; НЯ – нежелательное явление.

БОЛЕЗНЬ, ВЫЗВАННАЯ ВИРУСОМ ЭБОЛА

Вирус Эбола вызывает одно из самых опасных заболеваний, поражающих человека и приматов. Болезнь, вызываемая вирусом Эбола (БВВЭ), характеризуется тяжелым течением, общей интоксикацией и высоким уровнем летальности, достигающим 90% [1–3]. Вирус рода Эбола (*Ebolavirus*) входит

в семейство Filoviridae. Вирусные частицы всех вирусов семейства Filoviridae (отряд Mononegavirales) имеют характерную филаментоподобную форму, их геном представлен одноцепочечной РНК с отрицательной полярностью. Выделяют три рода филовирусов: *Ebolavirus*, *Marburgvirus* и *Cuevavirus*. Из них выраженной патогенностью для человека обладают

Ebolaviruses и *Marburgviruses*, а наиболее патогенным является вирус Эбола (ЕВОВ). В настоящее время обнаружено пять видов вируса Эбола: *Bundibugyo ebolavirus* (BDBV), *Zaire ebolavirus* (ZEBOV), *Reston ebolavirus* (RESTV), *Sudan ebolavirus* (SUDV), *Tai Forest ebolavirus* (ТАФV), из которых ZEBOV, SUDV и BDBV представляют наибольшую опасность для человека [4, 5].

Впервые БВВЭ была выявлена в 1976 году в Ямбуку (Демократическая Республика Конго, в то время северная часть Заира) и в Нзаре (Судан). В том же году от больного, который проживал вблизи реки Эбола, был впервые выделен возбудитель БВВЭ – вирус Эбола (*Ebolavirus*) [6, 7].

С момента выделения патогена и до настоящего времени зарегистрировано более 20 вспышек БВВЭ, самая крупная из которых в 2014–2016 годах переросла в эпидемию (28616 случаев) и унесла жизни более 11000 человек [8]. К моменту этой эпидемии в мире не было зарегистрировано ни профилактических, ни терапевтических средств против БВВЭ. В то же время в Вирусологическом центре научно-исследовательского института Минобороны России для экстренной профилактики и лечения групп высокого риска был разработан специфический гетерологичный (лошадиный) иммуноглобулин против лихорадки Эбола, который показал 100% протективную активность в опытах на обезьянах [9]. В связи с высоким уровнем смертности во время последней эпидемии БВВЭ и распространением вируса за пределы Африки в начале августа 2014 года был создан Комитет ВОЗ, который пришел к выводу, что начавшаяся вспышка БВВЭ представляет собой чрезвычайную ситуацию, имеющую международное значение, что значительно ускорило разработку профилактических и терапевтических средств против БВВЭ. Так, через 2 года было создано несколько вакцинных препаратов, которые в настоящее время находятся на различных стадиях клинических исследований, а две вакцины, разработанные в России, зарегистрированы для медицинского применения.

ВАКЦИНЫ ПРОТИВ БВВЭ: ИСТОРИЯ И СТРАТЕГИИ РАЗРАБОТКИ

Наиболее эффективным и экономичным способом защиты от инфекционных заболеваний является вакцинопрофилактика, однако к началу последней вспышки лихорадки Эбола (2014–2016) не было ни одной разрешенной к применению вакцины.

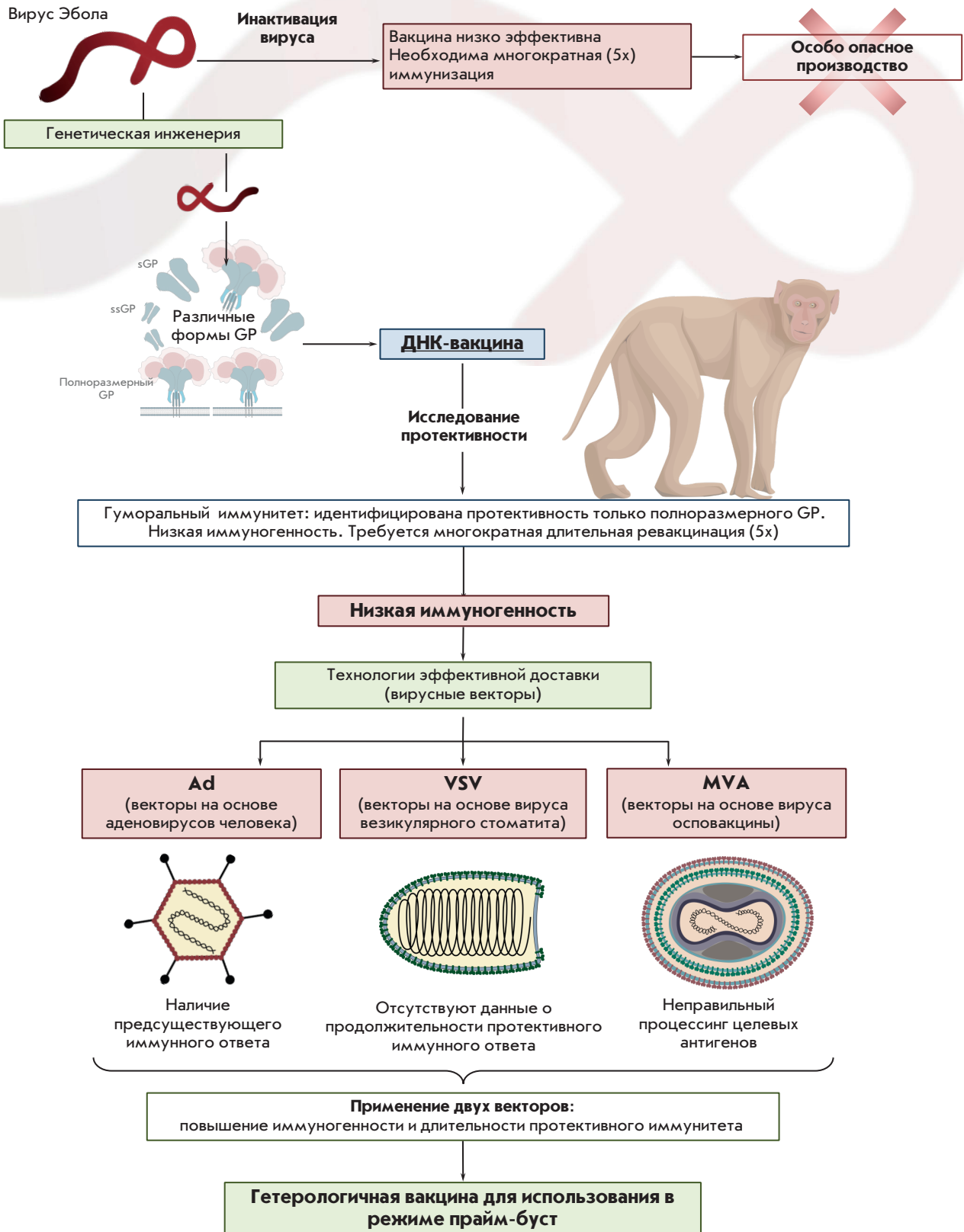
Разработка первых вакцин от лихорадки Эбола началась после идентификации вируса и фокусировалась в основном на попытках создать эффективную вакцину на основе инактивированного вируса Эбола

(*рисунок*). В 1980 году на морских свинках была апробирована первая кандидатная вакцина на основе инактивированного нагреванием или формалином вируса Эбола, которая показала 100% протективность [10]. Однако, несмотря на высокую эффективность у морских свинок, вакцина не обеспечивала должный уровень защиты приматов от летальной инфекции [11]. Еще одним минусом такой вакцины были крайне опасные условия производства. Все вместе делало внедрение такой вакцины в клиническую практику нецелесообразным (*рисунок*).

Для создания эффективной и безопасной вакцины потребовалось еще более 15 лет. Связано это с тем, что длительное время оставались непонятными особенности экспрессии основного протективного антигена GP вируса Эбола. Прорыв был совершен в 1995 году, когда была опубликована статья Волчкова В.Е. и соавт. [12]. Было показано, что в результате редактирования РНК вирусной полимеразой образуется несколько форм GP, из которых только 20% представляют собой полноразмерный оболочечный антиген GP [12] (*рисунок*). В той же работе обнаружили, что GP, экспрессируемый в эукариотических клетках, подвергается обширному гликозилированию, что, как оказалось впоследствии, критично для сохранения иммуногенности и протективности антигена [12, 13].

Понимание особенностей биосинтеза различных форм GP привело, в первую очередь, к созданию кандидатных ДНК-вакцин. Плазмидные векторы, на основе которых сконструированы такие вакцины, содержали ген полноразмерного гликопротеина GP или ген нуклеопротеина вируса Эбола. Эти вакцины показали достаточно высокий уровень протекции в исследованиях на животных, причем эффективность ДНК-вакцины, несущей ген гликопротеина GP вируса Эбола, была выше, чем у вакцины, несущей ген нуклеопротеина NP вируса Эбола [14]. Однако использование таких вакцин требовало многократного (5 раз) введения препарата для достижения высокого уровня протективности [15], что является критическим лимитирующим фактором для эффективного их применения в условиях разворачивающейся эпидемии.

Проблема многократной вакцинации разрешилась с распространением технологии получения рекомбинантных вирусных векторов (*рисунок*). Такие векторы, в отличие от ДНК-вакцин, обеспечивают высокий и длительный уровень экспрессии целевого транскрипта, что позволяет индуцировать протективный иммунитет после одной-двух иммунизаций [16–18]. В экспериментах с прямым сравнением показано, что иммунный ответ значительно быстрее формируется при введении кандидатной вакцины на основе рекомбинантного вирусного вектора, нежели на ос-



Стратегии разработки вакцин против БВЭЭ

нове плазмидной ДНК [16]. При этом необходимо отметить, что при иммунизации наряду с гуморальным иммунным ответом развивался более выраженный клеточный (CD8+ и CD4+) иммунный ответ, что, как оказалось впоследствии, является ключевым моментом для защиты от лихорадки Эбола. В различных исследованиях было показано, что ключевую роль в формировании протективного иммунитета к вирусу Эбола играет именно клеточный иммунитет [19, 20]. При направленном истощении CD3+ (CD8+ и CD4+) клеток у иммунизированных против БВВЭ обезьян происходило снижение протективного иммунитета, сформированного вакцинацией, что приводило к гибели всех животных от инфекции, вызванной вирусом Эбола. При истощении только CD8+ клеток у иммунизированных обезьян также снижался протективный ответ: погибли 80% животных. Тогда как пассивный перенос поликлональных антител к вирусу Эбола в высоких титрах от вакцинированных обезьян к наивным обеспечивал неполную их защиту от летальной инфекции: 75% особей погибли, несмотря на высокие титры общих антител IgG и ВНА в сыворотке периферической крови [20]. Косвенно важное значение клеточного иммунитета было подтверждено тем, что у людей, выживших после перенесенной БВВЭ, в периферической крови наблюдалось повышение количества специфических CD8+ клеток по сравнению со здоровыми людьми. При этом количество специфических CD4+ клеток практически не увеличивалось [21].

Обобщая более чем тридцатилетнюю историю исследований, направленных на разработку эффективной вакцины против БВВЭ, можно сделать вывод, что «идеальная» вакцина против лихорадки Эбола должна индуцировать формирование клеточного и гуморального иммунного ответа, должна вводиться минимальное количество раз, а также формировать длительный протективный иммунитет.

Использование рекомбинантных вирусных векторов позволяет обеспечить все указанные условия, в связи с чем именно вакцины, разработанные на их основе, поддержаны ВОЗ во время последней эпидемии БВВЭ в качестве перспективного направления разработки вакцин против лихорадки Эбола.

ВЕКТОРНЫЕ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ БВВЭ, ВЫШЕДШИЕ В КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основная часть разрабатываемых вакцин против лихорадки Эбола основана на использовании рекомбинантных вирусных векторов, экспрессирующих протективный антиген GP – полноразмерный поверхностный гликопротеин вируса Эбола.

В настоящее время завершены клинические исследования фазы 3 вакцины на основе рекомби-

нантного вируса везикулярного стоматита (VSV). Вакцины на основе VSV, кодирующие GP вируса Эбола Заир (1995 Киквит) и Судан, показали свою эффективность в серии доклинических исследований на приматах [22, 23]. В серии клинических исследований показана высокая иммуногенность вакцины на основе VSV [24, 25]. Вакцина индуцировала высокий уровень GP-специфичных антител (*таблица*), ассоциированных с протективностью в исследованиях на приматах. В клинических исследованиях, проведенных в Европе и Африке, было показано, что использование вакцины на основе VSV в различных дозах приводило к индукции гуморального иммунного ответа, при этом уровни GP-специфичных антител были сходны. В фазе 3 клинических исследований в Гвинее (с использованием кольцевой вакцинации) показана 100% эффективность вакцины [26, 27].

Вакцина на основе рекомбинантного аденовируса человека серотипа 5 (Ad5), кодирующая полноразмерный GP 2014 ZEBOV, прошла фазу 1 клинических исследований в Китае [28, 29]. Введение высокой дозы вакцины (1.6×10^{11} вч) индуцировало выработку высокого уровня GP-специфичных антител в титре 1 : 1306 у 100% добровольцев через 1 мес. после вакцинации, Т-клеточный ответ имел максимум на 14 день, но снизился к 28 дню исследования. Через 6 мес. после вакцинации титр антител к GP значительно снизился и составил 1 : 198 (*таблица*). Ревакцинацию добровольцев проводили через 6 мес. после первичной вакцинации. Через 4 недели после ревакцинации вакцина индуцировала формирование высокого уровня GP-специфичных антител (титр 1 : 11825) в сыворотке крови добровольцев. Через 1 год после ревакцинации титр GP-специфичных антител в сыворотке крови добровольцев составил 1 : 857. Одну из главных проблем, ограничивающих использование векторов на основе Ad5, представляет широкая распространенность в популяции предсуществующего иммунитета к Ad5 (наличие Ad5-нейтрализующих антител). Показано [29, 30], что наличие антител к Ad5 до вакцинации приводит к индукции более низкого GP-специфичного гуморального и Т-клеточного ответа после вакцинации. Однако во время клинических исследований вакцины в Китае было показано, что применение высокой дозы вакцины на основе Ad5 способно снизить негативное влияние предсуществующего иммунитета на формирование GP-специфичного иммунного ответа [29].

Другой способ решения проблемы предсуществующего иммунитета к вакцинному вектору – использование таких серотипов рекомбинантных векторов, предсуществующий иммунитет к которым редко детектируется в человеческой популяции [31], напри-

ОБЗОРЫ

Вакцины, которые находятся на разных стадиях клинических исследований

Вакцина	Доза	Происхождение антигена	Иммунный ответ (титр EBOV GP-специфичных IgG)	Наиболее частое НЯ	Ссылка
Ad5	Низкая (2×10^9 вч) Высокая (2×10^{10} вч)	EBOV SUDV	GMT: Низкая: 85 (День 28) Высокая: 155 (День 28)	Головная боль	[30]
Ad5	Низкая (4×10^{10} вч) Высокая (1.6×10^{11} вч)	EBOV	GMT: Низкая: 682.7 (День 28) Высокая: 1305.7 (День 28)	Боль в месте введения	[28]
Ad5	Прайм-буст (6 мес.) Низкая (4×10^{10} вч) Высокая (1.6×10^{11} вч)	EBOV	GMT: Низкая: 682.7 (День 28) 575.5 (6 мес.) 6110 (День 28 после бустирования) 674.1 (12 мес. после бустирования) Высокая: 1305.7 (День 28) 197.9 (6 мес.) 11825 (День 28 после бустирования) 856.8 (12 мес. после бустирования)	Боль в месте введения	[29]
Ad26+ MVA	Группа 1 Праймирование: Ad26 (5×10^{10} вч) Бустирование: MVA (10^8 TCID ₅₀) Группа 2: Праймирование: MVA (10^8 TCID ₅₀) Бустирование: Ad26 (5×10^{10} вч)	EBOV; SUDV; MARV; TAFV	GMC: Группа 1: 7553 (День 21) Группа 2: 18474 (День 21)	Боль в месте введения	[41]
ChAd3	Низкая (2×10^{10} вч) Высокая (2×10^{11} вч)	EBOV; SUDV	GMT: Низкая: 331 (День 28) Высокая: 2037 (День 28)	Лихорадка	[32]
ChAd3+ MVA	Праймирование: ChAd3 Группа 1 (1×10^{10} вч) Группа 2 (2.5×10^{10} вч) Группа 3 (5×10^{10} вч) Бустирование: MVA 1.5×10^8 БОЕ 3 $\times 10^8$ БОЕ	EBOV; SUDV; MARV; TAFV	GMT: Праймирование: 758 (6 мес.) Бустирование: 1750 (6 мес.)	Боль в месте введения	[33, 42]
ChAd3	Группа 1 (2.5×10^{10} вч) Группа 2 (5×10^{10} вч)	EBOV; SUDV	GMC: Группа 1: 51 мкг/мл (День 28) Группа 2: 44.9 мкг/мл (День 28)	Усталость	[43]
ChAd3+ MVA	Праймирование: ChAd3 Группа 1 (1×10^{10} вч) Группа 2 (2.5×10^{10} вч) Группа 3 (5×10^{10} вч) Группа 4 (1×10^{11} вч) Бустирование: MVA 2×10^8 вч	EBOV; SUDV; MARV; TAFV	GMT: Праймирование Группа 1: 295.0 (День 28) Группа 2: 204.6 (День 28) Группа 3: 555.8 (День 28) Группа 4: 1493.6 (День 28) Бустирование: 9279.6 (День 28)	Боль в месте введения	[39]
rVSV	Места 1&2: Группа 1 (3×10^6 БОЕ) Группа 2 (2×10^7 БОЕ) Место 3: Группа 1 (3×10^5 БОЕ) Группа 2 (3×10^6 БОЕ) Место 4: Группа 1 (1×10^7 БОЕ) Группа 2 (5×10^7 БОЕ)	EBOV	GMT: Место 1: Группа 1: 1392.9 (День 28) Группа 2: 1969.8 (День 28) Место 2: Группа 1: 1492.9 (День 28) Группа 2: (-) (День 28) Место 3: Группа 1: 1055.6 (День 28) Группа 2: 2570.9 (День 28) Место 4: Группа 1: 1064.2 (День 28) Группа 2: 1780.1 (День 28)	Боль в месте введения	[24]

rVSV	Группа 1 (3×10^5 БОЕ)	EBOV	GMT: Группа 1: 344.5 (День 28)	Боль в месте введения	[44]
rVSV	Группа 1 (3×10^6 БОЕ) Группа 2 (2×10^7 БОЕ)	EBOV	GMT: Группа 1: 1300 (День 28) Группа 2: 4079 (День 28)	Боль в месте введения	[25]
rVSV	Группа (2×10^7 БОЕ)	EBOV	-	Боль в месте введения	[26]
DNA	Группа 1 (2.0 мг) Группа 2 (4.0 мг) Группа 3 (8.0 мг)	EBOV; SUDV	-	Местные реакции	[15]
DNA	Праймирование: Группа (4.0 мг) Бустирование: Группа (4.0 мг)	EBOV; SUDV; MARV	GMT: Группа: 31.8 (День 28)	Боль в месте введения	[45]
DNA	Группа (4.0 мг)	EBOV; SUDV; MARV	GMT: Группа: 31.0 (День 28)	Боль в месте введения	[46]
VSV+ Ad5	Группа 1: Праймирование VSV 1.25×10^7 БОЕ Бустирование Ad 1.25×10^{11} вч Группа 2: Праймирование VSV 2.5×10^7 БОЕ Бустирование Ad 2.5×10^{11} вч	EBOV	Группа 1: 33.51 (День 21) 343.1 (День 28) 2540 (День 42) Группа 2: 55.49 (День 21) 1230 (День 28) 3277 (День 42)	Боль в месте введения	[40]

мер, аденовирусов человека серотипа 26 или аденовирусов шимпанзе серотипа 3 (Ad3).

Вакцина на основе Ad3 прошла фазу 1 клинических исследований и перешла к фазам 2–3. Вакцинные векторы на основе Ad3 несут в своем составе ген GP вируса Эбола 1976 Майинга-Заир или ген GP вируса Эбола Гулу-Судан. По результатам клинических испытаний фазы 1, проведенных в США [32], показано, что вакцина индуцировала формирование высокого уровня GP-специфичных антител (титр 1 : 2037) и Т-клеточного ответа, которые ассоциированы с протективностью на модели ННР. Однако в клинических исследованиях, проведенных в Англии [33], отмечен низкий титр GP-специфичных антител – 1 : 469 (средние значения не достигали уровней, протективных для приматов), Т-клеточный ответ имел максимум на 14 день исследования и снизился к 28 дню.

Одной из проблем разработанных вакцин против БВВЭ является снижение протективного иммунного ответа через несколько месяцев после иммунизации. Эту проблему можно решить при использовании гетерологичных вакцин, которые вводятся в режиме прайм-буст (рисунки). Именно такая стратегия вакцинации против лихорадки Эбола была рекомендована ВОЗ в качестве наиболее перспективной [34]. Также следует обратить внимание, что рекомбинантные вирусные векторы имеют свои недостатки

(наличие предсуществующего иммунитета к вакцинному вектору на основе Ad5 [35], неправильный процессинг целевых антигенов при использовании вакцинного вектора на основе MVA [36], отсутствие данных о продолжительности протективного иммунного ответа для вакцинного вектора на основе VSV [37]), которые можно элиминировать при использовании гетерологичной вакцинации (рисунки).

В серии доклинических исследований на приматах [38] показано, что гомологичная вакцинация вектором на основе Ad3 (Ad3 + Ad3) вызывает кратковременную 100% протективность (5 недель), однако при таком режиме вакцинации к 8 мес. протективность снижалась до 33%. При использовании гетерологичного режима вакцинации (Ad3 + MVA) протективность через 8 мес. после бустирования составила 100%.

Гетерологичная вакцина на основе Ad3 и рекомбинантного модифицированного вируса осповакцины Анкара (MVA) прошла фазу 1 клинических исследований. Вакцинные векторы на основе Ad3 несут ген GP вируса Эбола 1976 Майинга-Заир или вируса Эбола Гулу-Судан, векторы MVA (мультивалентный MVA-BN-filo) – гены GP EBOV, SUDV, MARV, ген NP Тайфорест. Показано, что использование режима гетерологичной вакцинации позволило многократно усилить как гуморальный, так и клеточный иммунный ответ [39]. Более того, использование вакцины на основе комбинации Ad3 и MVA позволило со-

хранить высокие титры GP-специфических антител (1 : 1750) через 6 мес. после бустирования.

В РФ в соответствии с рекомендациями ВОЗ разработана гетерологичная комбинированная векторная вакцина против БВВЭ, основанная на двух рекомбинантных вирусных векторах, экспрессирующих гликопротеин вируса Эбола, – рекомбинантном вирусе везикулярного стоматита (VSV-GP) и рекомбинантном аденовирусе человека 5 серотипа (Ad-GP) – для введения в режиме прайм-буст [40].

В серии доклинических исследований на приматах показано, что иммунизация этой вакциной позволила добиться 100% уровня протективности как при заражении животных через 3 недели после иммунизации, так и через 5 мес. после иммунизации.

Клинические исследования безопасности и иммуногенности показали, что вакцина обладает высоким уровнем безопасности и иммуногенности при применении у здоровых добровольцев.

В процессе исследования безопасности вакцины не выявлено ни одного серьезного нежелательного явления (НЯ). Все НЯ носили слабый или умеренный характер, появлялись в течение первых 2 дней после вакцинации и проходили в течение последующих 3 дней. Самыми распространенными НЯ были боль в месте введения, головная боль и слабость/усталость, что характерно для большинства вакцин, основанных на рекомбинантных вирусных векторных системах.

Эффективность вакцины оценивали по различным параметрам гуморального и клеточного иммунного ответа. Уровень сероконверсии составил 100%. Уровень ZEBOV-GP-специфических IgG на 42 день исследования составил в среднем 1 : 3277 в группе, которой вводили полную дозу вакцины. Важно обратить внимание на то, что иммунизация только VSV-GP в той же дозе индуцировала формирование антител в титре 1 : 538 к 42 дню, что значительно ниже титров, полученных при гетерологичной вакцинации. С помощью анализа нейтрализации вируса на 28 день у 93.1% добровольцев в группе, получавшей полную дозу вакцины, обнаружены вируснейтрализующие антитела со средним титром 1 : 20. Клеточный иммунный ответ оценивали по выработке ИФНгамма мононуклеарными клетками периферической крови после стимуляции антигенами – ответ обнаружен у 100% добровольцев на 42 день исследования.

Несмотря на то что опубликованы данные о негативном влиянии предсуществующего иммунитета к аденовирусам, не обнаружено значимой корреляции между уровнем Ad5-нейтрализующих антител и уровнем GP-специфического гуморального и клеточного ответа при иммунизации здоровых добровольцев вакциной на основе VSV и Ad. Это свидетельствует о том, что использование гетерологичной

вакцинации позволило нивелировать негативное влияние предсуществующего иммунитета к вакцинным векторам на основе аденовируса человека серотипа 5.

По результатам доклинических и клинических исследований, в которых показана высокая эффективность и безопасность вакцины, в 2015 году в РФ была зарегистрирована вакцина против БВВЭ, разработанная и произведенная в ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

БВВЭ представляет серьезную угрозу для глобальной безопасности. Начиная с 1976 года, когда вирус Эбола был впервые обнаружен, зарегистрировано более 20 вспышек, которые в основном ограничивались сельской местностью в Восточной и Центральной Африке. Но в 2014 году вспышка, которая началась в трех странах Западной Африки, изменила ситуацию. Это были первые случаи, когда вирус детектировали в городских центрах, и ему удалось распространиться за пределы Африки на территорию Европы и Северной Америки.

Распространение вируса Эбола во время эпидемии БВВЭ 2014–2016 годов за пределы Африки и высокий уровень смертности стали веской причиной активной разработки эффективных средств профилактики и терапии. К настоящему времени в различных клинических исследованиях, проведенных в Африке, Европе, США и России, показаны хорошие профили безопасности и иммуногенности нескольких вакцинных препаратов против БВВЭ. Восемь вакцинных препаратов находятся сейчас на разных стадиях клинических исследований. Две вакцины, разработанные и производимые в ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России («ГамЭвак» и «ГамЭвак-Комби»), в настоящее время являются единственными зарегистрированными вакцинами против лихорадки Эбола. Вакцина «ГамЭвак-Комби» – это гетерологичная вакцина, основанная на двух рекомбинантных векторах – VSV и Ad5, вакцина «ГамЭвак» является гомологичной вакциной на основе рекомбинантного вектора Ad5.

В заключение необходимо отметить, что, несмотря на высокую цену, которую пришлось заплатить, человечество извлекло важный урок. Стало очевидным, что своевременная борьба с глобальными угрозами общественному здоровью возможна только при условии консолидации усилий политических лидеров, экспертов ВОЗ и ключевых разработчиков медицинских препаратов. Совместная работа специалистов из разных областей позволила в короткие сроки внедрить в практическую медицину передовые разработки в области создания новых вакцинных препаратов.

Очевидно, что полученный опыт будет использован в дальнейшем для своевременной разработки вакцин против других опасных вирусных инфекций, для которых отсутствуют профилактические

средства (тяжелый острый респираторный синдром и ближневосточный респираторный синдром, вызываемый коронавирусами; болезнь, вызванная вирусом Зика и др.). ●

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Fields virology. 5th ed. / Eds Knipe D.M., Howley P.M. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. P. 1409–1448.
- Taylor D., Leach R., Bruenn J. // *BMC Evolutionary Biology*. 2010. V. 10. P. 193.
- Bennett J.E., Dolin R., Blaser M.J. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia: Elsevier, 2015. P. 1995–1999.
- Hartman A.L., Towner J.S., Nichol S.T. // *Clin. Lab. Med.* 2010. V. 30. P. 161–177.
- Kuhn J.H., Becker S., Ebihara H., Geisbert T.W., Johnson K.M., Kawaoka Y., Lipkin W.I., Negredo A.I., Netesov S.V., Nichol S.T., et al. // *Arch. Virol.* 2010. V. 155. № 12. P. 2083–2103.
- Ebola haemorrhagic fever in Zaire, 1976. Report of an International Commission. // *Bull. WHO.* 1978. V. 56. № 2. P. 271–293.
- Ebola haemorrhagic fever in Sudan, 1976. Report of an International Commission. // *Bull. WHO.* 1978. V. 56. № 2. P. 247–270.
- World Health Organization. 2015. Ebola Situation Report-21.
- Борисевич И.В., Краснянский В.П., Лебединская Е.В., Михайлов В.В., Тиманькова Г.Д., Черникова Н.К. Препарат, содержащий иммуноглобулин против лихорадки Эбола из сыворотки крови лошадей, жидкий (иммуноглобулин Эбола). Патент РФ № 2130318 от 20.05.1999 г.
- Lupton H.W., Lambert R.D., Bumgardner D.L., Moe J.B., Eddy G.A. // *Lancet.* 1980. V. 2. P. 1294–1295.
- Geisbert T.W., Pushko P., Anderson K., Smith J., Davis K.J., Jahrling P.B. // *Emerging Infectious Diseases.* 2002. V. 8. P. 503–507.
- Volchkov V.E., Becker S., Volchkova V.A., Ternovoj V.A., Kotov A.N., Netesov S.V., Klenk H.D. // *Virology.* 1995. V. 214. № 2. P. 421–430.
- Dowling W., Thompson E., Badger C., Mellquist J.L., Garrison A.R., Smith J.M., Paragas J., Hogan R.J., Schmaljohn C. // *J. Virol.* 2007. V. 81. № 4. P. 1821–1837.
- Vanderzanden L., Bray M., Fuller D., Roberts T., Custer D., Spik K., Jahrling P., Huggins J., Schmaljohn A., Schmaljohn C. // *Virology.* 1998. V. 246. P. 134–144.
- Martin J.E., Sullivan N.J., Enama M.E., Gordon I.J., Roederer M., Koup R.A., Bailer R.T., Chakrabarti B.K., Bailey M.A., Gomez P.L., et al. // *Clin. Vaccine Immunol.* 2006. V. 13. № 11. P. 1267–1277.
- Sullivan N.J., Geisbert T.W., Geisbert J.B., Xu L., Yang Z.Y., Roederer M., Koup R.A., Jahrling P.B., Nabel G.J. // *Nature.* 2003. V. 424. № 6949. P. 681–684.
- Jones S.M., Feldmann H., Ströher U., Geisbert J.B., Fernando L., Grolla A., Klenk H.D., Sullivan N.J., Volchkov V.E., Fritz E.A., et al. // *Nat. Med.* 2005. V. 11. № 7. P. 786–790.
- Sridhar S. // *Ther. Adv. Vaccines.* 2015. V. 3. № 5–6. P. 125–138.
- Wilson J.A., Hart M.K. // *J. Virol.* 2001. V. 75. № 6. P. 2660–2664.
- Sullivan N.J., Hensley L., Asiedu C., Geisbert T.W., Stanley D., Johnson J., Honko A., Olinger G., Bailey M., Geisbert J.B., et al. // *Nat. Med.* 2011. V. 17. № 9. P. 1128–1131.
- Dahlke C., Lunemann S., Kasonta R., Kreuels B., Schmiedel S., Ly M.L., Fehling S.K., Strecker T., Becker S., Altfeld M., et al. // *J. Infect. Dis.* 2017. V. 215. № 2. P. 287–292.
- Geisbert T.W., Daddario-Dicaprio K.M., Lewis M.G., Geisbert J.B., Grolla A., Leung A., Paragas J., Matthias L., Smith M.A., Jones S.M., et al. // *PLoS Pathog.* 2008. V. 4. № 11. e1000225.
- Geisbert T.W., Geisbert J.B., Leung A., Daddario-DiCaprio K.M., Hensley L.E., Grolla A., Feldmann H. // *J. Virol.* 2009. V. 83. № 14. P. 7296–7304.
- Agnandji S.T., Huttner A., Zinser M.E., Njuguna P., Dahlke C., Fernandes J.F., Yerly S., Dayer J.A., Kraehling V., Kasonta R., et al. // *N. Eng. J. Med.* 2015. PMID: 25830326. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1502924>.
- Regules J.A., Beigel J.H., Paolino K.M., Voell J., Castellano A.R., Munoz P., Moon J.E., Ruck R.C., Bennett J.W., Twomey P.S., et al. // *N. Eng. J. Med.* 2015. PMID: 25830322. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1414216>.
- Henao-Restrepo A.M., Longini I.M., Egger M., Dean N.E., Edmunds W.J., Camacho A., Carroll M.W., Doumbia M., Draguez B., Duraffour S., et al. // *Lancet.* 2015. V. 386. P. 857–866.
- Henao-Restrepo A.M., Camacho A., Longini I.M., Watson C.H., Edmunds W.J., Egger M., Carroll M.W., Dean N.E., Diatta I., Doumbia M., et al. // *Lancet.* 2017. V. 389. № 10068. P. 505–518.
- Zhu F., Hou L., Li J., Wu S., Liu P., Zhang G., Hu Y., Meng F., Xu J., Tang R., et al. // *Lancet.* 2015. V. 385. № 9984. P. 2272–2279.
- Li J.X., Hou L.H., Meng F.Y., Wu S.P., Hu Y.M., Liang Q., Chu K., Zhang Z., Xu J.J., Tang R., et al. // *Lancet Glob Health.* 2016. V. 5. № 3. P. e324–e334.
- Ledgerwood J.E., Costner P., Desai N., Holman L., Enama M.E., Yamshchikov G., Mulangu S., Hu Z., Andrews C.A., Sheets R.A., et al. // *Vaccine.* 2010. V. 29. № 2. P. 304–313.
- Ersching J., Hernandez M.I., Cezarotto F.S., Ferreira J.D., Martins A.B., Switzer W.M., Xiang Z., Ertl H.C., Zanetti C.R., Pinto A.R. // *Virology.* 2010. V. 407. № 1. P. 1–6.
- Ledgerwood J.E., DeZure A.D., Stanley D.A., Novik L., Enama M.E., Berkowitz N.M., Hu Z., Joshi G., Ploquin A., Sitar S., et al. // *N. Eng. J. Med.* 2014. PMID: 25426834. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1410863>.
- Rampling T., Ewer K., Bowyer G., Wright D., Imoukhuede E.B., Payne R., Hartnell F., Gibani M., Bliss C., Minhinick A., et al. // *N. Eng. J. Med.* 2015. PMID: 25629663. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1411627>.
- Moorthy V., Fast P., Greenwood B. Heterologous Prime-Boost immunisation in Ebola vaccine development, testing and licensure. Report of a WHO Consultation held on 21 November 2014, Geneva, Switzerland.
- Fausther-Bovendo H., Kobinger G. // *Hum. Vaccin. Immunother.* 2014. V. 10:10. P. 2875–2884.
- VanSlyke J.K., Hruby D.E. // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 1990. V. 163. P. 185–206.
- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. The Ebola Epidemic in West Africa: Proc. Workshop. Washington, DC: Nat. Acad. Press, 2016. P. 56–58.
- Stanley D.A., Honko A.N., Asiedu C., Trefry J.C., Lau-Kilby A.W., Johnson J.C., Hensley L., Ammendola V., Abbate A., Grazioli F., et al. // *Nat. Med.* 2014. V. 20. № 10. P. 1126–1129.
- Tapia M.D., Sow S.O., Lyke K.E., Haidara F.C., Diallo F.,

- Doumbia M., Traore A., Coulibaly F., Kodio M., Onwuchekwa U., et al. // *Lancet Infect. Diseases*. 2016. V. 16. P. 31–42.
40. Dolzhikova I.V., Zubkova O.V., Tukhvatulin A.I., Dzharullaeva A.S., Tikhvatulina N.M., Shcheblyakov D.V., Shmarov M.M., Tokarskaya E.A., Simakova Y.V., Egorova D.A., et al. // *Hum.Vaccin. Immunother*. 2017. P. 1–8. doi: 10.1080/21645515.2016.1238535. [Epub ahead of print]
41. Milligan I.D., Gibani M.M., Sewell R., Clutterbuck E.A., Campbell D., Plested E., Nuthall E., Voysey M., Silva-Reyes L., McElrath M.J., et al. // *JAMA*. 2016. V. 315. P. 1610–1623.
42. Ewer K., Rampling T., Venkatraman N., Bowyer G., Wright D., Lambe T., Imoukhuede E.B., Payne R., Fehling S.K., Strecker T., et al. // *N. Eng. J. Med*. 2016. V. 374. P. 1635–1646.
43. De Santis O., Audran R., Pothin E., Warpelin-Decrausaz L., Vallotton L., Wuerzner G., Cochet C., Estoppey D., Steiner-Monard V., Lonchamp S., et al. // *Lancet Infect. Dis*. 2016. V. 16. P. 311–320.
44. Huttner A., Dayer J.A., Yerly S., Combescure C., Auderset F., Desmeules J., Eickmann M., Finckh A., Goncalves A.R., Hooper J.W., et al. // *Lancet Infect. Dis*. 2015. V. 15. P. 1156–1166.
45. Sarwar U.N., Costner P., Enama M.E., Berkowitz N., Hu Z., Hendel C.S., Sitar S., Plummer S., Mulangu S., Bailer R.T., et al. // *J. Infect. Dis*. 2015. V. 211. P. 549–557.
46. Kibuuka H., Berkowitz N.M., Millard M., Enama M.E., Tindikahwa A., Sekiziyivu A.B., Costner P., Sitar S., Glover D., Hu Z., et al. // *Lancet*. 2015. V. 385. P. 1545–1554.