

Научный обзор

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-113>

Иммуногенез при лихорадке Ласса и перспективы разработки вакцины

Маркин В.А.

48 Центральный научно-исследовательский институт, Сергиев Посад-6, Россия

Аннотация

В 2017 г. ВОЗ включила лихорадку Ласса в перечень приоритетных патогенов для разработки вакцин и объявила чрезвычайную ситуацию в области общественного здравоохранения по вызываемой им инфекции.

Анализ данных литературы по строению генома вируса Ласса и его штаммовому многообразию показал, что молекулярная гетерогенность штаммов существенна при конструировании вакцин и оценке их эффективности, что определено соответствующими рекомендациями ВОЗ. При репродукции вирус Ласса противодействует клеточному иммуногенезу — подавляет экспрессию супрессора сигнальных белков, цитокинов и рецептора RLR, распознающего вирусную двухсегментированную РНК.

Белок GP, определяющий инфекционность возбудителя и тропизм, должен быть основной мишенью для разрабатываемых вакцин. Другие мишени — процессы синтеза вирусной РНК, определяющие особенности иммуногенеза. Исследование иммуногенеза лихорадки Ласса показывает, что предпочтительным кандидатом была бы реплицирующаяся апаатогенная вакцина, способная индуцировать оптимальное сочетание клеточных и гуморальных ответов, т.е. вызывающая высокую активность Т-лимфоцитов и выработку вируснейтрализующих антител. Одной из важнейших характеристик живой кандидатной вакцины должна быть генетическая стабильность для исключения реверсии в направлении к более патогенному генотипу. Из сконструированных более 130 кандидатных вакцин против лихорадки Ласса лишь две (рекомбинант на платформе вируса кори и ДНК-вакцина) как наиболее перспективные испытаны на иммуногенность и безвредность для людей. Для дальнейшей разработки перспективны рекомбинант вируса Ласса с вирусом везикулярного стоматита и реассортанты вирусов Мопея (MOPV/LASV — ML29) и Ласса (r3ML29). Перспективна кандидатная вакцина rVSVΔG/LVGPC, аналогичная по конструкции вакцине rVSVΔG-ZEBOV-GP против лихорадки Эбола.

Ключевые слова: вакцина, иммуногенез, клеточный патогенез, лихорадка Ласса, обзор

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Маркин В.А. Иммуногенез при лихорадке Ласса и перспективы разработки вакцины. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2023;100(2):228–239. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-113> EDN: <https://www.elibrary.ru/nyoqeh>

Review

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-113>

Immunogenesis in Lassa fever and prospects for vaccine development

Vladimir A. Markin

48 Central Research Institute, Sergiev Posad-6, Russia

Abstract

Analysis of literature data on the structure of the Lassa virus genome and its strain diversity has shown that the molecular heterogeneity of strains is essential in the design of vaccines and evaluation of their efficacy, which is

determined by the relevant WHO recommendations. During virus reproduction, Lassa counteracts cellular immunogenesis by suppressing the expression of the suppressor of signaling proteins, cytokines and the RLR receptor that recognizes viral two-segmented RNA.

The GP protein, which determines the pathogen's infectivity and tropism, should be the main target for vaccines being developed. Other targets are the processes of viral RNA synthesis that determine the features of immunogenesis. A study of the immunogenesis of Lassa fever shows that the preferred candidate would be a replicating apathogenic vaccine capable of inducing an optimal combination of cellular and humoral responses, that is, causing high activity of T-lymphocytes and the production of viral neutralizing antibodies. One of the most important characteristics of a live candidate vaccine should be genetic stability to exclude reversion to a more pathogenic genotype.

Of the more than 130 candidate vaccines against Lassa fever designed, only two being the most promising were tested for immunogenicity and safety in humans (a recombinant on the measles virus platform and a DNA vaccine). A recombinant of Lassa virus with vesicular stomatitis virus and reassortants of Mopeya and Lassa viruses (MOPV/LASV- ML29) and (r3ML29) are promising for further development. A candidate vaccine rVSVΔG/LVGPC, similar in design to the rVSVΔG-ZEBOV-GP vaccine against Ebola, is promising.

Keywords: vaccine, immunogenesis, cellular pathogenesis, Lassa fever, review

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The author declares no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Markin V.A. Immunogenesis in Lassa fever and prospects for vaccine development. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunobiologii*. 2023;100(2):228–239. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-113> EDN: <https://www.elibrary.ru/nyoqeh>

Лихорадка Ласса (ЛЛ) — особо опасный зооноз, протекающий у людей с геморрагическим синдромом, полиорганной недостаточностью, гиповолемическим шоком, заканчивающийся у 50% госпитализированных смертью. Возбудитель ЛЛ — вирус Ласса (ВЛ), относящийся к микроорганизмам I группы патогенности.

Этиологический агент эндемичен в государствах Западной Африки: Сьерра-Леоне, Гвинея, Нигерии, Либерии, Кот-д'Ивуаре, Того, Бенине и Гане с населением в группе риска до 200 млн человек [1]. Считают, что ежегодно ВЛ заражаются от 3 до 5 млн человек, из которых приблизительно у 100 000–300 000 развиваются клинически выраженные формы инфекции [2, 3], умирают 5–67 тыс. человек [4–6] при общей летальности 0,9%, а среди госпитализированных — 18%. Во вспышке 2015 г. в Нигерии при выраженных случаях летальность достигала 50% [2]; в 2019–2020 гг. летальность снизилась до 22,7% среди госпитализированных [7]. Инфекция контагиозна [2]. У 8,8% больных развивается делирий [8]. Распространённость антител к возбудителю в Сьерра-Леоне составляет 8–52% населения, в Гвинея — 4–55%, в Нигерии — 21% [9]. Эффективных против ЛЛ этиотропных препаратов до настоящего времени не разработано [10]. Плазма реконвалесцентов в качестве препарата для терапии при ЛЛ неэффективна [11].

Описаны 33 случая заноса возбудителя с больными людьми в Европу, Северную Америку и Азию, иногда заканчивавшихся гибелью пациентов и заражениями медицинского персонала [12, 13]; проникновения ВЛ в Россию не выявлено, однако потоки

мигрантов, туристов, студентов и др. могут привести к заносу инфекции в нашу страну. В 2017 г. ВОЗ включила ВЛ в перечень приоритетных патогенов для разработки вакцин¹, а с 2018 г. объявила чрезвычайную ситуацию в области общественного здравоохранения по вызываемой им инфекции [1, 14]. Эти факты определяют актуальность разработки вакцин против ЛЛ.

Цель настоящего обзора — анализ данных литературы по систематике ВЛ, его структуре, генетическим особенностям, штаммовом разнообразии, данных о патогенезе на клеточном уровне и иммуногенезе инфекции, направлениях разработки кандидатных вакцин против ЛЛ.

Разработка современных защитных иммунобиологических препаратов против конкретных возбудителей основывается на сведениях об их генетических особенностях, штаммовом разнообразии с присущей вариабельностью генома и антигенной структуры, данных о патогенезе на клеточном уровне и иммуногенезе инфекции.

ВЛ является членом семейства *Arenaviridae*, род *Mammarenavirus*, категоризированный как аренавирус Старого Света [1, 15]. Эта группа включает вирусы лимфоцитарного хореоменингита (ЛХМ), Мобала, Мопейя и др. [16]. Возбудитель был первоначально выделен в 1969 г. в Нигерии (штамм LP линии I штаммов возбудителя) [1], а позже — во многих странах Западной Африки.

¹ WHO. WHO target product profile for Lassa virus vaccine; 2017. URL: <https://www.who.int/publications/m/item/who-target-product-profile-for-lassa-virus-vaccine>

Геном и функции белков

Геном ВЛ (рис. 1) состоит из двухсегментированной (–) РНК. Большой сегмент (L) имеет размер приблизительно 7,2 килобазы и кодирует для вирусной РНК дополнительную РНК-полимеразу (RdRp), РНК-зависимую РНК-полимеразу (L) и многофункциональный матричный цинксвязывающий белок Z. Малый сегмент генома (S) размером приблизительно 3,4 килобазы кодирует вирусный нуклеопротеин (NP) и гликопротеиновый комплекс (GPC) [3, 18]. Полимераза L содержит 4 предполагаемых домена. Домен 1 функционирует как эндонуклеаза, остальные области не идентифицированы в плане энзиматической или регулирующей активности. Матричный белок Z содержит три домена: N, RING и C. Домен N связывается с клеточной плазматической мембраной. Домен RING, хелатно связывающий ионы Zn^{2+} , важен для белок-белкового взаимодействия с LP и NP. Область С-терминального домена содержит консервативные области, необходимые для взаимодействия с хозяйским эндосомальным комплексом сортировки, требуемым для транспортной системы, — специфическим белком Tsg-101 [19]. Вирионный GPC является тримером, состоящим из гетеродимеров, каждый из которых содержит гликопротеиды (GP) GP1 и GP2. Клеточная протеаза SKI-1-S1P осуществляет посттрансляционное расщепление GPC вируса. Стабильный сигнальный пептид помогает локализовать бел-

ковый комплекс на мембране. Белок GP2 является белком слияния типа 1 [15]. После слияния все 3 белка остаются связанными как GPC. Структура эктодомена GP ВЛ, состоящая из фрагментов GP1 и GP2, важна для связывания с клеточным рецептором. Основной клеточный рецептор для ВЛ — производное ксилозогликоурононовой кислоты — α -дистрогликановый гликопротеин поверхности клеток, взаимодействующий с внеклеточной структурой, связывающий GPC вируса с этой молекулой. Белок GP, определяющий инфекционность ВЛ, тропизм и диапазон его хозяев, является основной мишенью для разрабатываемых вакцин. Помимо GP иммунной активностью обладают белки NP и Z [18].

Штаммы и изоляты

Штаммы и полевые изоляты ВЛ, известные к настоящему времени (общим количеством около 80), сгруппированы в 4 линии как генетические разновидности, рассматривается вопрос о наличии ещё 2 линий [3, 19, 20]. При этом не выявлено связи генетического разнообразия ВЛ и различий в клинических проявлениях болезни [1, 2]. Прототипным штаммом считают штамм Josiah (линия IV) из Сьерра-Леоне, который используют в большинстве исследований, в том числе при создании кандидатных вакцин и испытании противовирусных препаратов. Штаммы линий I–III были выделены только в Нигерии [21], тогда как штаммы линии IV — в нескольких западноаф-

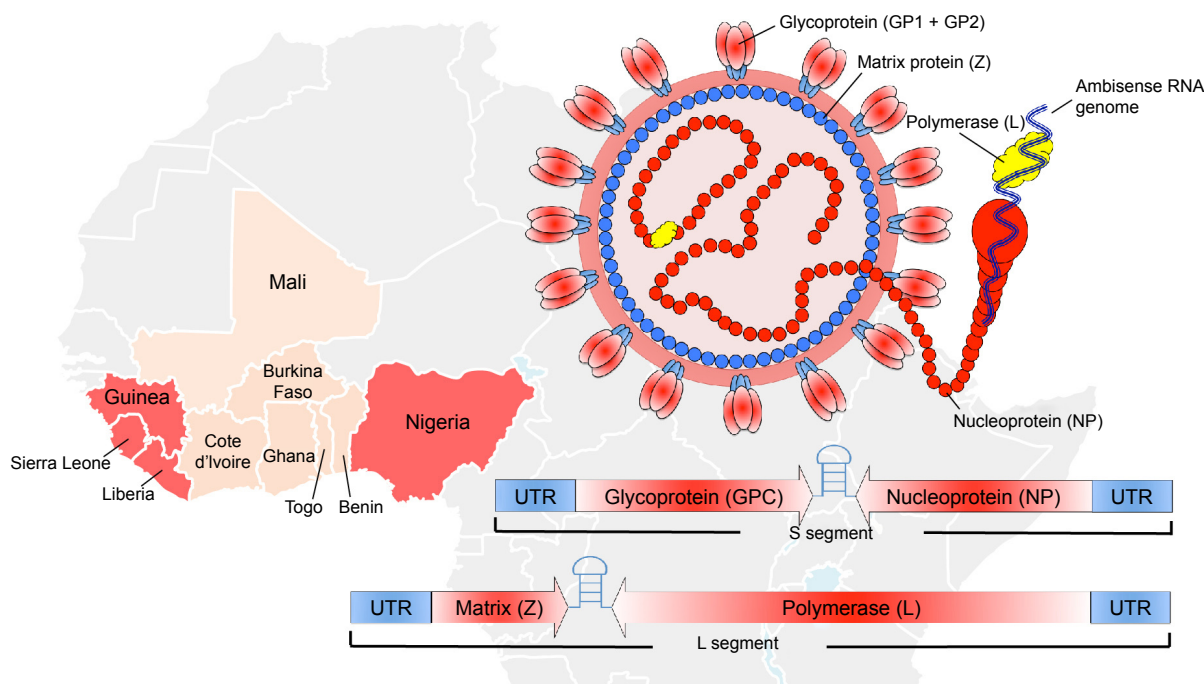


Рис. 1. Структура вириона ВЛ и его генома [17].

Оболочка вириона состоит из гликопротеинов GP1 и GP2, липопротеина и матричного белка (Z).
Геном состоит из большого (L) и малого (S) сегментов.

Fig. 1. Virion structure of the Lassa virus and its genome [17].

The virion shell consists of GP1 and GP2 glycoproteins, lipoprotein and matrix protein (Z).
The genome consists of large (L) and small (S) segments.

риканских странах [20]. Показано большое разнообразие геномов штаммов всех линий возбудителя с максимум расхождения 27% по нуклеотиду и 15% по аминокислотам [19, 22]. Сравнение структуры белков GP и NP штаммов различных линий, обычно используемых при разработке вакцин, выявило расхождение их аминокислотного состава: по GP — от 5,1 до 8,4%, по NP — от 6,3 до 10,7% [18]. Сравнение полноразмерных генных последовательностей 4 штаммов ВЛ, представляющих все линии, показало, что ген NP является более вариабельным (до 23,8% различий по нуклеотидам и 12,1% различий по аминокислотам), чем гены GP [19].

Сведения о гетерогенности штаммов ВЛ и их географическом распространении существенны при конструировании современных вакцин и оценке их эффективности, что определено рекомендациями ВОЗ [14].

Патогенез и иммуногенез

ВЛ проявляет широкий тканевой тропизм, поражая печень, селезёнку, надпочечники и другие органы. Как и все возбудители вирусных геморрагических лихорадок I группы патогенности, он генерализованно подавляет систему иммунитета. На первых этапах патогенеза ВЛ атакует антигенпрезентирующие клетки (АПК) миелоидного происхождения — дендритные и макрофаги. Эти типы клеток поддерживают высокий уровень репликации ВЛ. Инфекция противодействует активации и созреванию АПК, что приводит к нарушению обработки и презентации антигена [23, 24]. Несмотря на то что инфицированные АПК мигрируют в дренирующие лимфатические узлы, их созревание остаётся затруднённым на протяжении всего течения заболевания, вызывая нарушение регуляции адаптивного иммунного ответа и снижение клиренса вируса [23]. Более полное нарушение функции АПК при ЛЛ может коррелировать с отсутствием адаптивных иммунных реакций, приводящих к смерти. Презентация антигенов ВЛ незрелыми дендритными клетками может привести к иммунной толерантности и, в конечном счёте, к иммуносупрессии, что является определяющей особенностью патогенеза ЛЛ [22]. Ранние Т-клеточные реакции, степень выраженности которых определяет выживаемость при ЛЛ, — это истощение Т-клеток во вторичных лимфоидных тканях, транзиторная лимфопения и снижение пролиферации Т-клеток [25]. Иммунопатология приводит в целом к нарушению эндотелиального барьера, агрегации тромбоцитов и аномальной коагуляции [26].

При выборе путей разработки вакцин может быть успешным воспроизведение принципов создания удачных препаратов в отношении инфекций, при которых клеточный патогенез и иммуногенез схожи с таковыми у интересующего заболевания.

Для африканского континента в настоящее время наиболее значимыми инфекциями являются особо опасные геморрагические лихорадки Эбола и Ласса, клеточный патогенез и иммуногенез которых в достаточной степени близки [26]. Заражение этими возбудителями вызывает выработку высоких уровней воспалительных цитокинов, характеризующуюся как «цитокиновый шторм», который, вероятно, способствует коагулопатии, отёку и полиорганной недостаточности. Оба вируса первоначально заражают миелоидные клетки, включая дендритные клетки и макрофаги, и кодируют предотвращение передачи сигналов через путь RIG-I-подобного рецептора (RLR), митохондриального противовирусного сигнального белка (MAVS) и, следовательно, продукцию интерферона (IFN) I типа. После проникновения этих возбудителей в клетку и выхода РНК из нуклеопротеида инфицированная клетка распознаёт вирусную двухцепочечную РНК (dsRNA) I-митохондриальным противовирусным сигнальным белком (RIG-I-MAVS) или белком 5 (MDA5)–MAVS, что приводит к активации киназ — IκB-киназы-ε (ikke) и связывающей TANK-киназы 1 (TBK1), а также факторов транскрипции ядерного фактора κB (NF-κB), IFN, регуляторного фактора 3 (IRF3) и/или IRF7. Активация этих факторов транскрипции стимулирует экспрессию IFN типа I, который после секреции из инфицированной клетки связывается с рецептором IFN типа I (IFNAR1–IFNAR2) и активирует преобразователь сигналов киназы Януса — активатор сигнального каскада транскрипции (JAK–STAT). Активированные JAK-киназой факторы транскрипции STAT связываются с рецепторами соответствующих генов, стимулированных IFN (ISREs), для усиления экспрессии сотен генов, стимулированных IFN (ISGs), включая протеинкиназу R (PKR) и тетерин. Стратегии противодействия этим иммунным сигнальным путям, используемые при репродукции вирусами Эбола (EBOV) и Ласса (LASV), схематически отображены на **рис. 2**:

1) связывание с клеточными рецепторами TAM (TYRO3/AXL/MER) для проникновения вируса регулирует экспрессию супрессора сигнальных белков цитокинов (SOCS), которые ингибируют сигнализацию JAK–STAT;

2) вирусные белки подавляют активацию RIG-I-подобного рецептора (RLR), предотвращая распознавание вирусной dsRNA, которое опосредовано вирусным белком 35 (VP35) вируса Эбола или цинксвязывающим матричным белком (Z) ВЛ;

3) VP35 вируса Эбола ингибирует активацию ikke и TBK1 и подавляет транскрипционную активность IRF3 и IRF7;

4) VP24 вируса Эбола связывает кариоферин 5 (KPN 5) и предотвращает ядерную локализацию STAT1;

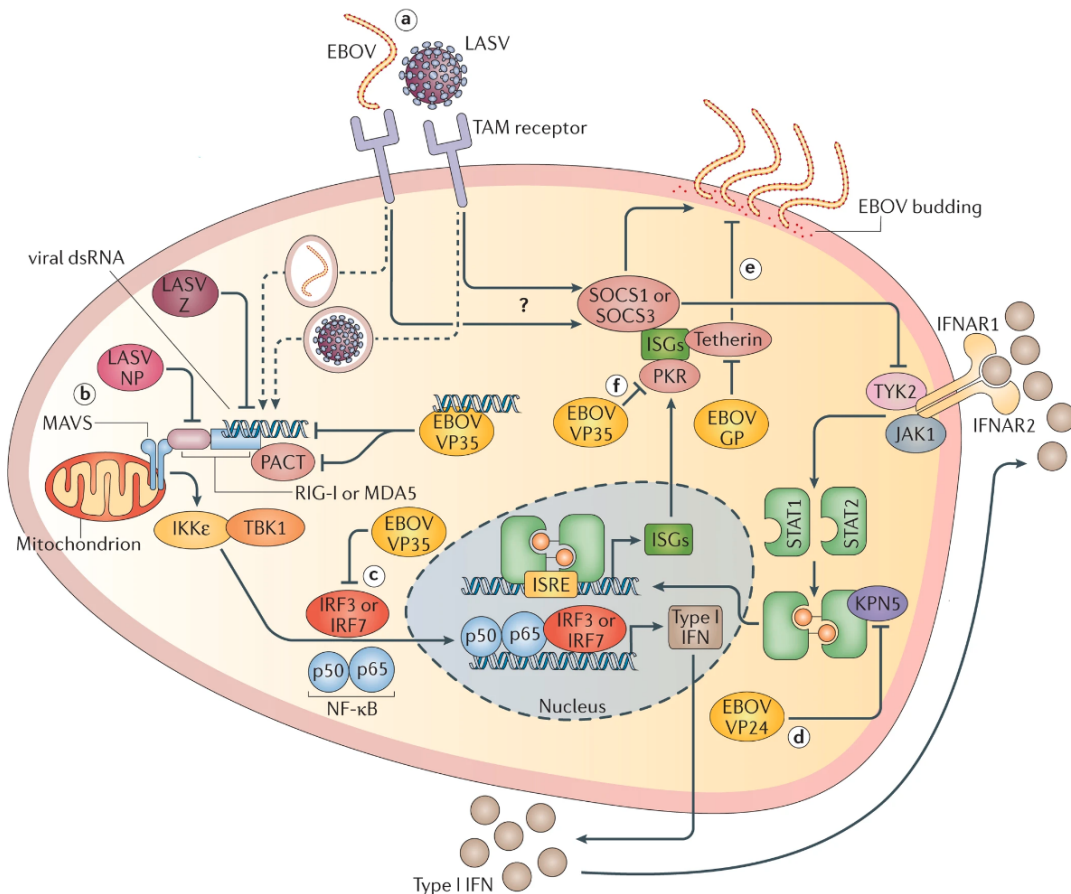


Рис. 2. Иммунная активация клеток-мишеней и противодействие ей вирусами Эбола и Ласса при репродукции [25].

Fig. 2. Immune activation of target cells and its counteraction by Ebola and Lassa viruses during reproduction [25].

5) тетерин ISG предотвращает размножение обоих вирусов, но эта активность подавляется только действием GP вируса Эбола;

6) ISG PKR противодействует VP35 вируса Эбола (ТYK2 — тирозинкиназа 2) [25].

Стратегии уклонения от иммунного надзора, описанные в пунктах 3)–6), реализуются только вирусом Эбола и, по нашему мнению, являются одними из определяющих его гораздо большую, чем у ВЛ, патогенность. Понимание вклада специфических иммунных реакций в защитные или патогенные реакции поможет в разработке терапевтических средств и вакцин. Представляется, что воспроизведение принципов создания наиболее удачных вакцин против лихорадки Эбола может быть успешным при разработке вакцин против ЛЛ в силу сходства их клеточного патогенеза и иммуногенеза.

Исследования профилей транскрипции генов ВЛ у заражённых обезьян и в клетках человека обеспечили понимание природы иммуногенеза и могут, в конечном счёте, способствовать появлению биомаркеров для разработки вакцин, а также прогнозированию серьёзности течения болезни и её исхода у больных. Количественный анализ в ОТ-ПЦР мРНК

макрофагальных клеток макаков циномоглусов, заражённых штаммом AV (линия IV [20]) ВЛ, обнаружил раннюю активацию интерфероновых генов типа I у выживших обезьян по сравнению с обнаружением этих транскриптов лишь на поздней стадии заболевания у погибших животных [27]. В совокупности со сведениями о развитии сильной активации Т-лимфоцитов и моноцитов у выживших обезьян эти данные, по нашему мнению, позволяют предположить, что такая ранняя активация иммунных реакций приводит к прерыванию инфекционного процесса.

В исследованиях, использующих анализ макрофагов макаков циномоглусов, заражённых штаммом Josiah ВЛ, выявлена ранняя индукция чувствительных к IFN Toll-подобных сигнальных рецепторов и отсутствие реакции генов противовоспалительных цитокинов [27]. В заражённых вирулентным штаммом Josiah ВЛ макрофагах были экспрессированы стимулированные IFN гены, регулирующие апоптоз, а также регулирующие транскрипционный фактор NF-κB, играющий ключевую роль в воспалительных и иммунных реакциях, что не отмечено в клетках, инфицированных апатогенным реассортантом вирусов Ласса и Мопейя ML29 [28].

Данный факт может быть использован для прогнозирования результата исхода ЛЛ у больных по этим выявленным биомаркерам, а также для оценки апаптогенности препаратов при разработке вакцин.

У людей, заражённых ВЛ, отмечены снижение созревания дендритных клеток и снижение реакции Т-лимфоцитов *in vitro* [23, 29]. Несмотря на это нарушение презентации антигенов ВЛ клетками CD4⁺ и CD8⁺, реакции Т-лимфоцитов, обнаруженные на ранней стадии инфекции у людей, могут прогнозировать благоприятный исход заболевания. Показано, что у переболевших ЛЛ людей в эндемичных регионах были Ласса-специфичные CD4⁺-Т-лимфоциты памяти, специфичные к эпитопам нуклеопротеина и GPC, которые сохранялись в течение многих лет после ЛЛ [15, 29], что указывает, вероятно, на более важную роль в защите от данной инфекции клеточного иммунитета, чем гуморального. Выжившие после ЛЛ люди в Гвинее имели сильные реакции CD4⁺-Т-клеток памяти к консервативным эпитопам NP и GP2 штамма Josiah и нигерийских штаммов. У реконвалесцентов выделяли высокоактивные вируснейтрализующие антитела, которые защищали животных от гибели [1, 30].

Исследования передачи защитной эффективности Ласса-специфичных Т-лимфоцитов были выполнены с использованием клеток мышей с врождённой устойчивостью к вирусу ЛХМ, иммунизированных GPC ВЛ. У мышей-реципиентов Т-лимфоцитов была слабая защита от инфекции [31], видимо, из-за интерференции на стадии иммунизации врождённо-специфичных к нуклеопротеину вируса ЛХМ цитотоксических Т-лимфоцитов с GPC близкородственного ВЛ. Это исследование как модельная оценка существенно для прогнозирования снижения защитной эффективности вакцин против ЛЛ в отношении людей, ранее перенёвших заражение близкородственным аренавирусом ЛХМ, распространённым в Африке. В защите от инфекции предполагаемая роль Т-лимфоцитов существенна, т.к. некоторые испытываемые кандидатные вакцины, индуцируя только гуморальный иммунный ответ, защищали от смертельного исхода лишь малую долю инфицированных обезьян, в то время как другие препараты, индуцирующие и клеточный, и гуморальный ответы, защищали всех инфицированных животных [4]. В реакции иммунофлюоресценции показано, что в динамике у обезьян уровень антител постепенно уменьшался, но после повторной инфекции вновь повышался [32].

У людей, инфицированных ВЛ, продуцируются в низких титрах специфичные к GP и NP возбудителя иммуноглобулины M и G. Выработка антител не коррелирует с исходом заболевания. Нейтрализующие антитела в низких концентрациях обнаруживаются через несколько месяцев после выздоровления, но в динамике реконвалесценции

концентрация нейтрализующих антител возрастает, возможно, из-за сохраняющегося вируса, продолжающего стимулировать В-клетки, реакция которых снижена во время острой фазы инфекции [22]. Исследование нейтрализующих моноклональных антител, полученных от переболевших ЛЛ людей, показало, что они связываются с эпитопами GPC, но не с эпитопами GP1 или GP2². Структура эктодомена GPC, связывающегося с человеческими моноклональными антителами, определена. Механизм нейтрализации основан на способности этих антител предотвращать требуемые для GPC конформационные изменения рецептора при слиянии вируса с мембранами [33]. Введение сывороток от переболевших ЛЛ людей или животных обеспечивало защиту нечеловекообразных обезьян от летальных доз ВЛ. Исследование на морских свинках эффективности такой пассивной передачи показало, что защита от гибели была тесно связана с высоким уровнем только вируснейтрализующих, но не других антител, выявляемых в иммуноферментном анализе [34, 35].

Смесь человеческих моноклональных высокоаффинных антител к GPC штаммов линий II, III и IV ВЛ обеспечивала защиту от гибели аутбредных морских свинок в случае применения непосредственно после инфицирования [35]. В то же время, если вируснейтрализующие антитела обеспечивали защиту от смертельного исхода морских свинок мышей и обезьян, то попытки лечения людей введением иммунной плазмы были безуспешны [11]. Клиренс ВЛ в крови инфицированных животных или больных людей не коррелировал с уровнем антител, выявляемых в иммуноферментном анализе [33, 35, 36].

Представленные данные показывают, что при репродукции в клетках-мишенях ВЛ реализуются несколько механизмов противодействия клеточному иммуногенезу — подавление экспрессии супрессора сигнальных белков, цитокинов и рецептора RLR, распознающего вирусную двухсегментную РНК. При формировании защитного иммунитета у животных и человека главенствующее значение имеет его клеточная составляющая, реализуемая Т-лимфоцитами, гуморальная компонента играет меньшую роль в естественно приобретённом иммунитете. Роль антител разных классов в защите от ЛЛ неодинакова. Значимость иммуноглобулинов при данной инфекции, в том числе для лечения людей, до настоящего времени окончательно не определена [11, 15]. Возможно предположить, что вакцины, способные индуцировать высокую активность Т-лимфоцитов и выработку вирусней-

² GlobeNewswire. GeoVax reports promising results for Lassa fever vaccine. GeoVax; 2017. URL: <https://www.globenewswire.com/en/news-release/2017/07/10/1245609/0/en/GeoVax-Reports-Promising-Results-for-Lassa-Fever-Vaccine.html>

трализирующих антител, обеспечат защиту от данной инфекции. Выработка специфических Т-лимфоцитов и вируснейтрализующих антител может иметь важное маркерное значение при разработке вакцин.

Разработка вакцинных препаратов

Необходимость разработки вакцин против ЛЛ определяется, в частности, отсутствием эффективных этиотропных химиопрепаратов. В опытах на животных при ЛЛ выявлено противовирусное действие химиопрепарата рибавирин, который, однако, при использовании внутривенно в высоких дозах при лечении людей оказался малоэффективным и вызывал значительные побочные эффекты [2, 15, 37]. Нуклеозидный аналог фавипиравир (Т-705) при лечении обезьян был эффективнее рибавирина (снизившего лишь уровень вирусемии), защитив 100% животных от летальной дозы ВЛ [10]. В опытах на грызунах другие нуклеозидные аналоги (Stampidine, Zidampidine) и ингибитор размножения аренавирусов ST-193 имели низкие уровни защитной эффективности [38].

Считается, что однократное заражение ВЛ вызывает пожизненный защитный иммунитет. Это предполагает, что длительный протективный иммунитет, вызванный вакцинацией, является достижимой целью. Штаммы ВЛ гетерогенны по аминокислотам белков GPC и NP [19, 22], что осложняет разработку эффективных универсальных вакцин против всех линий возбудителя. В пользу целесообразности разработки подобного поливалентного препарата косвенно свидетельствуют данные о высокой эффективности лабораторно полученного «коктейля» нейтрализующих антител к белкам GP четырех линий ВЛ, защитившего от гибели 100% инфицированных летальными дозами обезьян [6].

При разработке кандидатных вакцин против ЛЛ были использованы различные стратегии. Первоначально оценили эффективность инактивированного вируса — у иммунизированных животных выявляли формирование NP- и GPC-специфических иммуноглобулинов, но это не обеспечивало защиты от летальной инфекции, вызванной ВЛ [39], что показало недостаточность развития лишь гуморального ответа в отсутствие клеточного. В последующих разработках стали использовать модифицированный возбудитель или его компоненты. Белок GP1 ВЛ, включенный в полимерную нанокapsулу (нанокomплекс, обозначенный как LASVGP1), вызывал у мышей высокие уровни CD4⁺-Т-лимфоцитов и В-клеток с выработкой антител, имеющих выраженное специфическое родство к GP1 ВЛ, однако этот нанокomплекс имел низкую защитную эффективность [40]. Методами обратной генетики перестройкой некодирующей межгенной области генома ВЛ — заменой некодирующего межгенного региона (IGR) L-сегмента на аналогичную структуру S-сег-

мента — создан кандидатный вакцинный препарат rLASV(IGR/S-S); исследование на морских свинках показало, что он защищал всех животных от летальной дозы ВЛ [39]. Ослабленный нативный вирус был получен модификацией нуклеотидной последовательности гена GP — полученный препарат rLASV-GPC/CD был малопатогенен для морских свинок и обладал протективными свойствами [41]. Перспективным оказалось и создание вирусоподобных частиц, содержащих все белки ВЛ, — препараты WT-WT и WT-Exo(N) защитили всех морских свинок от заражения летальной дозой ВЛ [42].

Наибольшее количество разработок вакцин нового поколения против ЛЛ было связано с конструированием векторных рекомбинантов на основе различных платформ — штамма 17D флавивируса жёлтой лихорадки [43], альфавируса венесуэльского энцефаломиеелита лошадей [44], вируса везикулярного стоматита [45], штаммов NYВH и Lister осповакцины [46], аренавируса Мопея [1, 47], вируса кори [48], сальмонелл [49], иных возбудителей. Другие стратегии связаны с созданием ДНК-вакцин [50]. Живые ослабленные или векторные кандидатные вакцины, генерирующие белки NP и/или GPC ВЛ, вызывали у животных высокую активацию CD8⁺-Т-лимфоцитов.

Штамм 17D вируса жёлтой лихорадки был исследован как вектор для экспрессии антигенов ВЛ. Рекомбинант был получен вставкой гена GPC штамма AV ВЛ (линия IV) между генами E и NS1 вектора. Введением рекомбинантного вируса YF17D/LASVΔGPC иммунизировали макаков циномоглусов. Бустерные иммунизации проводили на 14-е и 30-е сутки с последующим инфицированием летальной дозой штамма Josiah. Этот кандидатный препарат не обеспечил защиты, и все привитые животные умерли с клиническими признаками ЛЛ [43].

Макаки циномоглусы, иммунизированные рекомбинантом на платформе вируса везикулярного стоматита (препарат rVSVΔG/LVGPC), экспрессирующим GP ВЛ, после заражения летальной дозой штамма Josiah не погибли на фоне мощной стимуляции гуморального и клеточного иммунитета этим препаратом [45].

Оценка эффективности рекомбинантов ВЛ и штамма Ankara вируса осповакцины (Geo-LM01, rVACC-LSGPC и др.) выявила 100% защиту мышей от введения летальной дозы ВЛ. У привитых мышшей была выражена иммунная реакция Т-лимфоцитов через 10 сут после вакцинации [52]. В другом исследовании рекомбинантного вируса осповакцины, экспрессирующего различные области GPC и NP ВЛ, было определено, что для защиты необходимы как GP1 и GP2, так и полный GPC [43]. Эффективность рекомбинанта вируса осповакцины rVACC-LSGPC, экспрессирующего GPC ВЛ, была оценена на обезьянах, инфицированных летальной

дозой штамма Josiah. Все обезьяны выжили, но у них были лёгкая лихорадка и вирусемия с низкими титрами [46, 52].

Вирус Мопея иммунологически родственен ВЛ. Они имеют одинаковые эпитопы NP и GP2, однако этого оказалось недостаточно для обеспечения защиты животных от ЛЛ [53]. Реассортантная кандидатная вакцина MOPV/LASV (ML29) была разработана для сохранения непатогенного профиля вируса Мопея с индукцией иммунной защиты против ВЛ. Она несёт гены L-сегмента РНК штамма An20410 вируса Мопея и S-сегмента РНК штамма Josiah ВЛ. Эта кандидатная вакцина была безопасна, иммуногена и эффективна для мармозеток [47]. Иммунизация препаратом ML29 индуцировала высокий уровень CD4⁺- и CD3⁺-Т-лимфоцитов у всех иммунизированных животных [43]. Реассортант индуцирует иммунитет, защищающий от штаммов из Сьерра-Леоне и Нигерии, относящихся к линиям I и IV возбудителя. Эти результаты показывают, что реассортант ML29 безопасен, иммуногенен и индуцирует широкий перекрёстный защитный иммунитет, опосредованный Т-клетками [1]. Методами обратной генетики для расширения диапазона перекрёстной защиты получен модифицированный препарат r3ML29, экспрессирующий дополнительные антигены ВЛ — GPC и NP штамма LP (линия I) [53]. Крайне ограниченные сведения о патогенности вируса Мопея для человека вызывают опасения о возможности использования его рекомбинанта с ВЛ в качестве вакцины. В связи с этим методом обратной генетики был получен ослабленный вирус Мопея путём изменения домена 3'-5' экзонуклеазы NP, необходимого для его противоинтерферонной активности. Ген *LASV/JOS-GPC* был клонирован и экспрессирован в экзоне 6b конструкции MOPVAC. Однократная иммунизация полученным препаратом MOPVAC LASV защитила 100% обезьян от гибели после заражения ВЛ [53].

Разработана кандидатная ослабленная живая векторная вакцина на платформе штамма Schwarz вируса кори, экспрессирующая белки GPC и NP ВЛ (MV-LASV-NP + GPC). Препарат защитил яванских макаков от смертельной дозы ВЛ [48, 54]. Начата I стадия клинических испытаний данного препарата на безопасность, переносимость и иммуногенность [55].

ДНК-технология с использованием бактериальных плазмид, несущих код полипептидной последовательности необходимых антигенов [56], также была применена при разработке вакцин против ЛЛ. При исследовании кандидатной ДНК-вакцины (pLASV-GPC) на макаках циномоглусах животным с помощью электропорации ввели препарат, содержащий ген *GPC* штамма Josiah ВЛ. Все животные, заражённые летальной дозой штамма Josiah, выжили без лихорадки и вирусемии [50]. Кандидатная

ДНК-вакцина (INO-4500), вводимая путём внутрикожной электропорации, показала 100% защиту обезьян от смертельной дозы штамма Josiah. Проходит рандомизированное двойное слепое исследование этого препарата на добровольцах в США и Республике Гана, оценивающее нежелательные явления и иммунологические профили, включая титры антител, в том числе нейтрализующих, и уровень ответного IFN- γ [55, 57]. Основные направления разработки кандидатных вакцин против ЛЛ и некоторые характеристики наиболее эффективных препаратов представлены в **таблице**.

В последние годы начаты исследования по другим направлениям. Так, на основе вектора ChAdOx1 аденовируса Y25 шимпанзе создан рекомбинант, экспрессирующий GPC штамма Josiah — ChAdOx1-Lassa-GP. Препарат продемонстрировал защитную эффективность при испытании на морских свинках и мышах, вызвав индукцию Т-клеток на GP ВЛ линий I–III ВЛ [22].

К настоящему времени разработано более 130 потенциальных кандидатных вакцин против ЛЛ [58], но ни одна из них не проходила клинической оценки защитной эффективности в эпидемиологических исследованиях и лишь две — рекомбинант вирусов кори/Ласса (MV-LASV-NP + GPC) и ДНК-вакцина (INO-4500)³ — проходят испытания на добровольцах на иммуногенность и безвредность. Перспективными кандидатными вакцинами представляются также рекомбинант вирусов везикулярного стоматита/Ласса (rVSV Δ G/LVGPC), ДНК-вакцина (pLASV-GPC), реассортанты вирусов Мопея/Ласса (ML29 и r3ML29), продуцирующие полноценный иммунный ответ и защиту обезьян после однократного введения.

Кандидатная вакцина rVSV Δ G/LVGPC на платформе вируса везикулярного стоматита, по нашему мнению, может быть весьма эффективной для защиты людей от ЛЛ, о чём косвенно свидетельствует следующее. Как было отмечено выше, воспроизведение принципов создания наиболее удачных вакцин против лихорадки Эбола может быть успешным при разработке вакцин против ЛЛ в силу сходства их клеточного патогенеза и иммуногенеза. Наиболее перспективной вакциной против лихорадки Эбола является рекомбинант rVSV Δ G-ZEBOV-GP, в котором GP оболочки вируса везикулярного стоматита заменён GP штамма Заир вируса Эбола. Эта лицензированная вакцина продемонстрировала 100% защиту 15 399 человек в ходе кольцевой вакцинации, проведённой в Гвинее в 2015 г., и в настоящее время используется в Демократической Республике Конго [59].

³ ClinicalTrials.gov. Dose-ranging study: Safety, tolerability and immunogenicity of INO-4500 in healthy volunteers in Ghana; 2019. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04093076> (дата обращения January 25, 2022).

Основные направления разработки кандидатных вакцин против ЛЛ и эффективность препаратов

The main directions of development of candidate vaccines against Lassa fever and the effectiveness of drugs

Препарат (наименование) Drug (name)	Тестовые объекты Test objects	Антиген; штамм (линия) Antigen; strain (line)	Тестовый параметр Test parameter	Эффект, процент Efficiency, percent	Год, ссылка Year, reference
Модификация возбудителя Modification of the pathogen					
Инактивированный ВЛ Inactivated Lassa virus	Обезьяны Monkeys	Смесь штаммов Strain mix	Антитела Antibodies	100	1992 [39]
			Выживаемость Survival rate	0	
Наночастицы с GP1, инкапсулированные в полимеры (LASVGP1) Nanoparts with GP1, polymers encapsulated (LASVGP1)	Мыши Mouse	GP1; нет данных GP1; no data	Антитела Antibodies	100	2017 [40]
			T, B-лимфоциты T, B-lymphocytes	100	
			Выживаемость Survival rate	0	
Вирус Ласса с перестроенным геномом rLASV(IGR/S-S) Lassa virus with a rearranged genome rLASV(IGR/S-S)	Морские свинки Guinea pigs	Josiah (IV)	Выживаемость Survival rate	100	2020 [37]
Создание рекомбинантных (реассортантных) конструкций Creation of recombinant (reassortant) structures					
Реассортанты вирусов Мопея/Ласса: Reassortant of Mopeya/Lassa viruses: • ML29 • r3ML29	Обезьяны Monkeys	GPC + NP; Josiah (IV)	Антитела Antibodies	100	2012 [43]
			T, B-лимфоциты T, B-lymphocytes	100	2019 [1]
			Выживаемость Survival rate	100	2018 [53]
Рекомбинант вирусов жёлтой лихорадки/Ласса (YF17D/LASVΔGPC) Recombinant viruses Yellow fever/Lassa (YF17D/LASVΔGPC)	Обезьяны Monkeys	GPC; AV (IV)	Антитела Antibodies	100	2012 [43]
			Выживаемость Survival rate	0	
Рекомбинант вирусов везикулярного стоматита/Ласса (rVSVΔG/LVGPC) Recombine of vesicular stomatitis/Lassa viruses (rVSVΔG/LVGPC)	Морские свинки Guinea pigs	GP; Josiah (IV)	Антитела Antibodies	100	2020 [45]
			T, B-лимфоциты T, B-lymphocytes	100	
			Выживаемость Survival rate	0	
Рекомбинант вирусов осповакцины/Ласса (rVACC-LSGPC) Recombinant smallpox vaccine/Lassa viruses (rVACC-LSGPC)	Обезьяны Monkeys	GPC; Josiah (IV)	Антитела Antibodies	100	2004 [52]
			T, B-лимфоциты T, B-lymphocytes	100	
			Выживаемость Survival rate	100	
Рекомбинант вирусов кори/Ласса (MV-LASV-NP + GPC) Recombinant Measle/Lassa viruses (MV-LASV-NP + GPC)	Обезьяны Monkeys	GPC + NP; Josiah (IV)	Выживаемость Survival rate	100	2020 [54]
			Люди Human	Безвредность, иммуногенность Harmlessness, immunogenicity	
Разработка ДНК-вакцин Development of DNA vaccines					
ДНК-вакцина (pLASV-GPC) DNA-vaccine (pLASV-GPC)	Обезьяны Monkeys	GPC; Josiah (IV)	Выживаемость Survival rate	100	2017 [49]
ДНК-вакцина (INO-4500) DNA-vaccine (INO-4500)	Обезьяны Monkeys		Выживаемость Survival rate	100	2019 [50, 57]
			Люди Human	Безвредность, антитела, T-лимфоциты, IFN-γ Harmlessness, antibodies, T-lymphocytes, IFN-γ	

Заключение

Опасность лихорадки Ласса длительное время недооценивали, однако после нескольких эпидемий 2015–2016 гг. в Нигерии, где летальность среди лабораторно подтверждённых случаев достигла 59,6%, ВОЗ определила её возбудитель приоритетным патогеном для разработки вакцин и объявила чрезвычайную ситуацию в области общественного здравоохранения. ВОЗ опубликовала требования для этой вакцины — оптимальные кандидатные вакцины должны соответствовать следующим критериям: иметь приемлемые безопасность/реактогенность, высокую ($\geq 70\%$) эффективность в предотвращении заражения или заболевания, вызванного штаммом возбудителя линий I–IV, и обеспечивать длительную (≥ 5 лет) защиту от нигерийских штаммов, иметь минимальный срок годности 12 мес при -20°C и 6 мес при $2-8^\circ\text{C}$ [17].

Сложности разработки вакцин против ЛЛ определяются высокой опасностью возбудителя и особенностями его биологии. Работы с вирусом I группы патогенности можно проводить лишь в лабораториях наивысшего уровня защиты (BSL-4), количество которых в мире невелико (в России — лишь 2). Для разработки поливалентной вакцины против ЛЛ серьёзной проблемой является генетическое разнообразие циркулирующих в очагах штаммов, гетерогенных по аминокислотам белков GPC и NP, что осложняет создание эффективных универсальных вакцин против всех линий возбудителя. Одной из важнейших характеристик живой кандидатной вакцины должна быть генетическая стабильность для исключения реверсии в направлении к более патогенному генотипу, что особенно важно для РНК-содержащих вирусов, поскольку механизм их репликации, подверженный высокой частоте ошибок, приводит к быстрой эволюции.

Изложенные материалы показывают, что защита от ВЛ формируется в основном посредством клеточного иммунитета, что должно определять на лабораторной стадии разработки вакцин основной критерий (биомаркер) выбора наиболее эффективных препаратов — уровень и характер ответных реакций Т-лимфоцитов у подопытных животных. Гуморальный ответ менее значим для прогнозирования эффективности кандидатного препарата. Анализ данных по иммуногенезу ЛЛ выявляет особенность перспективных кандидатных вакцин — предпочтительным препаратом была бы реплицирующаяся и апатогенная вакцина, способная индуцировать правильное сочетание клеточных и гуморальных ответов. К настоящему времени самые многообещающие разработанные кандидатные препараты нового поколения основаны на использовании ДНК-платформ, а также рекомбинантов ВЛ с вирусами кори, везикулярного стоматита, Мопейи. Показано, что только реассортант r3ML29 защища-

ет от штаммов из Сьерра-Леоне и Нигерии, относящихся к линиям IV и I возбудителя. В силу сходства клеточного патогенеза и иммуногенеза ВЛ и вируса Эбола, несомненно, перспективна кандидатная вакцина rVSVΔG/LVGPC против ВЛ, аналогичная по конструкции лицензированной вакцине rVSVΔG-ZEBOV-GP против лихорадки Эбола.

Известна истина: «Мы не можем предугадать будущее, но мы можем подготовиться к нему». Пандемия новой коронавирусной инфекции, вызванная вирусом SARS-CoV-2, показывает возникшие при этом сложности с экстренной разработкой и выпуском этиотропных средств профилактики и лечения. Накопленный при этом организационный опыт свидетельствует об актуальности постоянной разработки средств специфической защиты в отношении значимых особо опасных инфекций, в том числе ЛЛ, в плане готовности обеспечения биологической безопасности населения Российской Федерации.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ | REFERENCES

1. Lukashevich I.S., Paessler S., de la Torre J.C. Lassa virus diversity and feasibility for universal prophylactic vaccine. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-134. DOI: <https://doi.org/10.12688/f1000research.16989.1>
2. Asogun D.A., Günther S., Akpede G.O., et al. Lassa fever: Epidemiology, clinical features, diagnosis, management and prevention. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 2019;33(4):933–51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2019.08.002>
3. Safronetz D., Schmaljohn C. Editorial overview: Lassa virus. *Curr. Opin. Virol.* 2019;37:vii–ix. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2019.09.001>
4. Fisher-Hoch S.P., Hutwagner L., Brown B., McCormick J.B. Effective vaccine for Lassa fever. *J. Virol.* 2000;74(15):6777–83. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.74.15.6777-6783.2000>
5. Shimojima M., Ströher U., Ebihara H., et al. Identification of cell surface molecules involved in dystroglycan-independent Lassa virus cell entry. *J. Virol.* 2012;86(4):2067–78. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.06451-11>
6. Mire C.E., Cross R.W., Geisbert J.B., et al. Human-monoclonal-antibody therapy protects nonhuman primates against advanced Lassa fever. *Nat. Med.* 2017;23(10):1146–9. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.4396>
7. Ilori E.A., Frank C., Dan-Nwafor C.C., et al. Increase in Lassa fever cases in Nigeria, January–March 2018. *Emerg. Infect. Dis.* 2019;25(5):1026–7. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2505.181247>
8. Okogbenin E.O., Obagaye M.O., Aweh B.E., et al. One-year retrospective review of psychiatric consultations in Lassa fever, Southern Nigeria. *Emerg. Inf. Dis.* 2020;26(12):3091–3. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2612.200084>
9. Leifer E., Gocke D.J., Bourne H. Lassa fever, a new virus disease of man from West Africa. II. Report of a laboratory acquired infection treated with plasma from a person recently recovered from the disease. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1970;19(4):677–9. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1970.19.677>
10. Lingas G., Rosenke K., Safronetz D., et al. Lassa viral dynamics in non-human primates treated with favipiravir or ribavirin. *PLoS Comput. Biol.* 2021;17(1):e1008535. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008535>
11. Cross R.W., Hastie K.M., Mire C.E., et al. Antibody therapy for Lassa fever. *Curr. Opin. Virol.* 2019;37:97–104. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2019.07.003>

12. Kofman A., Choi M.J., Rollin P.E. Lassa fever in travelers from West Africa, 1969–2016. *Emerg. Inf. Dis.* 2019;25(2):236–9. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2502.180836>
13. Wolf T., Ellwanger R., Goetsch U., et al. Fifty years of imported Lassa fever: a systematic review of primary and secondary cases. *J. Travel. Med.* 2020;27(4):1–17. DOI: <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa035>
14. Salami K., Gsell P.S., Olayinka A., et al. Meeting report: WHO consultation on accelerating Lassa fever vaccine development in endemic countries, Dakar, 10–11 September 2019. *Vaccine.* 2020;38(26):4135–41. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.01.017>
15. Behrens R., Houlihan C. Lassa fever. *BMJ.* 2017;358:j2986. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.j2986>.BMJ
16. Radoshitzky S.R., Buchmeier M.J., Charrel R.N., et al. ICTV virus taxonomy profile: Arenaviridae. *J. Gen. Virol.* 2019;100(8):1200–1. DOI: <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001280>
17. Warner B.M., Safronetz D., Stein D.R. Current research for a vaccine against Lassa hemorrhagic fever virus. *Drug. Des. Dev. Ther.* 2018;12:2519–27. DOI: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S147276>
18. Klitting R., Mehta S.B., Oguzie J.U., et al. Lassa virus genetics. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2020; online ahead of print. DOI: https://doi.org/10.1007/82_2020_212
19. Bowen M.D., Rollin P.E., Ksiazek T.G., et al. Genetic diversity among Lassa virus strains. *J. Virol.* 2000;74(15):6992–7004. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.74.15.6992-7004.2000>
20. Whitmer S.L.M., Strecker T., Cadar D. New lineage of Lassa virus, Togo, 2016. *Emerg. Inf. Dis.* 2018;24(3):599–602. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2403.171905>
21. Happi A.N., Happi C.T., Schoepp R.J. Lassa fever diagnostics: Past, present, and future. *Curr. Opin. Virol.* 2019;37:132–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2019.08.002>
22. Purushotham J., Lambe T., Gilbert S.C., Purushotham J. Vaccine platforms for the prevention of Lassa fever. *Immunol. Lett.* 2019;215:1–11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2019.03.008>
23. Baize S., Kaplon J., Faure C., et al. Lassa virus infection of human dendritic cells and macrophages is productive but fails to activate cells. *J. Immunol.* 2004;172(2):2861–9. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.5.2861>
24. Schaeffer J., Carnec X., Reynard S., et al. Lassa virus activates myeloid dendritic cells but suppresses their ability to stimulate T cells. *PLoS Pathog.* 2018;14(11):e1007430. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007430>
25. Prescott J.B., Marzi A., Safronetz D., et al. Immunobiology of Ebola and Lassa virus infections. *Nat. Rev. Immunol.* 2017;17(3):195–207. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri.2016.138>
26. Horton L.E., Cross R.W., Hartnett J.N. Endotheliopathy and platelet dysfunction as hallmarks of fatal Lassa fever. *Emerg. Inf. Dis.* 2020;26(11):2625–37. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2611.191694>
27. Malhotra S., Yen J.Y., Honko A.N., et al. Transcriptional profiling of the circulating immune response to Lassa virus in an aerosol model of exposure. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2013;7(4):e2171. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002171>
28. Zapata J.C., Carrion R.Jr., Patterson J.L., et al. Transcriptome analysis of human peripheral blood mononuclear cells exposed to Lassa virus and to the attenuated Mopeia/Lassa reassortant 29 (ML29), a vaccine candidate. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2013;7(9):e2406. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002406>
29. Flatz L., Rieger T., Merkler D., et al. T cell-dependence of Lassa fever pathogenesis. *PLoS Pathog.* 2010;6(3):e1000836. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000836>
30. Hallam H.J., Hallam S., Rodriguez S.E., et al. Baseline mapping of Lassa fever virology, epidemiology and vaccine research and development. *NPJ Vaccines.* 2018;3:11. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41541-018-0049-5>
31. Lee A.M., Cruite J., Welch M.J., et al. Pathogenesis of Lassa fever virus infection: I. Susceptibility of mice to recombinant Lassa Gp/LCMV chimeric virus. *Virology.* 2013;442(2):114–21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.04.010>
32. Monath T.P. A short history of Lassa fever: The first 10–15 years after discovery. *Curr. Opin. Virol.* 2019;37:77–83. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2019.06.005>
33. Hastie K.M., Zandonatti M.A., Kleinfelter L.M., et al. Structural basis for antibody-mediated neutralization of Lassa virus. *Science.* 2017;356(6341):923–8. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aam7260>
34. Jahrling P.B., Frame J.D., Rhoderick J.B., Monson M.H. Endemic Lassa fever in Liberia. IV. Selection of optimally effective plasma for treatment by passive immunization. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1985;79(3):380–4. DOI: [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(85\)90388-8](https://doi.org/10.1016/0035-9203(85)90388-8)
35. Cross R.W., Mire C.E., Branco L.M., et al. Treatment of Lassa virus infection in outbred guinea pigs with first-in-class human monoclonal antibodies. *Antivir. Res.* 2016;133:218–22. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2016.08.012>
36. Robinson J.E., Hastie K.M., Cross R.W., et al. Most neutralizing human monoclonal antibodies target novel epitopes requiring both Lassa virus glycoprotein subunits. *Nat. Commun.* 2016;7:11544–52. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms11544>
37. Cai Y., Iwasaki M., Motooka D., et al. A Lassa virus live-attenuated vaccine candidate based on rearrangement of the intergenic region. *mBio.* 2020;11(2):e00186-20. DOI: <https://doi.org/10.1128/mBio.00186-20>
38. Cashman K.A., Smith M.A., Twenhafel N.A., et al. Evaluation of Lassa antiviral compound ST-193 in a guinea pig model. *Antivir. Res.* 2011;90(1):70–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2011.02.012>
39. McCormick J.B., Mitchell S.W., Kiley M.P., et al. Inactivated Lassa virus elicits a non-protective immune response in rhesus monkeys. *J. Med. Virol.* 1992;37(1):1–7. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.1890370102>
40. Galan-Navarro C., Rincon-Restrepo M., Zimmer G., et al. Oxidation-sensitive polymersomes as vaccine nanocarriers enhance humoral responses against Lassa virus envelope glycoprotein. *Virology.* 2017;512:161–71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.virol.2017.09.013>
41. Cai Y., Ye C., Cheng B., et al. A Lassa fever live-attenuated vaccine based on codon deoptimization of the viral glycoprotein gene. *mBio.* 2020;11(1):e00039-20. DOI: <https://doi.org/10.1128/mbio.00039-20>
42. Kainulainen M.H., Spengler J.R., Welch S.R., et al. Use of a scalable replicon-particle vaccine to protect against lethal Lassa virus infection in the Guinea pig model. *J. Infect. Dis.* 2019; 217(12): 1957–66. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy123>
43. Lukashevich I.S. Advanced vaccine candidates for Lassa fever. *Viruses.* 2012;4(11):2514–57. DOI: <https://doi.org/10.3390/v4112514>
44. Pushko P., Geisbert J., Parker M., et al. Individual and bivalent vaccines based on alphavirus replicons protect guinea pigs against infection with Lassa and Ebola viruses. *J. Virol.* 2001;75(23):11677–85. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.75.23.11677-11685.2001>
45. Cross R.W., Xu R., Matassov D., et al. Quadrivalent VesiculoVax vaccine protects nonhuman primates from viral-induced hemorrhagic fever and death. *J. Clin. Invest.* 2020;130(1):539–51. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci131958>
46. Fisher-Hoch S.P., McCormick J.B., Auperin D., et al. Protection of rhesus monkeys from fatal Lassa fever by vaccination with a recombinant vaccinia virus containing the Lassa virus glycoprotein gene. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1989;86(1):317–21. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.86.1.317>

ОБЗОРЫ

47. Lukashevich I.S., Patterson J., Carrion R., et al. A live attenuated vaccine for Lassa fever made by reassortment of Lassa and Mopeia viruses. *J. Virol.* 2005;79(22):13934–42. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.79.22.13934-13942.2005>
48. Frantz P.N., Teeravechyan S., Tangy F. Measles-derived vaccines to prevent emerging viral diseases. *Microbes Infect.* 2018;20(9-10):493–500. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2018.01.005>
49. Djavani M., Yin C., Lukashevich I.S., et al. Mucosal immunization with *Salmonella typhimurium* expressing Lassa virus nucleocapsid protein cross-protects mice from lethal challenge with lymphocytic Choriomeningitis virus. *J. Hum. Virol.* 2001;4(2):103–8.
50. Cashman K.A., Wilkinson E.R., Shaia C.I., et al. A DNA vaccine delivered by dermal electroporation fully protects cynomolgus macaques against Lassa fever. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2017;13(12):2902–11. DOI: <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1356500>
51. Salvato M.S., Domi A., Guzmán-Cardozo C., et al. A single dose of modified vaccinia Ankara expressing Lassa virus-like particles protects mice from lethal intracerebral virus challenge. *Pathogens.* 2019;8(3):133. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens8030133>
52. Fisher-Hoch S.P., McCormick J.B. Lassa fever vaccine. *Expert Rev. Vaccines.* 2004;3(2):189–97. DOI: <https://doi.org/10.1586/14760584.3.2.189>
53. Carnec X., Mateo M., Page A. A vaccine platform against arenaviruses based on a recombinant hyperattenuated Mopeia virus expressing heterologous glycoproteins. *J. Virol.* 2018;92(12):e02230-17. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.02230-17>
54. Busch E., Kubon K.D., Mayer J.K.M., et al. Measles vaccines designed for enhanced CD8+ T cell activation. *Viruses.* 2020;12(2):242. DOI: <https://doi.org/10.3390/v12020242>
55. Попова О.Д., Зубкова О.В., Ожаровская Т.А. и др. Обзор кандидатных вакцин для профилактики лихорадки Ласса. *Вопросы вирусологии.* 2021;66(2):91–102. Popova O.D., Zubkova O.V., Ozharovskaia T.A., et al. Review of candidate vaccines for the prevention of Lassa fever. *Problems of Virology.* 2021;66(2):91–102. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-33> EDN: <https://elibrary.ru/rjbwsm>
56. Gary E.N., Weiner D.B. DNA vaccines: Prime time is now. *Curr. Opin. Immunol.* 2020;65:21–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2020.01.006>
57. Garnett L.E., Strong J.E. Lassa fever: With 50 years of study, hundreds of thousands of patients and an extremely high disease burden, what have we learned? *Curr. Opin. Virol.* 2019;37:123–31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2019.07.009>
58. Salami K., Gouglas D., Schmaljohn C., et al. A review of Lassa fever vaccine candidates. *Curr. Opin. Virol.* 2019;37:105–11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2019.07.006>
59. Medaglini D., Santoro F., Siegrist C.A. Correlates of vaccine-induced protective immunity against Ebola virus disease. *Semin. Immunol.* 2018 Oct;39:65–72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.smim.2018.07.003>

Информация об авторе

Маркин Владимир Александрович[✉] — д.м.н., с.н.с., в.н.с. 48 Центрального научно-исследовательского института, Сергиев Посад-6, Россия, vamarkin72@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5996-3985>

Статья поступила в редакцию 28.12.2022;
принята к публикации 02.03.2023;
опубликована 28.04.2023

Information about the author

Vladimir A. Markin[✉] — D. Sci. (Med.), senior researcher, leading researcher, 48 Central Research Institute, Sergiev Posad-6, Russia, vamarkin72@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5996-3985>

The article was submitted 28.12.2022;
accepted for publication 02.03.2023;
published 28.04.2023