# ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

**УДК 615.371:616.98:578.825.12**

*И.Ф. Баринский, Л.М. Алимбарова, А.А. Лазаренко, Ф.Р. Махмудов, О.В. Сергеев*

# Вакцины как средство специфической иммунокоррекции при герпетических инфекциях

ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздрава России, 123098, Москва

**Обсуждается одна из актуальных задач создания вакцин для иммунокоррекции при герпесвирусных инфекциях, что представляет всевозрастающую проблему в практике мирового здравоохранения. Приведены обобщенные данные экспериментальных исследований эффективности инактивированной цельновирионной вакцины против вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов на модели инфекции животных. Также представлены результаты многолетнего применения данной вакцины в офтальмологической и дерматологической практике. Полученные данные убедительно свидетельствуют о высокой эффективности этой вакцины в профилактике рецидивов указанных инфекций, что обусловлено активацией специфических реакций Т-клеточного иммунитета. Разработана живая вакцина против вируса герпеса зостер (ветряная оспа) для профилактики инфекции у детей. Для терапевтических целей у взрослых разрабатываются убитые цельновирионные вакцины против цитомегаловирусной инфекции. Важным разделом исследований является сочетанное применение убитых вакцин с иммуномодуляторами.**

Ключевые слова: *вирусы семейства герпеса; простой герпес; рецидив; профилактика; вакцина; иммуномодулятор; клеточный иммунитет; антитела*

## Vaccines as an approach to the immunocorrection in herpetic infections

***I. F. Barinsky, L. M. Alimbarova, A. A. Lazarenko, F. R. Makhmudov, O. V. Sergeyev***

D.I.Ivanovsky Institute of Virology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

**Development of vaccines for immunologic correction in herpetic infections is an important problem that raises a growing concern worldwide. The data on the experimental studies of the efficacy of an inactivated whole-virion vaccine against herpes simplex viruses types 1 and 2 (HSV-1 and -2) using an animal model are discussed. The results of the multiyear application of the vaccine to ophthalmology and dermatology practice are also presented. The results unambiguously show a high efficacy of the vaccine in the prevention of recurrences of the infections based on activation of specific T-cell response. A live vaccine against the varicella zoster virus (VZV) was developed for control of the infection in children. For the cytomegalovirus (CMV) infection in adults, inactivated whole-virion vaccines are at the stage of development. An important part of the study addresses a combined application of the inactivated vaccines with immunomodulators.**

Key words: *Herpesviridae viruses; herpes simplex; recurrence; infection control; vaccine; immunomodulator; cell immune response; antibody*

Герпесвирусные инфекции – группа широко распространенных антропонозных инфекционных болезней, вызываемых вирусами семейства Herpesviridae, которые характеризуются хроническим рецидивирующим течением и пожизненным персистированием возбудителя в организме. Герпес-вирусы широко распространены в человеческой популяции, они способны поражать практически все органы и системы организма хозяина. Поэтому разработка эффективных вакцин против ряда представителей семейства Herpesviridae остается приоритетом для всемирного здравоохранения. Современные данные литературы, а также результаты наших многолетних исследований свидетельствуют о перспективности использования убитых формалином вирусных вакцин для терапевтического применения, в том числе при персистентной хронической герпетической инфекции, обусловленной вирусом простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1 и ВПГ-2) с различной локализацией клинических проявлений заболевания.

К вирусам семейства Herpesviridae, поражающих человека, помимо ВПГ, относят вирус ветряной оспы – герпес зостер (ГЗ), вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирусы герпеса человека 6, 7 и 8-го типов, а также вирус В герпеса обезьян, который вызывает у людей при инфицировании острые, часто смертельные формы энцефалита. Все же остальные герпес-вирусные заболевания характеризуются длительной персистенцией вирусов в организме человека с формированием хронических форм инфекции.

Наибольшее значение имеет хроническая герпетическая инфекция, обусловленная ВПГ-1 и ВПГ-2. Это широко распространенное заболевание. Общее число больных с хроническими формами офтальмогерпеса, кожными и генитальными формами заболевания, герпетическими стоматитами в России приближается к 20 млн. Согласно данным ВОЗ, смертность от герпетических энцефалитов и диссеминированных форм болезни (15,8%) занимает второе место после гриппа (35,8%) среди всех вирусных инфекций. Следует также обратить внимание

*Контактная информация:*
Баринский Игорь Феликсович, проф.; e-mail: barinsky@mail.ru

на то, что хроническая герпетическая инфекция является наиболее распространенным в мире иммунодефицитным заболеванием с пожизненной персистенцией в нервных ганглиях вируса и периодическим обострением процесса, локализующегося на постоянных для каждого больного местах (глаза, слизистая гениталий, кожа и т. д.). Результаты наблюдений за 500 больными офтальмогерпесом в течение 10 лет показали, что ежегодные рецидивы заболевания возникают у каждого второго, а у каждого пятого наблюдаются 2 рецидива в год и более [1]. В России только госпитализированных пациентов с этой формой герпетической болезни насчитывается свыше 2,5 млн в год [2, 3]. К офтальмологам ежегодно обращаются свыше 500 тыс. больных, страдающих различными формами офтальмогерпеса, ВПГ обусловливает 60% поражения роговицы, а число пациентов с хроническими кожными формами заболевания и генитальным герпесом (ГГ) составляет свыше 1% населения [4]. В США, где в отличие от нашей страны осуществляется регистрация всех случаев герпеса, зарегистрировано 20 млн больных, страдающих ГГ. По данным, полученным в РФ, герпес-вирусную этиологию выявляют у 10% пациентов с энцефалитами и у 20% с менингоэнцефалитами. Летальность при менингоэнцефалитах герпетической этиологии составляет до 80% [4, 6].

Инфекции, обусловленные ВПГ-1 и ВПГ-2, отличаются выраженным полиморфизмом. Вирусы поражают ЦНС и периферическую нервную систему, кожные и слизистые покровы, глаза, органы мочеполовой системы, при генерализации процесса возникают нарушения печени, почек и проявляется коканцерогенное действие (рак шейки матки). ВПГ-1 и ВПГ-2 приводят к развитию либо локализованного поражения, либо при ослаблении иммунитета генерализованного заболевания (например, генерализованный герпес новорожденных [2, 3]).

Результаты наших многолетних наблюдений, а также данные литературы позволяют сделать вывод о том, что средства, применяемые для лечения острых проявлений заболевания, включая длительное многомесячное применение активного противогерпетического препарата ацикловир, не способны предотвратить возникновение рецидива после воздействия провоцирующих факторов (охлаждение, инсоляция, сопутствующие острые заболевания другой этиологии и т.д.), снижающих активность реакций иммунитета на фоне пожизненной персистенции вируса герпеса и обусловленного этим иммунодефицитного состояния [2–5, 7]. Нами также показано, что применение комбинации валацикловира (модификации ацикловира) и гиаферона у больных ГГ способствовало устранению дисбаланса цитокиновой регуляции со снижением повышенного уровня изучаемых цитокинов, в большинстве случаев приближающегося к норме. Результаты проведенных исследований показали, что терапевтическое воздействие у больных ГГ препаратами ацикловир и валациковир приводит к изменению цитокинового статуса в сторону его нормализации. Однако без применения иммуномодулирующего лекарственного препарата гиаферона у обследуемых пациентов не представлялось возможным достигнуть полной нормализации показателей цитокинового профиля при тяжелом рецидивирующем ГГ [8].

Наиболее полные сведения об эффективности применения убитых вакцин с терапевтической целью получены в нашей стране при хронической герпетической инфекции, обусловленной ВПГ-1 и ВПГ-2. Большинство вирусных вакцин инактивированные, их вводят парентерально. Эти вакцины способны индуцировать системный иммунитет, однако они почти или совсем не вызывают реакции местного иммунитета в слизистых оболочках. В связи с этим в последние годы появились сведения о разработке мукозальных вакцин, представляющих собой инактивированный вирус или вирусные антигены, вводимые на поверхность слизистых оболочек (перорально, интраназально, внутривагинально, per rectum). Вместе с ними вводят биологические и химические препараты, облегчающие проникновение инактивированных вирусных вакцин в клетки слизистых оболочек. Долгие годы возможность использования убитой герпетической поливакцины против ВПГ-1 и ВПГ-2 с целью профилактики рецидивов заболевания и специфической иммунокоррекции воспринималась с некоторым скептицизмом. Результаты наших многолетних исследований на моделях хронических герпетических инфекций у животных (офтальмогерпес у кроликов и морских свинок, ГГ у морских свинок, менингоэнцефалит у мышей) с использованием герпетической поливакцины, а также последующий 20-летний опыт ее контролируемых клинико-лабораторных испытаний показали, что этот препарат является активным, а в настоящее время и единственным средством профилактики рецидивов болезни [1, 2, 9].

Поливакцина для терапии хронической герпетической инфекции и профилактики рецидивов заболевания, разработанная в ФГБУ НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского РАМН и прошедшая клинические испытания, используется в лечебной практике с 1985 г. Ранее производство препарата осуществлялось на Одесском предприятии бакпрепаратов, с 1994 г. – и в Институте вакцин и сывороток Минздрава России (Санкт-Петербург), а с 2005 г. – в Москве фирмой «Витафарма». Вакцина распространяется как лечебный препарат по рецептам врача через аптечную сеть. Курс вакцинации состоит из 5 внутрикожных инъекций 0,2 мл препарата с интервалом 1 день. С целью профилактики рецидивов инфекции проводят два курса вакцинации в год в период отсутствия острых проявлений вирусного заболевания [10, 11]. Результаты изучения противорецидивной терапии, проведенные в течение 3–10 лет у более чем 3000 пациентов с часто рецидивирующими формами офтальмогерпеса, показали, что, например, из 114 больных офтальмогерпесом рецидивы заболевания полностью прекратились у 71 (63%), стали возникать достоверно реже у 32 (27%), частота рецидивов осталась прежней у 11 (10%). На примере изучения герпетических форм кератитов, иридоциклитов и кератоиридоциклитов показано, что в расчете на 1 больного частота возникновения рецидивов заболевания снижается в 3,2 раза после проведения вакцинации [1–3].

Изучение специфических клеточных и гуморальных реакций иммунитета после вакцинации проводили первоначально на модели хронического герпетического кератита у кроликов ($n$ = 98), а затем при клинико-иммунологическом обследовании 109 людей, больных герпесом, в течение 1,5–2,5 лет после 2-кратных ежегодных вакцинаций. Вакцинация хронически инфицированных ВПГ-1 кроликов сопровождалась усилением в 3–4 раза специфических реакций Т-клеточного иммунитета (реакция бласттрансформации лимфоцитов – РБТЛ), реакции задержки миграции лейкоцитов (РЗМЛ), тогда как высокий уровень В-клеточных реакций (титр антител (АТ), выявляемый в реакциях нейтрализации и связывания комплемента) оставался неизменным. Усиление РБТЛ на антигены ВПГ сохранялось в течение 45 дней после курса внутрикожной вакцинации (5 инъекций) хронически инфицированных ВПГ животных. У людей, больных офтальмогерпесом, проведение двух курсов вакцинации в год в период ремиссии заболевания вызывало повышение уровня IgA в слезной жидкости и не влияло на содержание специфических IgM и

IgG в сыворотке крови. При сравнительном изучении активности реакций Т-клеточного иммунитета у вакцинируемых выявлено усиление специфической РБТЛ и специфической Т-киллерной активности лимфоцитов [2, 3, 9].

Вирусемия является транзиторным, но весьма важным этапом в патогенезе герпетической инфекции [12]. При этом герпес-вирусы обнаруживают вирусологически и методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) как в лейкоцитах [2, 3], так и в плазме крови у больных, особенно у тех, кто страдает герпетическими энцефалитами. При обследовании нами 50 больных рецидивирующим ГГ и офтальмогерпесом ВПГ-1 и ВПГ-2 выявляли методом ПЦР в крови у 9 (18%) из них, в том числе у 8 в лейкоцитах крови и у 1 в плазме. При этом данные экспресс-диагностики в ПЦР подтверждены в опытах выделения ВПГ в инфицированной культуре ткани. По данным, полученным методом флюоресцирующих антител (МФА), вирусемию определяли более чем у половины (у 28 из 50) обследованных. Как непосредственно после вакцинации, так и в отдаленные сроки (через 6 мес) вирусемию у больных вирусологически и методом ПЦР не обнаруживали, а методом МФА выявляли в лейкоцитах крови у 6 из 50 [5]. При исследовании методами ПЦР и МФА крови у 98 больных герпесом выявили, что убитая коммерческая вакцина, используемая внутрикожно, предотвращала вирусемию у 27 пациентов с ГГ и у 71 с офтальмогерпесом. Во время вакцинации больных офтальмогерпесом прекращение вирусемии совпадало с появлением очаговой реакции на ретине. Как известно из практики внутрикожной вакцинации при герпетической инфекции, на месте введения вакцины образуется папула как следствие реакции гиперчувствительности замедленного типа у больных на введение инактивированного антигена вируса, а проявления системного характера герпетического заболевания выражаются очаговыми реакциями на ретине глаза [4]. В связи с этим предложено использовать убитую герпетическую вакцину для диагностики герпетического иридоциклита, а также герпетических поражений увеального тракта и ретины [1–3]. Вакцинация способствовала, по нашим данным и данным других авторов, восстановлению функциональной активности лимфоцитов крови у больных, а также высокой активности NK-клеток [1, 3, 13].

В исследованиях Л.А. Марченко (Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН), проведенных у 200 больных ГГ, получены следующие результаты: уже через 6 мес после вакцинации у 63 (31,5%) наблюдалось значительное улучшение (увеличение межрецидивного периода в 3 раза – до 7 мес), у 116 (58%) – улучшение (ремиссии увеличивались в 1,5–2 раза), и только у 21 (10%) терапевтический эффект был выражен незначительно или отсутствовал. 77 из 200 больных были обследованы через два года после регулярной (дважды в год) вакцинации. При этом у 40 (52%) пациентов клинические симптомы ГГ полностью отсутствовали. Подавляющее же большинство из 200 больных прекратили лечение в связи с наступившим улучшением в результате вакцинации [14].

По данным Н.С. Потекаева и М.А. Самгина (кафедра кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова), после регулярного применения вакцины у 133 больных ГГ наступало удлинение периодов ремиссии заболевания до 1–3 лет. 34 пациента с ГГ были обследованы этими авторами через 10 лет после регулярной (4-летней) вакцинации: полное излечение зафиксировано у 6, значительное улучшение – у 20, что соответствовало 82% [1].

Таким образом, результаты проведенных многолетних клинико-вирусологических исследований по разработке и внедрению в практику инактивированной формалином поливакцины против ВПГ-1 и ВПГ-2 показали ее выраженную терапевтическую активность, что обусловлено активацией специфических реакций клеточного иммунитета и десенсибилизацией.

Перспективным направлением исследований, направленных на повышение лечебной и профилактической эффективности вакцин, является, в частности, разработка способов их сочетанного использования с иммуномодуляторами. Такого рода исследования были проведены совместно с коллективом сотрудников ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России. В эксперименте на животных показано, что сочетанное использование убитой формалином вакцины против ВПГ-1 и ВПГ-2, а также аналогичной вакцины против ЦМВ человека с иммуностимулятором полиоксидонием позволило существенно повысить иммуногенность этих вакцин [7]. Эти важные данные позволяют надеяться на то, что в дальнейшем в клинической практике удастся значительно улучшить терапевтические свойства вакцины и уменьшить количество инъекций вакцинного препарата. В РФ получены два патента на вакцину против ВПГ-1 и ВПГ-2 с иммуномодулятором полиоксидонием и на аналогичную убитую ЦМВ-вакцину.

Другой иммуномодулятор – гиалуронат натрия – использован в разработанной в ФГБУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН убитой формалином вакцине против ВПГ-1 и ВПГ-2 («Витагерпавак») (ЗАО «Фирма Витафарма», Москва). Производство вакцины осуществляется на стандартизованной в мировой практике линии клеток Vero B (перевиваемая культура клеток почки зеленой мартышки). Эта линия рекомендована ВОЗ в качестве субстрата для получения вирусных вакцин. Вакцина прошла доклинические исследования, одобренные Государственным институтом сертификации качества им. Л.А. Тарасевича Минздрава России, а также клинические испытания на кафедре кожных и венерических болезней Российского университета дружбы народов под руководством проф. А.Л. Тищенко. С 2003 г. вакцина разрешена к применению в РФ. Внутрикожные инъекции вакцины «Витагерпавак» хорошо переносятся больными и не вызывают выраженной местно-раздражающей или другой системной реакции. У 64% пациентов с кожной формой герпетической инфекции и ГГ рецидивы заболевания в течение всего срока наблюдения (6 мес) отсутствовали. Продление ремиссии при кожной форме герпетической инфекции наблюдалось у 61% больных, а при ГГ – у 64% [3].

Учитывая полученные нами ранее данные о существенном снижении показателей иммунного статуса при часто рецидивирующем ГГ, мы провели сравнительное клинико-иммунологическое обследование больных с этой патологией, которым назначили лечение по двум схемам. Пациенты 1-й группы ($n$ = 28) получали герпетическую поливакцину “Витагерпавак” в сочетании с иммуностимулятором гиафероном, пациенты 2-й группы ($n$ = 25) – только эту вакцину. С тем чтобы избежать провокации рецидива, мы рекомендуем следующую схему сочетанной терапии, проводимой в период ремиссии: курс гиаферона по 1 суппозиторию 2 раза в день в течение 10 дней. На 8-е сутки осуществляли 1-ю инъекцию вакцины “Витагерпавак”. Последующие вакцинации проводили с интервалом 7–10 дней. Эффективность лечения оценивали по уменьшению длительности и интенсивности клинических проявлений простого герпеса во время

рецидива и по увеличению длительности межрецидивного периода после начала лечения. Предложенная схема комбинированного лечения позволила получить положительный эффект более чем у 96% пациентов с часто рецидивирующим ГГ. Применение только вакцины снижало этот эффект до 84%. Эта разница, как и разница в показателях значительного улучшения (39,3 и 28%) (увеличение межрецидивного периода в 3 раза), статистически высокодостоверна. Таким образом, мы продемонстрировали преимущество комбинированного применения вакцины "Витагерпавак" и иммуностимулятора гиаферона [3, 11].

В отличие от разработанной ранее в ФГБУ «НИИ Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздрава России вакцины против ВПГ-1 и ВПГ-2 «Герпавак», созданной на основе клеток куриных эмбрионов [8] и выпускаемой в Санкт-Петербурге, вакцина «Витагерпавак» обладает более высокой иммуногенностью. В настоящее время разработана свечевая форма вакцины «Витагерпавак» по оригинальной прописи. Свечевая форма герпетической вакцины имеет стандартный размер и содержит на жировой основе три дозы лиофилизированной вакцины для парентерального применения. Свечевая форма вакцины представляет собой цельновирионную инактивированную формалином культуральную вакцину против ВПГ-1 и ВПГ-2, в состав которой так же, как и в состав вакцины для внутрикожного введения, включены гиалуроновая кислота, иммуномодулятор и адаптоген. Препарат характеризуется отсутствием контаминации микоплазмами и другими бактериологическими агентами. 18 больных рецидивирующим ГГ получали свечевую форму вакцины согласно инструкции по применению (по 2 суппозитория ректально в течение 5 дней). Рецидивы болезни после вакцинации свечевой формой отметили у 6 (33,3%) больных. Вместе с тем длительность течения рецидивов уменьшилась с 5–8 дней до вакцинации до 2–3 дней после вакцинации, что сравнимо с данными, полученными при использовании сухой инактивированной вакцины для внутрикожного введения. У 11 (61,1%) пациентов рецидивов заболевания в течение 6 мес после вакцинации не наблюдали. Аллергические, местно-раздражающие или токсические реакции у больных отсутствовали. За 6 мес наблюдения межрецидивный период у 5 (27,8%) пациентов увеличился в 3 раза, что оценили как значительное улучшение. У 9 (50%) больных ремиссия заболевания увеличилась в 1,5–2 раза (улучшение), а у 4 (22,2%) отметили отсутствие терапевтического эффекта. У 10 (55,6%) пациентов клинические проявления рецидивирующего ГГ отсутствовали, а у 8 (44,4%) зафиксировали клиническое улучшение [8,10].

Далее мы проанализировали результаты исследования иммунного статуса у больных рецидивирующим ГГ при вакцинации свечевой формой вакцины «Витагерпавак». Положительное влияние вакцинотерапии на иммунологические показатели подтверждается также формулой расстройств иммунной системы (ФРИС). До лечения ФРИС для обследованных нами больных ГГ соответствовала II степени иммунных расстройств. ФРИС непосредственно после курса лечения свечевой формой вакцины «Витагерпавак» соответствовала I степени иммунных расстройств. Через 6 мес после вакцинотерапии ФРИС также соответствовала I степени иммунных расстройств. При анализе полученных результатов установили полную идентичность показателей ФРИС при использовании как сухой формы вакцины «Витагерпавак» для внутрикожного введения, так и свечевой.

Аналогичные изменения прослеживали и в динамике изменения параметров цитокинового статуса у больных рецидивирующим ГГ, вакцинированных свечевой формой «Витагерпавак». При этом изменения в цитокиновом статусе имели выраженную положительную направленность через 6 мес после вакцинации [8].

Новая технология производства лекарственной формы вакцинного препарата в виде свечей (per rectum) в отличие от уже существующих герпетических культуральных инактивированных поливакцин позволяет не только усилить иммуногенность и протективные свойства вакцины, но и сократить кратность ее применения при одновременном повышении лечебно-профилактических свойств, снижении риска парентерального инфицирования вирусами иммунодефицита человека, гепатита В и С, обеспечить удобство использования больными.

В научном мире интенсивно проводятся исследования по разработке мукозальных вакцин против ВПГ-1 и ВПГ-2 [15, 16]. В ряде работ в качестве мукозоадгезивного вектора использовали аденовирусы. В работе [17] в качестве вектора использовали аденовирус 8-го типа, в геном которого был встроен ген вируса герпеса человека 2-го типа, кодирующий гликопротеин В. Мышей-самок вакцинировали интраназально или внутрибрюшинно и затем заражали интравагинально вирусом герпеса 2-го типа. У неиммунизированных мышей вирус размножался во влагалище до высоких титров, в то время как у вакцинированных мышей титр вируса после заражения резко снижался, и к 7-м суткам вирус его не обнаруживали. Клетки, секретирующие специфические IgA-АТ, выявляли в генитальных клетках только при интраназальной иммунизации мышей, причем в этом случае отметили более длительную защиту мышей от инфекции. В других исследованиях [18] в качестве вектора также использовали аденовирус человека, геном которого содержал ген вируса герпеса крупного рогатого скота 1-го типа, кодирующий гликопротеин D. У новорожденных ягнят, однократно вакцинированных в кишечник этим вирусом, индуцировался гуморальный IgG- и местный IgA-иммунный ответ, специфичный в отношении гликопротеина D. Аналогичные данные получены и в опытах на 5–6-недельных ягнятах. Введение ягнятам материнских АТ к гликопротеину D практически не влияло на образование системных и местных мукозальных АТ при внутрикишечной вакцинации. Та же группа исследователей изучала этот же рекомбинант аденовируса, но на модели хлопковых крыс [17]. При интраназальной вакцинации крыс рекомбинантным вирусом, способным размножаться в этих крысах, наблюдали образование АТ, специфичных к гликопротеину D, в сыворотке и респираторном тракте, а также появление клеток, секретирующих АТ, в легких. Крысы, вакцинированные интраназально, были полностью защищены от последующего заражения вирусом герпеса, тогда как при гастроэнтеральной иммунизации отмечали лишь частичную защиту.

В наших исследованиях изучали фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов мышей чувствительной (DBA/2) и резистентной (Balb/c) линий после интравагинального заражения ВПГ-2 на фоне однократной мукозальной иммунизации герпетической вакциной в сочетании с гиалуроновой кислотой. Показано, что макрофаги мышей чувствительной (DBA/2) линии на ранние сроки (2 ч) после интравагинального заражения ВПГ-2 в отличие от макрофагов мышей резистентной (Balb/c) линии характеризовались достоверным усилением показателя функции захвата антигена, снижением уровня активности лизосомного аппарата и уровня протеолитического

фермента катепсина D, кислородного метаболизма по сравнению с макрофагами мышей резистентной (Balb/c) линии [19].

Мукозальная однократная вакцинация мышей чувствительной (DBA/2) герпетической вакциной в сочетании с гиалуроновой кислотой способствовала повышению функциональной активности макрофагов, что в свою очередь коррелировало с повышением выживаемости животных до 60%. В работе обсуждаются вопросы участия фагоцитарного процесса в патогенезе герпес-вирусной инфекции, а также возможность использования показателя активности катепсина D и лизосомного аппарата при определении эффективности вакцинных препаратов [19].

Мукозный иммунитет у человека – сложный комплекс защитных приспособительных реакций, сформировавшихся в процессе эволюционного развития человека и обеспечивающий защиту кожи и слизистых оболочек, непосредственно сообщающихся с внешней средой [20, 21]. Мукозный иммунитет обеспечивается функцией ряда клеточных систем, образованием отдельных клеточных элементов, способных приостановить или уничтожить вирусы, а также синтезировать специфические иммуноглобулины [2].

Наибольший эффект терапевтической вакцинации предполагалось получить при инфекции, вызванной ВПГ-1 и ВПГ-2, что обусловливалось пожизненной персистенцией этих вирусов, а также значительной медицинской и социальной значимостью данной инфекции и проблемой неонатального герпеса.

В настоящее время при этих инфекциях доклиническое изучение проходят следующие типы вакцин, предназначенные как для профилактического, так и для лечебного применения: полностью инактивированные вакцины, аттенуированные живые вакцины, субвирусные вакцины, рекомбинантные субъединичные вакцины (гликопротеидные вакцины), ДНК-вакцины.

Цель профилактических вакцин – предотвращение при инфицировании клинических проявлений инфекции и повышение дозы вируса, необходимого для первичного инфицирования и установления латентной инфекции. Назначение лечебных вакцин – профилактика рецидивов заболевания.

Аттенуированная живая вакцина R.7020, предложенная B. Roisman и соавт. [22], при всей привлекательности генно-инженерной конструкции вызывала у серопозитивных по ВПГ пациентов реакции обострения ввиду рекомбинантного взаимодействия вакцинного штамма с диким вариантом у заболевших. Клинические испытания пришлось срочно прекратить.

Убитая формалином вакцина против ВПГ-1, при которой вирус в опытах английских авторов [35] выращивали на клетках MRC-5, оказалась эффективной для профилактики ГГ в семьях, в которых один из партнеров был инфицирован, а второй серонегативен. Вакцина оказалась неэффективной у инфицированных ВПГ-2 мужчин и у серонегативных по ВПГ-1 женщин.

Эффективной убитой формалином цельновирионной вакциной оказалась болгарская терапевтическая вакцина, разработанная S. Dyndarov и соавт. [23]. Разработка данной вакцины шла параллельно с аналогичной вакциной в РФ, однако она вводится подкожно, что менее удобно, и используется для вакцинации больных в Болгарии (население свыше 10 млн) как в моноварианте (ВПГ-1), так и в качестве поливакцины. При сравнительных исследованиях, проведенных в нашей стране, установлены совпадающие по эффективности профилактики рецидивов результаты при применении отечественной и болгарской терапевтических вакцин.

Из субъединичных вакцин следует остановиться на субъединичной вакцине фирмы «Chiron” (gD2gB-2-MF59), которая дала транзиторный эффект, наблюдающийся менее 6 мес [24], и вакцине фирмы «G1axoSmithKline” (gD-2-a1um MPL) [25], оказавшейся способной снизить частоту заболевания у 73–74% пациенток с инфекцией ВПГ-2 и на 38–42% обеспечить снижение количества свежих случаев инфицирования у серонегативных женщин при вакцинации.

Кандидатами в ДНК-вакцины являются высокоочищенный препарат ДНК ВПГ-2 [26] и плазмидная ДНК-вакцина Vaxfectin [27, 28], успешно протестированные на мышах и морских свинках.

Необходимо отметить, что разработка аналогичных профилактических вакцин проводится и для других вирусов семейства Herpesviridae. Так, широкое распространение в мире, а в последнее время и в России для профилактики ветряной оспы получили вакцины Oka, Varylrix. Наиболее интересные результаты получены при использовании живой аттенуированной вакцины из штамма Oka, разработанной в Японии и широко используемой по рекомендации ВОЗ в этой стране, а также в Европе, Северной и Южной Америке для профилактики ветряной оспы у детей. Авторы обследовали (средний срок наблюдения 3,13 года) также 38 546 лиц, средний возраст которых составил 69 лет. Из 1308 заболевших ГЗ (диагноз заболевания подтверждался различными методами: от диагностики ПЦР до выделения вируса) 417 получили лечение вакциной и 739 вошли в группу плацебо. Общее число заболевших снизилось с 11,1 на 1000 в группе, получавшей плацебо, до 5,4 на 1000 в группе вакцинированных ($p < 0,001$). Таким образом, вакцина против вируса ГЗ давала и четкий терапевтический эффект [29].

ГЗ у взрослых, обусловленный этим же вирусом, часто связывают с отсутствием специфических реакций иммунокомпетентности у взрослых людей старше 60 лет [29]. Это направление актуально, так как ГЗ представляет серьезную медико-социальную проблему для здравоохранения: он поражает различные структуры периферической и ЦНС, другие органы и системы с тяжелым клиническим течением. Французские исследователи создали вакцинный препарат «Зоставакс» (живая вакцина) для усиления гуморального иммунитета против ГЗ у людей пожилого возраста (50 лет и старше), хронически инфицированных вирусом варицелла зостер. Эффективность данного препарата, как показано, выше эффективности химиотерапии [30]. Однако клеточно-опосредованный иммунитет при ГЗ всегда недостаточный, и ни одна из существующих вакцин его не усиливает. Получены перспективные результаты по применению gE вируса ветряной оспы – ГЗ с адъювантными системами AS01 и AS02 и/или иммуностимуляторами QS-21 и MPL. Данный подход, по мнению авторов, может усилить клеточно-опосредованный иммунный ответ, что не достигается применением живых вакцин против ветряной оспы – ГЗ [31].

В исследованиях с ЦМВ мышей использовали аттенуированный для них мутант этого вируса [32]. При интраназальной или внутрижелудочной вакцинации мышей без какого-либо мукозального адъюванта отмечали хороший иммунный ответ в защиту животных от последующего парентерального заражения вирусом. Главной целью программы вакцинации людей против ЦМВ-инфекции должно быть снижение уровня заболеваемости трансплацентарным ЦМВ. В связи с этим основная группа, подлежащая вакцинации, включает

женщин в период созревания и детородного возраста [33]. Вакцины против ЦМВ, проходящие доклинические и клинические испытания, включают субъединичные белковые, ДНК-вакцины, вакцины на основе поксвирусных и альфавирусных векторов, живые аттенуированные и пептидные вакцины [34]. Нами получен патент на инактивированную формальдегидом вирионную вакцину против ЦМВ [6].

Кандидатом в вакцины против ВЭБ является вирусный гликопротеин gp350 в растворимой форме. В единственных проводимых испытаниях на людях (фаза 2) инъекция gp350 снизила частоту развития мононуклеоза [35, 36]. Также проведены успешные доклинические испытания смеси гликопротеинов gp350 и gp110 и двух латентных белков EBNA-2 и EBNA-3C, синтезированных в векторе на основе вируса оспы [37].

**ЛИТЕРАТУРА**


1. *Баринский И. Ф., Шубладзе А. К., Каспаров А. А., Грибенюк С. В.* Герпес (этиология, диагностика, лечение). М.;1986.
2. *Баринский И.Ф., Ляшенко В.А., Алимбарова Л.М., Лазаренко А.А., Сергеев О.В.* Экспериментальные подходы к разработке мукозальных вакцин при вирусных заболеваниях, передающихся половым путем. Иммунология 2013; 34(2): 119–22.
3. *Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В.* Герпесвирусные инфекции человека. СПб.: СпецЛит.; 2013. 667 с.
4. *Каспаров А. А.* Офтальмогерпес. М.; 1994. 348 с.
5. *Баринский И. Ф., Карпович Л. Г., Губанова Е. И.* и др. Механизм лечебного эффекта герпетической поливакцины при хроническом офтальмогерпесе и герпесе гениталий. Вопросы вирусологии. 2000; 45(1): 30–3.
6. *Баринский И.Ф., Платонова А.А., Миронова Л.Л., Сидорович И.Г.* Вирионная цитомегаловирусная вакцина и способ ее получения. Патент №2181295, 2002.
7. *Баринский И. Ф., Сидорович И. Г., Лазаренко А. А.* и др. Способность полиоксидония повышать иммуногенность герпесвирусных вакцин. Иммунология. 2001; 2: 17–20.
8. *Махмудов Ф.Р., Баринский И.Ф.* Динамика показателей иммунного статуса у больных рецидивирующим генитальным герпесом в процессе лечения. Российский журнал кожных и венерических болезней.2009; 1: 8–10.
9. *Баринский И.Ф., Каспаров А. А., Лазаренко А. А.* и др. Инактивированная вакцина против вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов как средство иммунокоррекции при хронической герпетической инфекции. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1999; 6: 98–102.
10. *Баринский И.Ф., Махмудов Ф. Р.* Инактивированная дивакцина против вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов как средство эффективной иммунопрофилактики рецидивов генитального герпеса. Вопросы вирусологии. 2010; 55(1): 35–41.
11. *Баринский И. Ф., Самойленко И. И., Зайцев А. В.* Комплексный метод лечения хронической рецидивирующей герпетической инфекции. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2006; 1 (приложение: Герпес): 43–7.
12. *Barinsky I.F.* Herpetic infection as a secondary immunodeficiency and ways of its correction. Sov. Med. Rev. 1993; 5: 1–21.
13. *Kim M., Osborne N.R., Zeng W., Donaghy H., McKinnon K., Jackson D.C.* et al. Herpes simplex virus antigens directly activate NK cells via TLR2, thus facilitating their presentation to CD4 T lymphocytes . J. Immunol. 2012; 188(9): 4158–70.
14. *Марченко Л. А.* Генетический герпес у женщин (клиника, диагностика, лечение. Materia Medica. 1996; 2 (10): 53–73.
15. *Гендон Ю.З.* Мукозальные вирусные вакцины: успехи и проблемы. Вопросы вирусологии. 2003; 48(4): 4–10.
16. *Ляшенко В.А.* Мукозальные вакцины. Иммунология. 1997; 6: 4–7.
17. *Rapp Z., Middleton D., Mittal S.* et al. Mucosal immunization with recombinant adenoviruses: induction of immunity and protection of cotton rats against respiratory bovine herpesvirus type 1 infection . J. Gen. Virol.. 1997; 78: 2933–43.
18. *Mutwiri G., Bateman C., Baca-Estrada M.* et al. Induction of immune responses in newborn lambs following enteric immunization with a human adenovirus vaccine vector. Vaccine.2000; 19: 1284–93.
19. *Наурская Е.В., Зайцева А.Г., Кобец Н.В., Алимбарова Л.М., Баринский И.Ф.* Особенности функционального состояния перитонеальных макрофагов мышей, чувствительной и устойчивой линий при интравагинальном заражении вирусом простого герпеса типа 2 и мукозальной вакцинации. Бюллетень экспериментальной биологии.2008; 145(2): 196–200.
20. *Plante M., Jones D., Allard F.* et al. Nasal proteosome subunit flu vaccine elicits enhance mucosal IgA, serum HAI and protection comparable to conventional injectable flu vaccine. In: Osterhcens A. et al., eds. Options for the Control of Influenza IV. Amsterdam, 2001; 979–84.
21. *Sazaki S., Sumino K., Hamajima K.* et al. Induction of systemic and mucosal immune responses to human immunodeficiency virus type 1 by a DNA vaccine formulated with QS-21 saponin adjuvant via intramuscular and intranasal routes. J. Virol. 1998; 72: 4931–9.
22. *Menior B., Longnecker R., Roisman B.* In vivo behavior of genetically engineered herpes simplex viruses R7017 and R7020: construction and evaluation in rodents. J. Infect. Dis. 1988; 158: 602–11.
23. *Dundarov S., Andonov P., Bakalov B., Nechev K., Tomov C.* Immunotherapy with inactivated polyvalent herpes vaccines. Dev. Biol. Stand. 1982; 52: 351–8.
24. *Corey L., Langenberg A.G., Ashley R., Sekulovich R.E., Izu A.E., Douglas J.M.Yr.* et al. Recombinant glycoprotein vaccine for the prevention of genital HSV-2 infection: two randomized controlled trials. Chiron HSV Vaccine Study Group. J.A.M.A. 1999; 282(4): 331–40.
25. *Stanberry L.R., Spruance S.L., Cunningham A.L., Bernstein D.I., Mindel A., Sacks S.* et.al. Glycoprotein-D-adjuvant vaccine to prevent genital herpes. N. Engl. J. Med. 2002; 347: 1652–61.
26. *Mundle S.T., Hernandez H., Hamberger J., Catalan J., Zhou C., Stegalkina S.* et al. High-purity preparation of HSV-2 vaccine candidate ACAM529 is immunogenic and efficacious in vivo. PLoS One. 2013; 8(2): e57224.
27. *Shlapobersky M., Marshak J.O., Dong L., Huang M.L., Wei Q., Chu A.* et al. Vaxfectin-adjuvanted plasmid DNA vaccine improves protection and immunogenicity in a murine model of genital herpes infection. J. Gen. Virol. 2012; 93: 1305–15.
28. *Veselenak R.L., Shlapobersky M., Pyles R.B., Wei Q., Sullivan S.M., Bourne N.A.* Vaxfectin(®)-adjuvanted HSV-2 plasmid DNA vaccine is effective for prophylactic and therapeutic use in the guinea pig model of genital herpes. Vaccine. 2012; 30(49): 7046–51.
29. *Oxman M.N., Levin M.J., Jonson G.R., Schmader K.E., Straus S.E., Gelb L.D.* et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. N. Engl. J. Med. 2005; 352: 2271–84.
30. *Arnou R., FiquetA., Thomas S., Sadorge C.* Immunogenicity and safety of ZOSTAVAX approaching expiry potency in individuals aged ≥ 50 years. Hum. Vaccines. 2011; 7(10): 1060–5.
31. *Dendouga N., Fochesato M., Lockman L., Mossman S., Giannini S.L.* Cell-mediated immune responses to a varicella-zoster virus glycoprotein E vaccine using both a TLR agonist and QS21 in mice. Vaccine. 2012; 30(20): 3126–35.
32. *Mac Donald M., Li X., Stenberg R.* et al. Mucosal and parenteral vaccination against acute and latent murine cytomegalovirus in fection by using an attenuated mutant. J. Virol. 1998; 72: 442–51.
33. *Griffiths P., Plotkin S., Mocarski E., Pass R., Schleiss M., Krause P., Bialek S.* Desirability and feasibility of a vaccine against cytomegalovirus. Vaccine. 2013; 31 (Suppl. 2): 197–203.
34. *Schleiss M.R., Heineman T.C.* Progress toward an elusive goal: current status of cytomegalovirus vaccines. Expert Rev. Vaccines. 2005; 4(3): 381–406.
35. *Cohen J.I., Mocarski E.S., Raab-Traub N., Corey L., Nabel G.J.* The need and challenges for development of an Epstein-Barr virus vaccine. Vaccine. 2013; 31 (Suppl. 2): B194–6.
36. *Sokal E.M., Hoppenbrouwers K., Vandermeulen C., Moutschen M., Léonard P., Moreels A.* et al. Recombinant gp350 vaccine for infectious mononucleosis: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the safety, immunogenicity, and efficacy of an Epstein-Barr virus vaccine in healthy young adults. J. Infect. Dis. 2007; 196: 1749–53.
37. *Lockey T.D., Zhan X., Surman S., Sample C.E., Hurwitz J.L.* Epstein-Barr virus vaccine development: a lytic and latent protein cocktail. Front. Biosci. 2008; 13: 5916–27.
38. *Skinner G.R., Woodman C., Hartley C., Buchan A., Fuller A., Wiblin C.* et al. Early experience with “antigenoid” vaccine Ac NFU1(S-) MRC towards prevention or modification of herpes genitalis. Dev. Biol. Stand. 1982; 52: 333–44.


**REFERENCES**


1. *Barinsky I.F. Shubladze A.K., Kasparov A.A., Gribenyuk S.V.* Herpes (etiology, diagnosis, treatment). Moscow, 1986 (in Russian).
2. *Barinskiy I.F., Ljashenko V.A., Alimbarova L.M., Lazarenko A.A., Sergeev O.V.* Experimental approaches to the development of mucosal vaccines for viral diseases, sexually transmitted diseases. Immunology 2013, 34 (2): 119–22 (in Russian).
3. *Isakov V.A., Arkhipov E.I., Isakov D.* Herpesvirus infection in humans. St. Petersburg: SpetsLit., 2013. 667s (in Russian).

4. *Kasparov A.A.* Ophthalmoherpes. Moscow, 1994, 348 (in Russian).
5. *Barinsky I.F. Karpovich L.G., Gubanova E.I.* et al. Mechanism for the effect of treatment in chronic herpes polio ophthalmic and genital herpes. Voprosy virusologii. 2000; 45(1): 30–3 (in Russian).
6. *Barinskiy I.F., Platonova A.A., Mironov L.L., Sydorovych I.G.* Virion cytomegalovirus vaccine and its method of preparation. Patent number 2181295, 2002 (in Russian).
7. *Barinsky I.F., Sydorovych I.G., Lazarenko A.A.* et al. Ability to raise polioksidoniem immunogenicity herpes vaccine. Immunology. 2001; 2: 17–20.
8. *Mahmoudov F.R., Barinskiy I.F.* The dynamics of the immune status of patients with recurrent genital herpes treatment. Rossiysky Journal Kozhnykh i venericheskikh Bolerney. 2009; 1: 8-10 (in Russian).
9. *Barinskiy I.F., Kasparov A.A., Lazarenko A.A.* et al. Inactivated vaccine against herpes simplex virus types 1 and 2 as a means of immune chronic perpes infection. Zhurnal microbiology. 1999; 6: 98–102.
10. *Barinsky I.F., Mahmoudov F.R.* Inactivated divaktsina against herpes simplex viruses 1 and 2 of types as a means of effective immunization geritalnogo recurrences of herpes. Voprosy virusologii. 2010; 55 (1): 35-41 (in Russian).
11. *Barinsky I.F., Samojlenko I.I., Zaitsev A.V.* Comprehensive treatment of chronic recurrent herpes infection. Rossiysky zhurnal kozhnykh, venerioneskikh bolezney. 2006; 1 (App.: Herpes): 43–7.
12. *Barinsky I.F.* Herpetic infection as a secondary immunodeficiency and ways of its correction. Sov. Med. Rev. 1993; 5: 1–21.
13. *Kim M., Osborne N.R., Zeng W., Donaghy H., McKinnon K., Jackson D.C.* et al. Herpes simplex virus antigens directly activate NK cells via TLR2, thus facilitating their presentation to CD4 T lymphocytes. J. Immunol. 2012; 188(9): 4158–70.
14. *Marchenko L.A.* Genetic herpes in women (clinic diagnosis and treatment). Materia Medica. 1996; 2 (10): 53–73 (in Russian).
15. *Gendon Yu.Z.* Mucosal viral vaccines: successes and challenges. Voprosy virusologii. 2003; 48(4): 4–10.
16. *Ljashenko V.A.* Mucosal vaccine. Immunology. 1997; 6: 4–7 (in Russian).
17. *Rapp Z., Middleton D., Mittal S.* et al. Mucosal immunization with recombinant adenoviruses: induction of immunity and protection of cotton rats against respiratory bovine herpesvirus type 1 infection . J. Gen. Virol. 1997; 78: 2933–43.
18. *Mutwiri G., Bateman C., Baca-Estrada M.* et al. Induction of immune responses in newborn lambs following enteric immunization with a human adenovirus vaccine vector. Vaccine.2000; 19: 1284–93.
19. *Naurskaya E.V. Zaitsev A.G., Kobetc N.V., Alimbarova L.M., Barinskiy I.F.* Features of the functional state of peritoneal macrophages of mice susceptible and resistant lines in intravaginal infection with herpes simplex virus type 2 and mucosal vaccination Byulleten' eksperimentalnoy biologii i immunologii.2008; 145(2): 196–200.
20. *Plante M., Jones D., Allard F.* et al. Nasal proteosome subunit flu vaccine elicits enhance mucosal IgA, serum HAI and protection comparable to conventional injectable flu vaccine. In: Osterhans A. et al., eds. Options for the Control of Influenza IV. Amsterdam, 2001; 979–84.
21. *Sazaki S., Sumino K., Hamajima K.* et al. Induction of systemic and mucosal immune responses to human immunodeficiency virus type 1 by a DNA vaccine formulated with QS-21 saponin adjuvant via intramuscular and intranasal routes .J. Virol. 1998; 72: 4931–9.
22. *Menior B., Longnecker R., Roisman B.* In vivo behavior of genetically engineered herpes simplex viruses R7017 and R7020: J. Infect. Dis.1988; 158: 602–11.
23. *Dundarov S., Andonov P., Bakalov B., Nechev K., Tomov C.* Immunotherapy with inactivated polyvalent herpes vaccines. Dev. Biol. Stand. 1982; 52: 351–8.
24. *Corey L., Langenberg A.G., Ashley R., Sekulovich R.E., Izu A.E., Douglas J.M.* et al. Recombinant glycoprotein vaccine for the prevention of genital HSV-2 infection: two randomized controlled trials. Chiron HSV Vaccine Study Group. J.A.M.A. 1999; 331–340.
25. *Stanberry L.R., Spruance S.L., Cunningham A.L., Bernstein D.I., Mindel A., Sacks S.* et al. Glycoprotein-D-adjuvant vaccine to prevent genital herpes. N. Engl. J. Med. 2002;347: 1652–61.
26. *Mundle S.T., Hernandez H., Hamberger J., Catalan J., Zhou C., Stegalkina S.* et al. High-purity preparation of HSV-2 vaccine candidate ACAM529 is immunogenic and efficacious in vivo. PLoS One. 2013; 8(2): e57224.
27. *Shlapobersky M., Marshak J.O., Dong L., Huang M.L., Wei Q., Chu A.* et al. Vaxfectin-adjuvanted plasmid DNA vaccine improves protection and immunogenicity in a murine model of genital herpes infection. J. Gen. Virol. 2012; 93: 1305–15.
28. *Veselenak R.L., Shlapobersky M., Pyles R.B., Wei Q., Sullivan S.M., Bourne N. A.* Vaxfectin(®)-adjuvanted HSV-2 plasmid DNA vaccine is effective for prophylactic and therapeutic use in the guinea pig model of genital herpes. Vaccine. 2012; 30(49): 7046–51.
29. *Oxman M.N., Levin M.J., Jonson G.R., Schmader K.E., Straus S.E., Gelb L.D.* et.al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. N. Engl. J. Med. 2005; 352: 2271–84.
30. *Arnou R., Fiquet A., Thomas S., Sadorge C.* Immunogenicity and safety of ZOSTAVAX approaching expiry potency in individuals aged ≥ 50 years. Hum. Vaccines. 2011; 7(10): 1060–5.
31. *Dendouga N., Fochesato M., Lockman L., Mossman S., Giannini S.L.* Cell-mediated immune responses to a varicella-zoster virus glycoprotein E vaccine using both a TLR agonist and QS21 in mice. Vaccine. 2012; 26; 30(20): 3126–35.
32. *Mac Donald M., Li X., Stenberg R.* et al. Mucosal and parenteral vaccination against acute and latent murine cytomegalovirus in fection by using an attenuated mutant. J. Virol. 1998; 72: 442–51.
33. *Griffiths P., Plotkin S., Mocarski E., Pass R., Schleiss M., Krause P., Bialek S.* Desirability and feasibility of a vaccine against cytomegalovirus. Vaccine. 2013; 31 (Suppl. 2): 197–203.
34. *Schleiss M.R., Heineman T.C.* Progress toward an elusive goal: current status of cytomegalovirus vaccines. Expert Rev. Vaccines. 2005; 4(3): 381–406.
35. *Cohen J.I., Mocarski E.S., Raab-Traub N., Corey L., Nabel G.J.* The need and challenges for development of an Epstein-Barr virus vaccine. Vaccine. 2013; 31 (Suppl. 2): B194–6.
36. *Sokal E.M., Hoppenbrouwers K., Vandermeulen C., Moutschen M., Léonard P., Moreels A.* et al. Recombinant gp350 vaccine for infectious mononucleosis: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the safety, immunogenicity, and efficacy of an Epstein-Barr virus vaccine in healthy young adults. J. Infect. Dis. 2007; 196: 1749–53.
37. *Lockey T.D., Zhan X., Surman S., Sample C.E., Hurwitz J.L.* Epstein-Barr virus vaccine development: a lytic and latent protein cocktail. Front Biosci. 2008; 13: 5916–27.
38. *Skinner G.R., Woodman C., Hartley C., Buchan A., Fuller A., Wiblin C.* et al. Early experience with "antigenoid" vaccine Ac NFU1(S-) MRC towards prevention or modification of herpes genitalis. Dev. Biol. Stand. 1982; 52: 333–44.

Поступила 23.05.13