

© Коллектив авторов, 2020

Соломай Т.В.^{1,2}, Семенов Т.А.^{3,4}, Филатов Н.Н.^{2,4}, Костинов М.П.^{2,4},
Ильина Н.И.⁵

Вирус Эпштейна–Барр: разработка вакцин

¹ Межрегиональное управление № 1 Федерального медико-биологического агентства, 123182, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» Министерства высшего образования и науки Российской Федерации, 105064, г. Москва, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 123098, г. Москва, Российская Федерация

⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Российская Федерация

⁵ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, 115522, г. Москва, Российская Федерация

Резюме

Введение. Вакцинация – один из наиболее эффективных способов снижения заболеваемости. Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ), при отсутствии вакцинации представляет серьезную проблему здравоохранения.

Целью систематического обзора стало изучение разработки средств специфической иммунопрофилактики ВЭБ-инфекции.

Материал и методы. Поиск осуществлялся в базах eLibrary, Cyberleninka, The Cochrane Library, PubMed, clinicaltrials.gov и на сайте Researchgate в соответствии с разработанной стратегией с учетом критериев включения и невключения. Глубина поиска составила 20 лет. Период поиска 04.05.2020–19.05.2020. Окончательный список публикаций включал 10 исследований.

Результаты. Из 10 отобранных работ семь отображали результаты испытаний кандидатных вакцин, нацеленных на предотвращение инфицирования ВЭБ, три – описывали кандидатные вакцины для иммунизации инфицированных ВЭБ индивидуумов для экстренной профилактики развития инфекции или лечения ВЭБ-ассоциированных опухолей. Клинические испытания (I фаза) были проведены для двух кандидатных вакцин, одна из которых в последующем прошла II фазу. Однако полученные результаты не позволили продолжить испытания данной кандидатной вакцины.

Заключение. Ни одна из кандидатных вакцин на настоящий момент не прошла все фазы клинических испытаний.

Ключевые слова: вакцинация; вакцины; вирус Эпштейна–Барр

Статья поступила 10.06.2020. Принята в печать 16.07.2020.

Для цитирования: Соломай Т.В., Семенов Т.А., Филатов Н.Н., Костинов М.П., Ильина Н.И. Вирус Эпштейна–Барр: разработка вакцин. Иммунология. 2020; 41 (4): 381–390. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-3-381-390>

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции
Соломай Татьяна Валерьевна –
кандидат медицинских наук,
заместитель руководителя
Межрегионального управления
№ 1 ФМБА России, старший
научный сотрудник лаборатории
эпидемиологического анализа
и мониторинга инфекционных
заболеваний ФГБНУ «Научно-
исследовательский институт вакцин
и сывороток им. И.И. Мечникова»
Минобрнауки России, Москва,
Российская Федерация
E-mail: solomay@rambler.ru
<https://orcid.org/0000-0002-7040-7653>

Solomay T.V.^{1,2}, Semenenko T.A.^{3,4}, Filatov N.N.^{2,4}, Kostinov M.P.^{2,4}, Pina N.I.⁵

Epstein–Barr virus: vaccine development

¹ Interregional Department No 1 of the Federal Medico-biological Agency, 123182, Moscow, Russian Federation

² I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera of the Ministry of High Education and Science of the Russian Federation, 105064, Moscow, Russian Federation

³ National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after honorary academician N.F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation, 123098, Moscow, Russian Federation

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119048, Moscow, Russian Federation

⁵ National Research Center Institute of Immunology of the Federal Medico-biological Agency, 115522, Moscow, Russian Federation

Abstract

Introduction. Vaccination is one of the most effective ways to reduce morbidity. Infection caused by the Epstein-Barr virus (EBV), in the absence of vaccination, is a serious health problem.

The aim of the systematic review was to study the problem of developing means of specific immunoprophylaxis of EBV infection.

Material and methods. The search was carried out in the databases eLibrary, Cyberleninka, The Cochrane Library, PubMed, clinicaltrials.gov and on the Researchgate website in accordance with the developed strategy, taking into account the criteria for inclusion and non-inclusion. The search depth was 20 years. The search period was 04.05.2020–19.05.2020. The final list of publications included 10 studies.

Results. Of the 10 selected articles, 7 displayed the results of candidate vaccines trials aimed at preventing EBV infection, and 3 described candidate vaccines for immunizing EBV-infected individuals for emergency prevention of infection or treatment of EBV-associated tumors. Clinical trials (phase 1) were conducted for two candidate vaccines, one of which subsequently passed phase 2. However, the results obtained did not allow further trials of this candidate vaccine.

Conclusion. None of the candidate vaccines had yet passed all phases of clinical trials.

Keywords: vaccination; vaccines; Epstein–Barr virus

Received 10.06.2020. **Accepted** 16.07.2020.

For citation: Solomay T.V., Semenenko T.A., Filatov N.N., Kostinov M.P., Ilina N.I. Epstein–Barr virus: vaccine development. *Immunologiya*. 2020; 41 (4): 381–90. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-3-381-390> (in Russian)

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

For correspondence

Tatiana V. Solomay –
PhD, Deputy Head
of Interregional Department № 1
of the Federal Medical and
Biological Agency;
Senior Researcher of Laboratory
of Epidemiological Analysis
and Monitoring of Infectious Diseases,
I.I. Mechnikov Research Institute
of Vaccines and Sera
of the Ministry
of High Education and Science
of the Russian Federation,
Moscow, Russian Federation
E-mail: solomay@rambler.ru
<https://orcid.org/0000-0002-7040-7653>

Введение

Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) рассматривают в качестве этиологического агента таких заболеваний, как инфекционный мононуклеоз, лимфома Беркитта, назофарингеальная карцинома, рассеянный склероз и др. Каждая из этих нозологий имеет социальную и медицинскую значимость, поскольку наносит не только экономический ущерб, но и влечет за собой утрату работоспособности и даже жизни большого числа людей во всем мире [1–3].

Вакцинация является высокоэффективным методом специфической профилактики, позволяющим существенно снизить бремя инфекционных болезней, заболеваемость и смертность [4–7]. В настоящее время в мире отсутствуют вакцины против инфекции, вызванной ВЭБ, но разработка средств специфической иммунопрофилактики ВЭБ-инфекции представляет значимый интерес. Идея о необходимости создания вакцины против данной инфекции была высказана еще в середине XX в. [8], однако до сих пор ученым не удалось получить эффективный и одновременно безопасный препарат для иммунизации.

Изучение структуры вируса позволило выявить особенности его строения и дало толчок исследованиям по разработке вакцин. Геном ВЭБ представлен двуцепочечной ДНК и заключен в икосаэдрический капсид. Вокруг капсида находится тегумент, содержащий белки, способствующие вирусной репликации и уклонению от иммунного ответа с ингибированием передачи сигналов. Тегумент заполняет пространство между капсидом

и наружной мембраной, сформированной из белков и липидов клетки хозяина и вирусных гликопротеинов [9]. При этом поверхностные гликопротеины играют роль рецепторов вируса, к которым при развитии иммунного ответа вырабатываются нейтрализующие антитела. Наиболее подробно изучены пять гликопротеинов ВЭБ, участвующих в проникновении вируса в клетку – gp350, gp42, gH, gL и gB [10–14]. Отдельно следует отметить белки EA (ранний антиген), EBNA (ядерный антиген), VCA (капсидный антиген), LMP (латентный мембранный белок), определение антител к которым дает возможность дифференцировать стадию инфекции [15].

Вирусная ДНК кодирует более 85 генов, причем одни отвечают за латенцию вируса, а другие – за литическую репликацию. В ходе считывания генетической информации с ДНК происходит синтез не только структурных белков, но и микроРНК (мкРНК) вируса [10, 16]. На настоящий момент известно 44 синтезируемых ВЭБ мкРНК. Часть из них ассоциирована с геном *BHRF1* и отвечает за угнетение апоптоза В-клеток, способствуя их первичной трансформации. Другая часть сопряжена с транскриптом *BART* и обнаруживается во всех опухолях, ассоциированных с ВЭБ [17]. Кроме того, выделяют мкРНК *EBER1* и *EBER2*, которые при латентной инфекции накапливаются в ядре клетки-хозяина. Их роль на настоящий момент до конца не изучена [18].

Установлено, что большинство генов ВЭБ подвержены изменчивости, которая, однако, не превышает 5 %. Исключение составляет ген *EBNA2*, который опре-

деляет наличие двух известных в настоящее время генотипов вируса, сходство которых по данному гену составляет всего 54 % [19]. Исследование других вариантов изменчивости ВЭБ в настоящий момент продолжается. Так, например, в зависимости от изменчивости гена, кодирующего латентный мембранный белок LMP1 (который считается единственным онкогеном ВЭБ), выделяют семь вариантов вируса: дикий В95-8; Аляска (Ala), Китай (Ch1) и (Ch2), Средиземноморье (Med+) и (Med-), Северная Каролина (NC). Все они, за исключением В95-8, относительно которого происходило ранжирование, названы по месту их обнаружения, однако встречаются и в других регионах [20].

Жизненный цикл ВЭБ в организме человека включает две фазы: латентную и литическую. В латентной фазе ВЭБ-инфекции вирусный геном находится внутри ядра зараженной клетки как в виде круговых эписом (ковалентно замкнутая кольцевая форма ДНК вируса), так и в интегрированном виде – встроенным в хромосомную ДНК клетки [21]. Это позволяет вирусу в латентную фазу экспрессировать отдельные вирусные белки и мкРНК [21, 22].

В соответствии с классификацией D.G. van Zyl и соавт. [11] выделяют несколько стадий латенции, которые ВЭБ проходит в течение одного инфекционного цикла:

- стадия прелатенции – вирион ВЭБ, попадая в ротоглотку, инфицирует В-клетки, находящиеся в лимфоидной ткани, которые экспрессируют несколько латентных (EBNA2, EBNA-LP) и литических вирусных белков (BZLF1, BRFL1, BMRF1, BcRF1, BHRF1);
- стадия латенции III – набор экспрессируемых вирусных белков изменяется в пользу латентных (EBNA2, EBNA-LP, EBNA3A, EBNA3B, EBNA3C, EBNA1, LMP1, LMP2A, LMP2B), из литических белков остается только BHRF1; происходит антигенная стимуляция В-клеток с последующей их дифференциацией в плазматические клетки и В-клетки памяти;
- стадия латенции II – количество экспрессируемых клеткой белков ВЭБ постепенно уменьшается (осуществляется экспрессия только латентных белков EBNA-LP, EBNA1, LMP1, LMP2A, LMP2B), эта стадия соотносится с такими патологическими состояниями, как лимфома Ходжкина и назофарингеальная карцинома;
- стадия латенции I – при делении В-клетки происходит экспрессия латентного белка EBNA1, данная стадия соотносится с ВЭБ-ассоциированной лимфомой Беркитта;
- стадия латенции 0 – экспрессия вирусных белков в В-клетках полностью прекращается.

За латентной фазой следует фаза литической репликации вируса, сопровождающаяся синтезом новых вирусных частиц и выходом их из инфицированных клеток.

Исследователи выдвигают несколько предположений, касающихся факторов, заставляющих ВЭБ переходить из состояния латенции к литической репликации.

Большинство этих предположений сводится к наличию внешнего чужеродного агента, такого как иной биологический патоген, воздействию на организм химических или физических факторов [23–25]. К факторам макроорганизма относят различные иммунодефицитные состояния [26]. Действие одного или нескольких таких факторов приводит к активации гена *BZLF1* (другие названия гена – *Zta*, или *ZEBRA*), который является своего рода переключателем между фазой латенции и литической репликации [22]. Именно этот ген запускает процесс образования новых копий вирусной ДНК и синтез всех вирусных белков [27]. Выход вирусов из клеток сопровождается обнаружением ВЭБ как в крови, так и в слюне [28]. Затем вирусы находят новые клетки-мишени и внедряются в них. Цикл замыкается. При этом происходит передача возбудителя как от клетки к клетке внутри одного организма, так и горизонтальная передача от одного организма другому. Ряд исследователей не исключают наличие вертикальной передачи ВЭБ от матери плоду [29].

Понимание структуры и жизненного цикла вируса – необходимое условие для разработки эффективных способов профилактики ассоциированных с ним заболеваний [30, 31]. Одним из наиболее действенных и доминирующих способов снижения заболеваемости является иммунизация населения с помощью вакцин. В этой связи важно проанализировать результаты завершенных экспериментов и предварительные результаты незаконченных на данный момент исследований, посвященных иммунопрофилактике ВЭБ-инфекции. Это позволит привлечь внимание к данной проблеме не только научной общественности, но и практикующих специалистов, создать дополнительную базу для изучения и последующего внедрения кандидатных вакцинных препаратов.

Целью систематического обзора стало изучение проблемы разработки средств специфической иммунопрофилактики ВЭБ-инфекции.

Материал и методы

Для подготовки обзора проводили отбор публикаций, в которых оценивали результаты разработки и испытаний кандидатных вакцин для профилактики и лечения ВЭБ-инфекции и заболеваний, ассоциированных с ВЭБ.

Стратегия поиска представлена в табл. 1. Глубина поиска составила 20 лет. Поиск литературы осуществлялся по поисковым запросам «вакцинация/вакцины от ВЭБ-инфекции», «клинические испытания вакцин против ВЭБ-инфекции» в библиографических электронных базах данных eLibrary, Cyberleninka, The Cochrane Library, PubMed, базе клинических исследований clinicaltrials.gov и на сайте Researchgate. Все результаты поиска проходили независимую оценку тремя авторами на соответствие цели исследования, после чего производился поиск полнотекстовых статей по выходным данным в библиографических базах данных eLibrary, Cyberleninka, The Cochrane Library, PubMed, базе клинических исследований clinicaltrials.gov и на

Таблица 1. Стратегия поиска данных о кандидатах вакцин против ВЭБ-инфекции (период поиска: 04.05.2020–19.05.2020)

I этап	Поиск резюме по поисковым запросам в библиографических базах данных eLibrary; Cyberleninka; The Cochrane Library; PubMed; базе клинических исследований clinicaltrials.gov	
	Поисковые запросы «Вакцинация/вакцины от ВЭБ-инфекции», «клинические испытания вакцин против ВЭБ-инфекции»	Количество находок 3145
II этап	Отбор исследований – независимая оценка резюме тремя авторами	
	Отсеяно по причине:	
	повторов	1015
	несоответствия цели исследования	2116
	отсутствия уникальной информации о кандидатной вакцине	4
	отобрано	14
III этап	Поиск полнотекстовых статей по выходным данным в библиографических базах eLibrary, Cyberleninka, The Cochrane Library, PubMed, базе клинических исследований clinicaltrials.gov и на сайте Researchgate и их оценка по критериям	
	Критерии включения	Критерии невключения
	Наличие полнотекстовой публикации, отвечающей цели исследования	Отсутствие полнотекстовой публикации, отвечающей цели исследования
	Выход публикации попадает в промежуток 2000–2020 гг.	Выход публикации до 2000 г.
	Наличие информации об антигенах, использованных для разработки кандидатной вакцины	Отсутствие информации об антигенах, использованных для разработки кандидатной вакцины
	Наличие информации о характере иммунного ответа	Отсутствие информации о характере иммунного ответа
	Наличие информации о фазе испытаний кандидатной вакцины	Отсутствие информации об испытаниях кандидатной вакцины
	Включены в исследование 10 статей	Исключены 4 статьи
IV этап	Извлечение информации (сбор данных) из статей, включенных в исследование, по параметрам: фамилия и инициалы первого автора исследования, страна, ссылка; год публикации; использованные антигены, характеристика и фаза испытаний, результат	

сайте Researchgate. Дополнительно осуществляли поиск по спискам литературы полнотекстовых статей с последующим поиском источников на перечисленных электронных ресурсах. В исследование включали полнотекстовые статьи, отвечающие цели исследования, год публикации которых попадал в промежуток 2000–2020 гг. Обязательными критериями включения являлись наличие информации об антигенах, использованных для разработки кандидатной вакцины; о характере иммунного ответа и о фазе испытаний. Таким образом, окончательный наиболее полный на момент проведения исследования список включал 10 публикаций, из которых извлекали информацию (сбор данных) по параметрам: фамилия и инициалы первого автора исследования; ссылка; год публикации; антигены, использованные для разработки кандидатной вакцины; характер иммунного ответа; фаза испытаний.

Разработка средств специфической иммунопрофилактики ВЭБ-инфекции

В табл. 2 представлены характеристики исследований, включенных в анализ.

Гликопротеины, присутствующие на поверхности вирусов и инфицированных вирусом клеток, как правило, являются основными кандидатами на разработку вакцин для предотвращения инфекции и/или

заболевания. В течение нескольких десятилетий ВЭБ-гликопротеин gp350, участвующий в проникновении вируса в В-клетки, рассматривался в качестве перспективной вакцинной мишени [32, 33].

В 2007 г. опубликованы результаты клинических исследований рекомбинантной субъединичной вакцины, разработанной компанией GlaxoSmithKline Biologicals (Rixensart, Бельгия), каждая доза которой содержала 50 мкг gp350 и адьювантную систему в объеме 0,5 мл. I фаза исследований, проведенная с участием 148 здоровых взрослых добровольцев (двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование), показала, что препарат хорошо переносится и обладает иммуногенными свойствами, сопряженными с выработкой нейтрализующих антител против gp350 [34]. II фаза исследования, посвященная изучению иммуногенности, безопасности и оценке эффективности профилактики инфекционного мононуклеоза у здоровых молодых людей, проведена в 2001–2003 гг. в пяти территориальных образованиях Бельгии. В исследовании принял участие 181 серонегативный здоровый доброволец в возрасте 16–25 лет. Добровольцы были рандомизированы двойным слепым способом на равные группы. Им внутримышечно по схеме 0, 1 и 5 мес вводили 3 дозы вакцины или плацебо. Перед вакцинацией, а также на 1, 5, 6 и 19-й месяцы оценивали серологический статус, включающий определение IgM и IgG к капсидному

Таблица 2. Характеристики исследований, включенных в анализ

Фамилия и инициалы первого автора, страна, ссылка	Год публикации	Использованные антигены	Характеристика и фаза испытаний	Результат
Кандидатные вакцины для иммунизации лиц, инфицированных вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ)				
Moutschen M. et al., Бельгия [34]	2007	Рекомбинантная субъединица поверхностного гликопротеина gp350	Клиническое испытание, I фаза (148 здоровых взрослых добровольцев)	Безопасность: отсутствие нежелательных последствий. Иммуногенность: наличие выработки нейтрализующих антител против gp350
Sokal E.M. et al., Бельгия [35]			Клиническое испытание, II фаза (181 ВЭБ-серонегативный взрослый доброволец)	Безопасность: отсутствие нежелательных последствий. Иммуногенность: наличие выработки нейтрализующих антител против gp350 в высоких титрах у 98,7 % добровольцев. Эффективность: защита от развития инфекционного мононуклеоза, но не от бессимптомной ВЭБ-инфекции и сопряженных с ней заболеваний
Ruiss R. et al., Германия [37]	2011	Вирусоподобные частицы, имеющие все структурные белки ВЭБ, но лишенные вирусной ДНК	Докиническое испытание <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> (мышь)	Гуморальный и клеточный ответ на множественные антигены вируса, показана высокая иммуногенность за счет гуморальных и клеточных реакций
Cui X. et al., США [38]	2016	Рекомбинантные субъединицы поверхностных гликопротеинов gH/gL, gB	Докиническое испытание <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> (кролики)	Предотвращает проникновение ВЭБ в В-клетки и клетки лимфомы Беркитта
Perez E.M. et al., США [40]	2017	Три типа вирусоподобных частиц со встроенными белками ВЭБ: gH/gL-EBNA1; gB-LMP2 и gp350	Докиническое испытание <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> (мышь)	Вирус-нейтрализующая активность сыворок мышей, иммунизированных gH/gL-EBNA1 и сочетанием gH/gL-EBNA1 с gp350
Vu W. et al., США, Япония, Малайзия [41]	2019	Два типа наночастиц, содержащих gH/gL и gH/gL/gp42	Докиническое испытание <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> (мышь, обезьяны)	Выработка вирус-нейтрализующих антител, препятствующих проникновению ВЭБ в В-клетки и эпителициты
Escalante G.M. et al., США, Кения [42]	2020	Вирусоподобные частицы с пятью встроенными поверхностными гликопротеинами ВЭБ (gp350, gB, gp42, gH/gL)	Докиническое испытание <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> (новозеландские белые кролики)	Выработка вирус-нейтрализующих антител, препятствующих проникновению ВЭБ в В-клетки и эпителициты
Кандидатные вакцины для иммунизации лиц, инфицированных вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ)				
Brooks J.M. et al., Великобритания, Нидерланды [43]	2016	Пептидные пулы EBNA2	Докиническое испытание <i>in vitro</i>	CD8 ⁺ -Т-клеточный ответ, сопряженный с уничтожением В-клеток на ранних стадиях трансформации, индуцированной вирусом
Taylor G.S. et al., Великобритания [44]	2014	Латентные белки LMP-2 и EBNA1-рекомбинантная модифицированная вакцина Vaccinia Ankara	Клиническое испытание, I фаза (16 пациентов с ВЭБ-положительной карциномой носоглотки)	Безопасность: отсутствие нежелательных последствий. Иммуногенность: CD8 ⁺ -Т-клеточный ответ на EBNA1 и LMP2. Эффективность: у 2 пациентов отмечена стабилизация заболевания; у 2 – отсутствие клинического эффекта; у остальных результатов нельзя расценить однозначно.
Rühl J. et al., Швеция, Великобритания, Германия, Австралия [45]	2019	Аденовирус, кодирующий EBNA1, усиленный модифицированным вектором на основе вируса осповакцины	Докиническое испытание <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> (мышь)	CD4 ⁺ - и CD8 ⁺ -Т-клеточный ответ, сопряженный с уничтожением EBNA1-положительных опухолевых клеток

антигену EBV – VCA (невакцинные антитела) и нейтрализующих антител к gp350. Эффективность вакцинации оценивали в течение 18 мес наблюдения после введения второй инъекции (до 19-го месяца исследования) методом анкетирования на наличие симптомов инфекционного мононуклеоза с последующим медицинским осмотром и лабораторным обследованием. Через месяц после завершения вакцинации 98,7 % вакцинированных добровольцев имели антитела к gp350 (среднее геометрическое титра 356,23 ЕД). В группе реципиентов плацебо данные показатели составили 69,86 % (2,83 ЕД). Частота развития нежелательных явлений (местная боль, покраснение, отек, головная боль, усталость) была сопоставима в обеих группах, достоверные различия отсутствовали. Эффективность вакцинации составила 78 %. Вероятность развития инфекционного мононуклеоза была в 4,8 раза выше в группе реципиентов плацебо, нежели в группе вакцинированных (9 против 2 случаев заболевания соответственно). Однако разница между частотой бессимптомных форм ВЭБ-инфекции в сравниваемых группах (11 случаев в группе вакцинированных против 9 в группе реципиентов плацебо), не имела статистической значимости. Это позволило сделать вывод о том, что кандидатный препарат защищает от развития инфекционного мононуклеоза, но не от бессимптомной ВЭБ-инфекции и сопряженных с ней заболеваний [35].

Позже было установлено, что помимо В-клеток, ВЭБ обладает тропностью также к эпителиальным клеткам и, возможно, к Т-лимфоцитам, при этом нейтрализующие антитела против gp350 не препятствуют проникновению вируса в иные клетки-мишени [12, 36].

Для преодоления ранее выявленных проблем учеными из Германии был предложен кандидатный вакцинный препарат на основе вирусоподобных частиц, имитирующих структуру родительского вируса, из которого удалена вирусная ДНК, но сохранены все структурные белки ВЭБ. Введение препарата мышам было сопряжено с развитием у них вирус-нейтрализующих гуморальных и клеточных иммунных реакций [37]. Однако в дальнейшем клинические испытания данного вакцинного кандидата не проводились.

В результате целого ряда последовательных исследований новыми кандидатами для разработки вакцин против ВЭБ стали поверхностные вирусные белки gH, gL, gB и gp42. Необходимо отметить, что гликопротеины gp350 и gp42 являются уникальными для ВЭБ [38], в то время как gH/gL и gB имеются у всех герпес-вирусов и участвуют в их слиянии с клетками [39]. В 2016 г. американские ученые сопоставили результаты иммунизации лабораторных животных комплексом рекомбинантных белков gH/gL, gB и gp350. У кроликов, иммунизированных gH/gL, gB, была отмечена выработка высоких титров вирус-нейтрализующих антител, которые блокировали проникновение ВЭБ в клетки лимфомы Беркитта и в В-клетки человека, в то время как введение gp350 предотвращало только заражение В-клеток [38].

В 2017 г. другая группа ученых из США [40] сообщила о результатах испытаний на животных кандидатных вакцинных препаратов, представляющих собой вирусоподобные частицы со встроенными белками ВЭБ. Всего было создано три типа комбинаций: gH/gL-EBNA1, gB-LMP2 и вирусоподобная частица, содержащая только gp350. Животных иммунизировали как отдельно взятыми комбинациями, так и их сочетаниями. Препараты вводили лабораторным мышам, после чего оценивали титры вирус-нейтрализующих антител и Т-клеточные реакции. Было показано, что сыворотка мышей, иммунизированных gH/gL-EBNA1, более эффективно нейтрализует ВЭБ, поскольку препятствует его проникновению как в эпителиальные, так и в В-клетки, в то время как иммунизация gp350 препятствует заражению исключительно В-клеток. Комбинация из вирусоподобных частиц, содержащих gH/gL-EBNA1 и gp350, привела к аддитивному эффекту, в то время как иные сочетания (gp350 с gB-LMP2 или gB-LMP2, gp350 и gH/gL-EBNA1) не обеспечили лучшего результата нейтрализации по сравнению с одиночными иммуногенами. Сочетания gH/gL-EBNA1 и gB-LMP2, напротив, поддерживали, а не блокировали инфекцию эпителиальных клеток [40].

В 2019 г. исследовательский коллектив из США, Японии и Малайзии сопоставил вирус-нейтрализующую активность человеческих антител к gp350, gH/gL и gp42. Было установлено, что в отношении инфекции В-клеток антитела к gp350 составляют от 50 % до 60 % от общей нейтрализующей активности, в то время как вклад антител к gH/gL и gp42 составляет только 15–20 %. Антитела к gp350 и gp42 никак не влияли на проникновение вируса в эпителиальные клетки. Напротив, антитела к gH/gL являлись основным компонентом нейтрализации эпителиоцитов, обеспечивая около 75 % от общей нейтрализующей активности. На основе этих данных было сконструировано два типа наночастиц, содержащих gH/gL и gH/gL/gp42, которые трехкратно вводили мышам. В течение 3,5 мес после вакцинации у животных обнаруживали высокие титры нейтрализующих антител, препятствующих проникновению ВЭБ в В-клетки и эпителиоциты. Аналогичные исследования, проведенные на макаках, показали, что вакцины на основе наночастиц, содержащих gH/gL и gH/gL/gp42, были высокоиммуногенными и вызывали выработку вирус-нейтрализующих антител, которые сохранялись в течение не менее 3 мес после вакцинации [41].

Еще один вакцинный кандидат, разработанный совместно учеными из США и Кении, объединил в себе сразу пять поверхностных гликопротеинов, встроенных в вирусоподобные частицы (gp350, gB, gp42, gH и gL). Новозеландских белых кроликов вакцинировали трехкратно, затем методом иммуноферментного анализа идентифицировали специфические антитела к каждому из гликопротеинов. Результатом вакцинации стала выработка антител, способных нейтрализовать ВЭБ *in vitro* как в В-клетках, так и в эпителиальных клетках. Результаты данного исследования опубликованы в 2020 г. [42].

Параллельно с разработкой профилактических вакцин идут исследования по созданию вакцин для иммунизации уже инфицированных ВЭБ лиц (терапевтических вакцин). Такие вакцины могут быть в дальнейшем использованы для экстренной иммунопрофилактики или лечения сопряженных с ВЭБ патологий [11, 36].

Индукция иммунного ответа на белки ВЭБ, которые экспрессируются вирусами уже через 12 ч после проникновения в клетку, позволит уничтожить любые вновь инфицированные клетки хозяина. В своих экспериментах J.M. Brooks и соавт. изучили Т-клеточные реакции на три белка (EBNA2, EBNA-LP и BHRF1), которые экспрессируются в течение первых 24–48 ч после проникновения вируса в В-клетки. В лабораторных условиях мононуклеарные клетки периферической крови стимулировали пептидными пулами этих белков и культивировали в среде в течение 7 дней до получения поликлональных популяций Т-клеток. Скрининг на распознавание Т-клетками пептидных субпопуляций проводился методом иммуноферментного анализа и показал, что только EBNA2 вызывает сильный CD8⁺-Т-клеточный ответ, что позволяет распознавать и убивать недавно инфицированные В-клетки на самых ранних стадиях индуцированной вирусом трансформации [43].

При разработке вакцин для лечения пациентов с назофарингеальной карциномой, ассоциированной с ВЭБ, рассматриваются комбинации латентных и литических белков. Так, в Великобритании была разработана терапевтическая вакцина, содержащая рекомбинантный ВЭБ. Целью иммунизации стало повышение иммунитета к опухолевым антигенам EBNA1 и LMP2. Вакцину вводили 16 пациентам с ВЭБ-положительной карциномой носоглотки трехкратно с трехнедельными интервалами между прививками. До иммунизации все пациенты получали региональную лучевую терапию, химиолучевую или адьювантную химиотерапию. У двух пациентов была отмечена явная стабилизация заболевания после вакцинации. Еще у двух пациентов вакцинация не имела клинического эффекта. В остальных случаях результат нельзя расценить однозначно. Тем не менее в ходе I фазы клинических испытаний авторы оценили безопасность и иммуногенность вакцинного препарата и предложили расширить когорту для клинических испытаний. Результаты исследования опубликованы в 2014 г. [44].

■ Литература

1. Соломай Т.В., Семенов Т.А., Иванова М.Ю. Роль Эпштейна–Барр вирусной инфекции и гепатитов В и С в патологии печени. Вопросы вирусологии. 2019; 64 (5): 215–20. DOI: <http://doi.org/10.36233/0507-4088-2019-64-5-215-220>
2. Соломай Т.В. Многолетняя динамика заболеваемости и территориальное распространение инфекционного мононуклеоза. Здравоохранение Российской Федерации. 2019; 63 (4): 186–92. DOI: <http://doi.org/10.18821/0044-197X-2019-63-4-186-192>
3. Соломай Т.В., Семенов Т.А. Вирусные гепатиты В, С и инфекционный мононуклеоз: эпидемиологическое сходство и различия. Вопросы вирусологии. 2020; 65 (1): 27–34. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-1-27-34>

В 2019 г. группой ученых из Швейцарии, Великобритании, Германии и Австралии описаны результаты доклинических испытаний нескольких кандидатных вакцин, нацеленных на уничтожение опухолевых клеток Т-лимфоцитами. Поскольку CD4⁺- и CD8⁺-Т-клетки человека распознают EBNA1, именно этот белок был взят за основу. Наилучший результат показал препарат на основе аденовирусов, кодирующих EBNA1, усиленных модифицированным вектором на основе вируса осповакцины. В результате вакцинации мышей, которым предварительно были привиты опухоли, имеющие сходство с В-клеточной лимфомой Беркитта, был получен мощный CD4⁺- и CD8⁺-Т-клеточный иммунный ответ, обеспечивающий защиту от Т- и В-клеточных лимфом, экспрессирующих антиген ВЭБ [45].

Заключение

Результаты систематического обзора показали, что в настоящее время за рубежом ведется работа по созданию кандидатных вакцин против ВЭБ-инфекции, при этом отечественные исследования, посвященные разработке вакцин против данной инфекции, в литературе, отобранной в соответствии с заявленной стратегией поиска, отсутствуют.

На момент окончания поиска публикаций в соответствии с заявленной стратегией всего было найдено 10 работ, семь из них отображали результаты доклинических и клинических испытаний вакцин, нацеленных на предотвращение инфицирования ВЭБ. Еще три работы описывали кандидатные вакцины для иммунизации инфицированных ВЭБ индивидуумов для экстренной профилактики развития инфекции или лечения ВЭБ-ассоциированных опухолей.

Ни один из кандидатных вакцинных препаратов к настоящему времени не прошел все фазы клинических испытаний. Клинические испытания (I фаза) были проведены для двух кандидатных вакцин, одна из которых в последующем прошла II фазу. Однако полученные результаты не позволили продолжить испытания данной кандидатной вакцины.

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования – Соломай Т.В., Семенов Т.А., сбор и обработка материала – Соломай Т.В., Семенов Т.А., Филатов Н.Н.; написание текста – Соломай Т.В., Семенов Т.А.; редактирование – Костинов М.П., Ильина Н.И.

4. Ахматова Н.К., Калиниченко Е.О., Курбатова Е.А., Михайлова Н.А. Иммуногенность и протективная активность рекомбинантной вакцины против синегнойной инфекции. Иммунология. 2019; 40 (4): 23–8.
5. Гудима Г.О., Сидорович И.Г., Карамов Э.В., Хаитов Р.М. Современные стратегии биомедицинской профилактики ВИЧ-инфекции/СПИДа. Часть I. Анти-ВИЧ/СПИД-вакцины и антиретровирусная терапия. Иммунология. 2013, 34 (1): 4–9.
6. Гудима Г.О., Хаитов Р.М. Перспективы применения микроРНК и малых интерферирующих РНК для терапии ВИЧ-инфекции. Иммунология. 2018, 39 (2-3): 137–42.

7. Гудима Г.О., Хаитов Р.М. Молекулярно-биологические подходы к терапии ВИЧ-инфекции. перспективы применения технологий редактирования генома для элиминации ДНК ВИЧ-1 из инфицированных клеток. *Иммунология*. 2019, 40 (1): 44–51.
8. Finerty S., Tarlton J. Macket M. et al. Protective immunization against Epstein-Barr virus-induced disease in cottontop tamaris using the virus envelope glycoprotein gp340 produced from a bovin papillomavirus expression vector. *J. Gen. Virol.* 1992; 73: 449–53.
9. Johannsen E., Luftig M., Chase M.R., Weickel S., Cahir-McFarland E., Illanes D., Sarracino D., Kieff E. Proteins of purified Epstein-Barr virus. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2004; 101 (46): 16 286–91. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0407320101>
10. Smatti M.K., Al-Sadeq D.W., Ali N.H., Pintus G., Abou-Saleh H., Nasrallah G.K. Epstein-Barr virus epidemiology, serology, and genetic variability of LMP-1 oncogene among healthy population: an update. *Front. Oncol.* 2018; 8: 211. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00211>
11. van Zyl D.G., Mautner J., Delecluse H.J. Progress in EBV vaccines. *Front. Oncol.* 2019; 9: 104. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00104>
12. Lindsey M. Hutt-Fletcher. Epstein-Barr virus entry. *J. Virol.* 2007; 81 (15): 7825–32. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.00445-07>
13. Hutt-Fletcher L. Epstein-Barr Virus Glycoproteins and their Roles in Virus Entry and Egress. In: Holzenburg A., Bogner E. (eds). *Structure-Function Relationships of Human Pathogenic Viruses*. Boston, MA : Springer, 2002. DOI: https://doi.org/10.1007/0-306-47650-9_1
14. Лебедева Е.С., Атауллаханов Р.И., Хаитов Р.М. Вакцины для лечения злокачественных новообразований. *Иммунология*. 2019; 40 (4): 64–76.
15. Moss D.J., Lutzky V.P. EBV-specific immune response: early research and personal reminiscences. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2015; 390 (pt 1): 23–42. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-22822-8_3
16. Santpere G., Darre F., Blanco S., Alcami A., Villoslada P., Mar Albà M. et al. Genome-wide analysis of wild-type Epstein-Barr virus genomes derived from healthy individuals of the 1,000 genomes project. *Genome Biol. Evol.* 2014; 6 (4): 846–60. DOI: <https://doi.org/10.1093/gbe/evu054>
17. Klinko O., Feederle R., Delecluse H.J. Genetics of Epstein-Barr virus microRNAs. *Semin. Cancer Biol.* 2014; 26: 52–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2014.02.002>
18. Pimienta G., Fok V., Haslip M., Nagy M., Takyar S., Steitz J.A. Proteomics and transcriptomics of BJAB cells expressing the Epstein-Barr virus noncoding RNAs EBER1 and EBER2. *PLoS One*. 2015; 10 (6): e0124638. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124638>
19. Münz C. (ed.). *Epstein-Barr Virus. Vol. 1 – One Herpes Virus: Many Diseases*. Switzerland : Springer, 2015.
20. Tzellos S., Farrell P.J. Epstein-Barr virus sequence variation-biology and disease. *Pathogens*. 2012; 1 (2): 156–74. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens1020156>
21. Delecluse H.J., Barnitzke S., Hammerschmidt W., Bullerdiek J., Bornkamm G.W. Episomal and integrated copies of Epstein-Barr virus coexist in Burkitt lymphoma cell lines. *J. Virol.* 1993; 67 (3): 1292–9.
22. Kempkes B., Robertson E.S. Epstein-Barr virus latency: current and future perspectives. *Curr. Opin. Virol.* 2015; 14: 138–44. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2015.09.007>
23. Mawanda O.W. Aspects of epidemiological and clinical features of patients with central nervous system Burkitt's lymphoma in Kenya. *East Afr. Med. J.* 2004; 8: 97–103.
24. Mawanda O.W. Clinical characteristics of Burkitt's lymphoma seen in Kenyan patients. *East Afr. Med. J.* 2004; 8: 78–89.
25. Mehta S.K., Bloom D.C., Plante I., Stowe R., Feiveson A.H., Renner A., Dhumakupt A., Markan D., Zhang Y., Wu H., Scoles B., Cohen J.I., Crucian B., Pierson D.L. Reactivation of latent Epstein-Barr virus: a comparison after exposure to gamma, proton, carbon, and iron radiation. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19 (10): E2961. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19102961>
26. Koning M.T., Brik T., Hagenbeek R., van den Wijngaard I.A. A case of fulminant Epstein-Barr virus encephalitis in an immunocompetent adult. *J. Neurovirol.* 2019; 25 (3): 422–5. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13365-018-0718-1>
27. Buschle A., Hammerschmidt W. Epigenetic lifestyle of Epstein-Barr virus. *Semin. Immunopathol.* 2020; 42 (2): 131–42. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00281-020-00792-2>
28. Fagin U., Nerbas L., Vogl B., Jabs W.J. Analysis of BZLF1 mRNA detection in saliva as a marker for active replication of Epstein-Barr virus. *J. Virol. Methods*. 2017; 244: 11–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2017.02.016>
29. Kim Y., Kim H.S., Park J.S., Kim W.H. Identification of Epstein-Barr virus in the human placenta and its pathologic characteristics. *J. Korean Med. Sci.* 2017; 32 (12): 1959–66. DOI: <https://doi.org/10.3346/jkms.2017.32.12.1959>
30. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П., Гудима Г.О., Кофиади И.А. Аллельные варианты генов человека, затрагивающие внутриклеточный жизненный цикл ВИЧ и регулирующие иммунный ответ на ВИЧ-инфекцию. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019, 18 (1): 119–30.
31. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П., Кофиади И.А., Гудима Г.О. Генетические факторы, влияющие на проникновение ВИЧ в клетку-мишень. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18(1): 131–41.
32. Hoffman G.J., Lazarowitz S.G., Hayward S.D. Monoclonal antibody against a 250,000-dalton glycoprotein of Epstein-Barr virus identifies a membrane antigen and a neutralizing antigen. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1980; 77: 2979–83.
33. Rühl J., Leung C.S., Münz C. Vaccination against the Epstein-Barr virus. *Cell. Mol. Life Sci.* 2020 May 4. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03538-3>
34. Moutschen M., Léonard P., Sokal E.M., Smets F., Haumont M., Mazzu P., Bollen A., Denamur F., Peeters P., Dubin G., Denis M. Phase I/II studies to evaluate safety and immunogenicity of a recombinant gp350 Epstein-Barr virus vaccine in healthy adults. *Vaccine*. 2007; 25 (24): 4697–705.
35. Sokal E.M., Hoppenbrouwers K., Vandermeulen C., Moutschen M., Léonard Ph., Moreels A., Haumont M., Bollen A., Smets F., Denis M. 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 (12): 1749–53. DOI: <https://doi.org/10.1086/523813>
36. Cohen J.I. Vaccine development for Epstein-Barr virus. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2018; 1045: 477–93. DOI: https://doi.org/10.1007/978-981-10-7230-7_22
37. Ruiss R., Jochum S., Wanner G., Reibach G., Hammerschmidt W., Zeidler R.A. Virus-like particle-based Epstein-Barr virus vaccine. *J. Virol.* 2011; 85 (24): 13 105–13. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.05598-11>
38. Cui X., Cao Z., Chen Q., Arjunaraja S., Snow A.L., Snapper C.M. Rabbits immunized with Epstein-Barr virus gH/gL or gB recombinant proteins elicit higher serum virus neutralizing activity than gp350. *Vaccine*. 2016; 34 (34): 4050–5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.06.021>
39. Cohen J.I. Epstein-Barr virus vaccines. *Clin. Transl. Immunol.* 2015; 4: e32.
40. Perez E.M., Foley J., Tison T., Silva R., Ogembo J.G. Novel Epstein-Barr virus-like particles incorporating gH/gL-EBNA1 or gB-LMP2 induce high neutralizing antibody titers and EBV-specific T-cell responses in immunized mice. *Oncotarget*. 2017; 8 (12): 19 255–73. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13770>
41. Bu W., Joyce M.G., Nguyen H., Banh D.V., Aguilar F., Tariq Z., Yap M.L., Tsujimura Y., Gillespie R.A., Tsybovsky Y., Andrews S.F., Narpala S.R., McDermott A.B., Rossmann M.G., Yasutomi Y., Nabel G.J., Kanekiyo M., Cohen J.I. Immunization with components of the viral fusion apparatus elicits antibodies that neutralize Epstein-Barr virus in B cells and epithelial cells. *Immunity*. 2019; 50 (5): 1305–16. DOI: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.010>
42. Escalante G.M., Foley J., Mutsvunguma L.Z., Rodriguez E., Mulama D.H., Muniraju M., Ye P., Barasa A.K., Ogembo J.G. A pentavalent Epstein-Barr virus-like particle vaccine elicits high titers of neutralizing antibodies against Epstein-Barr virus infection in immunized rabbits. *Vaccines*. 2020; 8(169): 1–18. DOI: <https://doi.org/10.3390/vaccines8020169>
43. Brooks J.M., Long H.M., Tierney R.J., Shannon-Lowe C., Leese A.M., Fitzpatrick M., Taylor G.S., Rickinson A.B. Early T cell recognition of B cells following Epstein-Barr virus infection: identifying potential targets for prophylactic vaccination. *PLoS Pathog.* 2016; 12 (4): e1005549. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005549>
44. Taylor G.S., Jia H., Harrington K., Lee L.W., Turner J., Laddell K., Price D.A., Tanday M., Matthews J., Roberts C., Edwards C., McGuigan L., Hartley A., Wilson S., Hui E.P., Chan A.T.C., Rickin-

son A.B., Steven N.M. A recombinant modified vaccinia Ankara vaccine encoding Epstein-Barr virus (EBV) target antigens: a phase I trial in UK patients with EBV-positive cancer. *Clin. Cancer Res.* 2014; 20 (19): 5009–22. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-1122-T>

References

1. Solomay T.V., Semenenko T.A., Ivanova M.Yu. The role of Epstein-Barr viral infection and hepatitis B and C in liver pathology. *Voprosy virusologii.* 2019; 64 (5): 215–20. DOI: <http://doi.org/10.36233/0507-4088-2019-64-5-215-220> (in Russian)
2. Solomay T.V. Dynamics of morbidity and territorial spread of infectious mononucleosis. *Zdravookhranenie Rossiiskoy Federatsii.* 2019; 63 (4): 186–92. DOI: <http://doi.org/10.18821/0044-197X-2019-63-4-186-192> (in Russian)
3. Solomay T.V., Semenenko T.A. Viral hepatitis B, C and infectious mononucleosis: epidemiological similarities and differences. *Voprosy virusologii.* 2020; 65 (1): 27–34. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-1-27-34> (in Russian)
4. Ahmatova N.K., Kalinichenko E.O., Kurbatova E.A., Mihaylova N.A. Immunogenicity and protective activity of recombinant vaccine against *Pseudomonas* infection. *Immunologiya.* 2019; 40 (4): 23–8. (in Russian)
5. Gudima G.O., Sidorovich I.G., Karamov E.V., Khaitov R.M. Modern strategies of biomedical HIV/AIDS prevention. Part I. HIV/AIDS vaccines and antiretroviral therapy. *Immunologiya.* 2013; 34 (1): 4–9. (in Russian)
6. Gudima G.O., Khaitov R.M. Perspectives of microRNA and small interfering RNA usage for HIV infection therapy. *Immunologiya.* 2018; 39 (2-3): 137–42 (in Russian)
7. Gudima G.O., Khaitov R.M. Molecular biological approaches to HIV infection therapy. perspectives of usage of genome editing technologies for HIV DNA elimination from infected cells. *Immunologiya.* 2019; 40 (1): 44–51. (in Russian)
8. Finerty S., Tarlton J. Macket M., et al. Protective immunization against Epstein-Barr virus-induced disease in cotton-top tamarisk using the virus envelope glycoprotein gp340 produced from a bovine papillomavirus expression vector. *J. Gen. Virol.* 1992; 73: 449–53.
9. Johannsen E., Luftig M., Chase M.R., Weicksel S., Cahir-McFarland E., Illanes D., Sarracino D., Kieff E. Proteins of purified Epstein-Barr virus. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2004; 101 (46): 16 286–91. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0407320101>
10. Smatti M.K., Al-Sadeq D.W., Ali N.H., Pintus G., Abou-Saleh H., Nasrallah G.K. Epstein-Barr virus epidemiology, serology, and genetic variability of LMP-1 oncogene among healthy population: an update. *Front. Oncol.* 2018; 8: 211. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00211>
11. van Zyl D.G., Mautner J., Delecluse H.J. Progress in EBV vaccines. *Front. Oncol.* 2019; 9: 104. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00104>
12. Lindsey M. Hutt-Fletcher. Epstein-Barr virus entry. *J. Virol.* 2007; 81 (15): 7825–32. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.00445-07>
13. Hutt-Fletcher L. Epstein-Barr Virus Glycoproteins and their Roles in Virus Entry and Egress. In: Holzenburg A., Bogner E. (eds). *Structure-Function Relationships of Human Pathogenic Viruses.* Boston, MA: Springer, 2002. DOI: https://doi.org/10.1007/0-306-47650-9_1
14. Lebedeva E.S., Ataullakhanov R.I., Khaitov R.M. Vaccines for the treatment of malignant neoplasms. *Immunologiya.* 2019; 40 (4): 64–76
15. Moss D.J., Lutzky V.P. EBV-specific immune response: early research and personal reminiscences. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2015; 390 (pt 1): 23–42. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-22822-8_3
16. Santpere G., Darre F., Blanco S., Alcami A., Villoslada P., Mar Albà M., et al. Genome-wide analysis of wild-type Epstein-Barr virus genomes derived from healthy individuals of the 1,000 genomes project. *Genome Biol. Evol.* 2014; 6 (4): 846–60. DOI: <https://doi.org/10.1093/gbe/evu054>
17. Klinke O., Feederle R., Delecluse H.J. Genetics of Epstein-Barr virus microRNAs. *Semin. Cancer Biol.* 2014; 26: 52–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2014.02.002>
18. Pimienta G., Fok V., Haslip M., Nagy M., Takyar S., Steitz J.A. Proteomics and transcriptomics of BJAB cells expressing the Epstein-Barr virus noncoding RNAs EBER1 and EBER2. *PLoS*

45. Rühl J., Citterio C., Engelmann C., Haigh T., Dzionek A., Dreyer J., Khanna R., Taylor G.S., Wilson J.B., Leung C.S., Münz C. Heterologous prime-boost vaccination protects against EBV antigen-expressing lymphomas. *J. Clin. Invest.* 2019; 129 (5): 2071–87. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI125364>

- One. 2015; 10 (6): e0124638. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124638>
19. Münz C. (ed.). *Epstein-Barr Virus. Vol. 1 – One Herpes Virus: Many Diseases.* Switzerland : Springer, 2015.
20. Tzellos S., Farrell P.J. Epstein-Barr virus sequence variation-biology and disease. *Pathogens.* 2012; 1 (2): 156–74. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens1020156>
21. Delecluse H.J., Bartnikze S., Hammerschmidt W., Bullerdiek J., Bornkamm G.W. Episomal and integrated copies of Epstein-Barr virus coexist in Burkitt lymphoma cell lines. *J. Virol.* 1993; 67 (3): 1292–9.
22. Kempkes B., Robertson E.S. Epstein-Barr virus latency: current and future perspectives. *Curr. Opin. Virol.* 2015; 14: 138–44. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2015.09.007>
23. Mawanda O.W. Aspects of epidemiological and clinical features of patients with central nervous system Burkitt's lymphoma in Kenya. *East Afr. Med. J.* 2004; 8: 97–103.
24. Mawanda O.W. Clinical characteristics of Burkitt's lymphoma seen in Kenyan patients. *East Afr. Med. J.* 2004; 8: 78–89.
25. Mehta S.K., Bloom D.C., Plante I., Stowe R., Feiveson A.H., Renner A., Dhummakupt A., Markan D., Zhang Y., Wu H., Scoles B., Cohen J.I., Crucian B., Pierson D.L. Reactivation of latent Epstein-Barr virus: a comparison after exposure to gamma, proton, carbon, and iron radiation. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19 (10): E2961. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19102961>
26. Koning M.T., Brik T., Hagenbeek R., van den Wijngaard I.A. A case of fulminant Epstein-Barr virus encephalitis in an immune-competent adult. *J. Neurovirol.* 2019; 25 (3): 422–5. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13365-018-0718-1>
27. Buschle A., Hammerschmidt W. Epigenetic lifestyle of Epstein-Barr virus. *Semin. Immunopathol.* 2020; 42 (2): 131–42. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00281-020-00792-2>
28. Fagin U., Nerbas L., Vogl B., Jabs W.J. Analysis of BZLF1 mRNA detection in saliva as a marker for active replication of Epstein-Barr virus. *J. Virol. Methods.* 2017; 244: 11–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2017.02.016>
29. Kim Y., Kim H.S., Park J.S., Kim C.J., Kim W.H. Identification of Epstein-Barr virus in the human placenta and its pathologic characteristics. *J. Korean Med. Sci.* 2017; 32 (12): 1959–66. DOI: <https://doi.org/10.3346/jkms.2017.32.12.1959>
30. Khaitov R.M., Alexeev L.P., Gudima G.O., Kofiadi I.A. Allelic variants of human genes affecting HIV intracellular life cycle and regulating immune response to HIV infection. *Byulleten' sibirskoy meditsiny.* 2019; 18 (1): 119–30. (in Russian)
31. Khaitov R.M., Alexeev L.P., Gudima G.O., Kofiadi I.A. Genetic factors influencing HIV entry into target cells. *Byulleten' sibirskoy meditsiny.* 2019; 18 (1): 131–41. (in Russian)
32. Hoffman G.J., Lazarowitz S.G., Hayward S.D. Monoclonal antibody against a 250,000-dalton glycoprotein of Epstein-Barr virus identifies a membrane antigen and a neutralizing antigen. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1980; 77: 2979–83.
33. Rühl J., Leung C.S., Münz C. Vaccination against the Epstein-Barr virus. *Cell. Mol. Life Sci.* 2020 May 4. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03538-3>
34. Moutschen M., Léonard P., Sokal E.M., Smets F., Haumont M., Mazzu P., Bollen A., Denamur F., Peeters P., Dubin G., Denis M. Phase I/II studies to evaluate safety and immunogenicity of a recombinant gp350 Epstein-Barr virus vaccine in healthy adults. *Vaccine.* 2007; 25 (24): 4697–705.
35. Sokal E.M., Hoppenbrouwers K., Vandermeulen C., Moutschen M., Léonard Ph., Moreels A., Haumont M., Bollen A., Smets F., Denis M. 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 (12): 1749–53. DOI: <https://doi.org/10.1086/523813>
36. Cohen J.I. Vaccine development for Epstein-Barr virus. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2018; 1045: 477–93. DOI: https://doi.org/10.1007/978-981-10-7230-7_22

37. Ruiss R., Jochum S., Wanner G., Reisbach G., Hammer-schmidt W., Zeidler R.A. Virus-like particle-based Epstein-Barr virus vaccine. *J. Virol.* 2011; 85 (24): 13 105–13. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.05598-11>

38. Cui X., Cao Z., Chen Q., Arjunaraja S., Snow A.L., Snapper C.M. Rabbits immunized with Epstein-Barr virus gH/gL or gB recombinant proteins elicit higher serum virus neutralizing activity than gp350. *Vaccine.* 2016; 34 (34): 4050–5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.06.021>

39. Cohen J.I. Epstein-Barr virus vaccines. *Clin. Transl. Immunol.* 2015; 4: e32.

40. Perez E.M., Foley J., Tison T., Silva R., Ogembo J.G. Novel Epstein-Barr virus-like particles incorporating gH/gL-EBNA1 or gB-LMP2 induce high neutralizing antibody titers and EBV-specific T-cell responses in immunized mice. *Oncotarget.* 2017; 8 (12): 19 255–73. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13770>

41. Bu W., Joyce M.G., Nguyen H., Banh D.V., Aguilar F., Tariq Z., Yap M.L., Tsujimura Y., Gillespie R.A., Tsybovsky Y., Andrews S.F., Narpala S.R., McDermott A.B., Rossmann M.G., Yasutomi Y., Nabel G.J., Kanekiyo M., Cohen J.I. Immunization with components of the viral fusion apparatus elicits antibodies that neutralize Epstein-Barr virus in B cells and epithelial cells. *Immunity.* 2019; 50 (5): 1305–16. DOI: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.010>

42. Escalante G.M., Foley J., Mutsunguma L.Z., Rodriguez E., Mulama D.H., Muniraju M., Ye P., Barasa A.K., Ogembo J.G. A pentavalent Epstein-Barr virus-like particle vaccine elicits high titers of neutralizing antibodies against Epstein-Barr virus infection in immunized rabbits. *Vaccines.* 2020; 8(169): 1–18. DOI: <https://doi.org/10.3390/vaccines8020169>

43. Brooks J.M., Long H.M., Tierney R.J., Shannon-Lowe C., Leese A.M., Fitzpatrick M., Taylor G.S., Rickinson A.B. Early T cell recognition of B cells following Epstein-Barr virus infection: identifying potential targets for prophylactic vaccination. *PLoS Pathog.* 2016; 12 (4): e1005549. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005549>

44. Taylor G.S., Jia H., Harrington K., Lee L.W., Turner J., Ladell K., Price D.A., Tandy M., Matthews J., Roberts C., Edwards C., McGuigan L., Hartley A., Wilson S., Hui E.P., Chan A.T.C., Rickinson A.B., Steven N.M. A recombinant modified vaccinia Ankara vaccine encoding Epstein-Barr virus (EBV) target antigens: a phase I trial in UK patients with EBV-positive cancer. *Clin. Cancer Res.* 2014; 20 (19): 5009–22. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-1122-T>

45. Rühl J., Citterio C., Engelmann C., Haigh T., Dzionek A., Dreyer J., Khanna R., Taylor G.S., Wilson J.B., Leung C.S., Münz C. Heterologous prime-boost vaccination protects against EBV antigen-expressing lymphomas. *J. Clin. Invest.* 2019; 129 (5): 2071–87. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI125364>

Сведения об авторах

Соломай Татьяна Валерьевна – к.м.н., заместитель руководителя Межрегионального управления № 1 ФМБА России; старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологического анализа и мониторинга инфекционных заболеваний ФГБНУ «НИИВС им. И.И. Мечникова» Минобрнауки России, Москва, Российская Федерация; e-mail: solomay@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7040-7653>

Семенов Татьяна Анатольевна – д.м.н., проф., руководитель отдела эпидемиологии ФГБУ НИЦЭМ имени Н.Ф. Гамалеи Минздрава России; проф. кафедры инфектологии и вирусологии ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация; e-mail: semenenko@gamaleya.org, <https://orcid.org/0000-0002-6686-9011>

Филатов Николай Николаевич – д.м.н., проф., член-корр. РАН, заместитель директора по научной работе ФГБНУ «НИИВС им. И.И. Мечникова» Минобрнауки России; заведующий кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация; e-mail: n.n.filatov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4857-9624>

Костин Михаил Петрович – д.м.н., проф., заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии ФГБНУ «НИИВС им. И.И. Мечникова» Минобрнауки России; проф. кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация; e-mail: monolit.96@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1382-9403>

Ильина Наталья Ивановна – д.м.н., проф., заместитель директора по клинической работе ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация; e-mail: instimmun@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3556-966X>

Authors' information

Tatiana V. Solomay – PhD, Deputy Head of Interregional Department No 1 of the FMBA of Russia; Senior researcher of Laboratory of Epidemiological Analysis and Monitoring of Infectious Diseases, I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera of the MSHE of Russia, Moscow, Russian Federation; e-mail: solomay@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7040-7653>

Tatiana A. Semenenko – MD, Prof., Head of the Department of Epidemiology, N.F. Gamaleya FRCEM of the MOH of Russia; Prof. of the Department of Infectology and Virology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University MOH of Russia (Sechenov University), Moscow, Russian Federation; e-mail: semenenko@gamaleya.org, <https://orcid.org/0000-0002-6686-9011>

Nikolay N. Filatov – MD, Prof., corr. member of RAS, Deputy Director for Research of I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera of the MSHE of Russia; Head of the Department of Epidemiology and Modern Technologies of Vaccination of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University MOH of Russia (Sechenov University), Moscow, Russian Federation; e-mail: n.n.filatov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4857-9624>

Mihail P. Kostinov – MD, Prof., Head of Laboratory of Vaccination and Immunotherapy of I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera of the MSHE of Russia; Prof. of the Department of Epidemiology and Modern Technologies of Vaccination of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University MOH of Russia (Sechenov University), Moscow, Russian Federation; e-mail: monolit.96@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1382-9403>

Natalia I. Iina – MD, Prof., Deputy Director for clinical work, NRC – Institute of Immunology of the FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation; e-mail: instimmun@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3556-966X>