

УДК 616.928.8-07-08-084

А.С. Сидорчук

**ЗАБУТІ ПРОТОЗОЙНІ ТРОПІЧНІ ІНВАЗІЇ: СТАН ТА ПЕРСПЕКТИВИ
ВАКЦИНАЦІЇ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Резюме. Наведено огляд сучасних даних щодо розробки та імплементації вакцин для специфічної профілактики протозойних «забутих» тропічних хвороб. Висвітлено перспективні напрями створення нових вакцин для специфічної профілактики амебіази, шкір-

ного та вісцерального лейшманіозу, лямбліозу, крипто-споридіозу.

Ключові слова: тропічна медицина, вакцинація, «забуті тропічні хвороби», летальність.

Проблема тропічних інфекційних хвороб є вельми актуальною для більш ніж половини населення планети, водночас час від часу українські медики мають справу з диференційною діагностикою і лікуванням деяких тропічних захворювань у своїй клінічній практиці [1].

Існує поняття «забуті» тропічні хвороби (ЗТХ), які, на думку, експертів ВООЗ, поширені переважно серед найбідніших верств, т.зв. «нижнього мільярда», більшість з яких мешкають у країнах Латинської Америки Африки, Азії, Карибського басейну [7, 13]. Тяжкі кліматичні умови, низький рівень сукупного доходу і медичної допомоги серед цього населення належать до провідних чинників, які «підсилюють» епідемічний процес і сприяють поширенню соціальних інфекційних хвороб – ВІЛ-інфекції/СНІДу, туберкульозу, малярії та більше десятка інших інфекційних хвороб. У країнах Африки ці захворювання мають такий самий економічний та соціальний вплив, як малярія і туберкульоз; водночас ЗТХ разом із ВІЛ-інфекцією та туберкульозом зменшують тривалість життя з переважанням летальності [8, 10].

У даній статті продовжуємо висвітлювати питання специфічної профілактики ЗТХ, акцентуючи на особливостях розробки сучасних вакцин від протозойних інвазій – лейшманіозу, амебіази, лямбліозу, криптоспоридіозу, трипаносомозів.

Проведення військових кампаній в Африці й Азії привернули увагу міжнародних організацій до групи ЗТХ. Використання дешевих дженериків або надання безкоштовних ліків інтернаціональними фармацевтичними корпораціями як гуманітарної допомоги, програми масового скринінгу та призначення лікарських засобів проти ЗТХ дозволило знизити захворюваність, і навіть елімінувати окремі хвороби в деяких країнах [14]. Кількість смертей, які спричинили ЗТХ, зменшилася від 204 тис. у 1990 р. до 142 тис. у 2013 р. [11].

За більшістю протозойних ЗТХ важко здійснювати епідемічний контроль. Водночас існує високий ризик реінфекції, а деколи навіть неможливо достовірно оцінити елімінацію збудника. Зважаючи на це, розробка превентивних заходів, і вакцин включно стала одним із необхідних напрямів наукового пошуку вчених світу.

На жаль, зусилля з розробки ЗТХ вакцин істотно відстають від більш традиційних вакцин

для запобігання дитячим інфекціям. Водночас існують величезні наукові перешкоди, які сповільнюють процес розробки ЗТХ вакцин, одними з яких є складні геноми, відсутність відповідних експериментальних моделей захворювання у тварин [10, 26].

XX сторіччя ознаменувалося імплементацією першого покоління таких вакцин, до складу яких входили цілісні паразити, які були ослаблені (як правило, іонізуючим випромінюванням), або вбиті нагріванням чи формаліном. Одним із таких напрямів була лейшманізація, яка передбачала фактично ін'єкцію людині живих паразитів з активних запальних вогнищ, яка активно використовувалася під час Ірано-Іракської війни у 1980-х роках [16].

Вакцини проти кишкових протозойних інвазій. Лямбліоз (*giardiasis*) – протозойна хвороба, яка здебільшого проходить безсимптомно чи з переважним порушенням функції дванадцятипалої кишки та інших органів травлення. Кишкова лямблія (*Giardia lamblia*) є облигатним позаклітинним паразитом, що типово паразитує в тонкій кишці. Знаходження паразита на поверхні слизової кишечника підкреслює важливість sIgA у антипаразитарному імунітеті. Водночас антигенна варіабельність клітинної стінки найпростішого допомагає збуднику уникати впливу імунної системи та створює перешкоди для створення ефективних вакцин. На сьогоднішній час створена сучасна вбита вакцина для тварин «GiardiaVax» (Fort Dodge Animal Health, США), яка містить щонайменше 20 антигенів та використовується для котів і собак, однак неефективна в телят [15].

Схожість імунної відповіді на лямблію в людини та морських свинок надає оптимізму відносно створення вакцин проти лямбліозу для людей. Ймовірним кандидатом серед антигенів є альфа-1 джіардин [28].

Криптоспоридіози, як правило, викликаються *S.parvum* і *S.hominis*, можуть призводити до досить серйозної діареї, особливо серед людей з імунodefіцитами. Пристальну увагу варто звернути на хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД, серед яких криптоспоридіози спостерігаються як опортуністична інфекція. Окремі дослідження з використанням білків Cp15, Cp23 як антигенів вказують на підвищення рівня CD4+ клітин та підви-

шення рівня антитіл. Глікопротеїд gp60 (відомий як gp40/15) стимулює продукцію гамма-інтерферону периферичними мононуклеарами та пов'язаний із неспецифічною індукцією IgA, що, у свою чергу, призводить до скорочення терміну хвороби [2].

Рибосомальний білок CrP2 виступає як потенційний антиген для розробки вакцин проти інфекції *C. parvum* [9]. Також імуногенну активність мають глікопротеїди CrMuc4 та CrMuc5 [19].

Амебіаз (amebiasis) – антропонозна протозойна хвороба, що характеризується виразковим ураженням товстої кишки, тенденцією до затяжного і хронічного перебігу, виникненням позакишкових абсцесів у внутрішніх органах. *E. histolytica* – всесвітньовідомий збудник кишкових інфекцій. Зважаючи на відносно високу захворюваність на амебіаз та смертність [20], дизентерійна амеба залишається серйозною проблемою медицини тропічних країн. Основною розробкою в плані вакцин є вивчення поверхневого N-ацетил-D-галактозамін (Gal/GalNAc) специфічного лектину [3]. Вакцинація лабораторних мишей як моделі була ефективною в 68 % випадків.

Лейшманіози є групою природно-вогнищевих трансмісивних захворювань тропічних і субтропічних країн, що передаються москітами. За даними ВООЗ, лейшманіози трапляються у 88 країнах світу; щорічно хворіє біля 2 млн людей і 350 млн постійно знаходяться в ендемічних зонах. Існують такі основні форми цієї хвороби: шкірна, слизово-шкірна та вісцеральна.

Оскільки патогенез лейшманіозів тісно пов'язаний із розмноженням у макрофагах, стимулювання клітинної імунної відповіді має вирішальне значення для контролю цього процесу [21].

Дослідження імунного захисту, зокрема у мишей, підтвердили Th1-залежність ефективного імунітету проти *Leishmania*. Також використання гранулацитарно-макрофагального колонійстимулювального фактору (ГМ-КСФ) показало свою ефективність у випадках лікування інфекції, викликаних *Leishmania braziliensis*, рефрактерної до традиційного лікування [4].

Leish-111F, поліпротеїновий антиген, що складається з трьох поєднаних тандемом антигенів (Leif, LmSTII та TSA), вказав свою ефективність у дослідженнях на експериментальних тваринах (мишах, ховрахах, мавпах). Існує також ряд клінічних досліджень (більшість з яких не є рандомізованими), які вказали на високу імуногенність та безпечність у використанні для профілактики шкірного лейшманіозу серед мешканців Бразилії, Колумбії та Індії [18, 24].

Вакцинація від протозойних трансмісивних тропічних інфекцій. Істотна кількість ЗТХ є трансмісивними і залежними від переносників. До них належать лейшманіоз, американський трипаносомоз (хвороба Шагаса), африканський трипаносомоз (сонна хвороба). Слина живих переносників включає безліч потужних біологічно активних компонентів, які еволюційно розвину-

лися у пристосуванні комахи до харчування кров'ю. Водночас відомо, що слина переносників впливає на організм людини таким чином, що це полегшує розвиток ЗТХ. До прикладу, слина мухи цеце зменшує запальну реакцію організму хазяїна в місці укусу і зміщує імунний захист у бік Th2 відповіді. Слина комара *Aedes aegypti* також впливає на Th2 відповідь, підвищує продукцію протизапальних цитокинів та знижує продукцію прозапального гамма-інтерферону [6].

Слина *Simulium damnosum* впливає на проліферацію CD4+ і CD8+ Т-клітин та індукує їх апоптоз [25].

Слина *Lutzomyia longipalpis* має імуномодуючу та вазодилатуючу дію, що у свою чергу сприяє поширенню *L. major* [23].

Беручи до уваги різноманіття збудників ЗТХ та їх переносників, неможливо достеменно сказати наскільки важлива роль слини в кожному з випадків. Але, наприклад, при лейшманіозі, імунітет при якому є переважно клітинним, індуквана слиною паразита Th2 імунна відповідь фактично сигналізує сприйнятливості до інфекції. Водночас ефективна продукція гамма-інтерферону та домінування CD4+ Th1 клітин забезпечує надійний захист, переважно від вісцерального лейшманіозу [12].

Вироблення імунної відповіді до білка PpS-P15 слини *P. papatasi* забезпечує у гризунів ефективний захист від *L. major*.

Вакцинація ховрахів білком LJM19 слини *L. longipalpis* захищала їх від зараження *L. infantum chagasi* [17].

Захисний ефект був пов'язаний із ранньою слино-специфічною Th1 клітинною імунною відповіддю у шкірі і корелювала з більш пізньою *Leishmania*-специфічною Th1 імунною відповіддю в печінці та селезінці. Важливо відзначити, що в аналогічному дослідженні інфекції *L. infantum chagasi* в добровольців була знешкоджена мононуклеарами периферичної крові, стимульованими слиною москітів [27].

Таким чином, подальші науково-експериментальні пошуки в напрямку синтезу, розробки й імплементації вакцин для специфічної профілактики «забутих» протозойних інвазійних тропічних інфекцій є вельми актуальними для світової медичної практики.

Література

1. Трихліб В.І. Методика прогнозування рівня захворюваності на малярію під час перебування в ендемічних країнах / В.І. Трихліб // Сім. мед. – 2012. – № 3. – С. 105-111.
2. A review of the global burden, novel diagnostics, therapeutics, and vaccine targets for cryptosporidium / W. Checkley, A.C. White, J.D. Jaganath [et al.] // Lancet Infect. Dis. – 2015. – Vol. 15 (1). – P. 85-94.
3. Amoebiasis vaccine development: A snapshot on *E. histolytica* with emphasis on perspectives of Gal/GalNAc lectin / R.S. Singh, A.K. Walia, J.R. Kanwar [et al.] // Int. J. Biol. Macromol. – 2016. – Vol. 91. – P. 258-268.
4. Badaro R. Immunotherapy for drug-refractory mucosal leishmaniasis / R. Badaro // J. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 194. – P. 1151-1159.

5. Bethony J.M. Vaccines to combat the neglected tropical diseases / J.M. Bethony, R.N. Cole, X. Guo // *Immunol. Rev.* – 2011. – Vol. 239 (1). – P. 237–270.
6. Boppana V.D. SAAG-4 is a novel mosquito salivary protein that programmes host CD4 T cells to express IL-4 / V.D. Boppana, S. Thangamani, A.J. Adler // *Parasite Immunol.* – 2009. – Vol. 31. – P. 287–295.
7. Easterly W. An ivory tower analysis of real world poverty / W. Easterly // *The Lancet.* – 2007. – Vol. 370. – P. 1475–1476.
8. Emerging and Reemerging Neglected Tropical Diseases: a Review of Key Characteristics, Risk Factors, and the Policy and Innovation Environment / T.K. Mackey, B.A. Liang, R.C. Ryan [et al.] // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2014. – Vol. 27 (4). – P. 949–979.
9. Evaluation of DNA encoding acidic ribosomal protein P2 of *Cryptosporidium parvum* as a potential vaccine candidate for cryptosporidiosis / A. Benitez, J.W. Priest, H.N. Ehiagator [et al.] // *Vaccine.* – 2011. – Vol. 29 (49). – P. 9239–9245.
10. Fitzpatrick C. Leaving no one behind: a neglected tropical disease indicator and tracers for the Sustainable Development Goals / C. Fitzpatrick, D. Engels // *Int. Health.* – 2016. – Vol. 8 (Suppl 1). – P. 15–18.
11. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *Lancet.* – 2014. – Vol. 385 (9963). – P. 117–171.
12. Gomes R. Immunity to a salivary protein of a sand fly vector protects against the fatal outcome of visceral leishmaniasis in a hamster model / R. Gomes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2008. – Vol. 105. – P. 7845–7850.
13. Hotez P.J. How To Cure 1 Billion People? Defeat Neglected Tropical diseases / P.J. Hotez // *Scientific America.* – 2010. – Vol. 302 (1), № 96. – P. 90–94.
14. Hotez P.J. Mass drug administration and integrated control for the world's high-prevalence neglected tropical diseases / P.J. Hotez // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2009. – Vol. 85 (6). – P. 659–664.
15. Impact of *Giardia* vaccination on asymptomatic *Giardia* infections in dogs at a research facility / K.A. Anderson, A.S. Brooks, A.L. Morrison [et al.] // *Can. Vet. J.* – 2004. – Vol. 45 (11). – P. 924–930.
16. Leishmanization revisited: immunization with a naturally attenuated cutaneous *Leishmania donovani* isolate from Sri Lanka protects against visceral leishmaniasis / L.I. McCall, W.W. Zhang, S. Ranasinghe [et al.] // *Vaccine.* – 2013. – Vol. 31 (10). – P. 1420–1425.
17. Immunity to distinct sand fly salivary proteins primes the anti-Leishmania immune response towards protection or exacerbation of disease / F. Oliveira, P.G. Lawyer, S. Kamhawi [et al.] // *PLoS Negl. Trop. Dis.* – 2008. – Vol. 2. – P. 226.
18. Optimized subunit vaccine protects against experimental leishmaniasis / S. Bertholet, Y. Goto, L. Carter [et al.] // *Reed Vaccine.* – 2009. – Vol. 27 (50). – P. 7036–7045.
19. Polymorphic mucin antigens CpMuc4 and CpMuc5 are integral to *Cryptosporidium parvum* infection in vitro / R.M. O'Connor, P.B. Burns, T. Ha-Ngoc [et al.] // *Eukaryot. Cell.* – 2009. – Vol. 8 (4). – P. 461–469.
20. Prevalence of *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, and *Cryptosporidium* spp. in Libya: 2000–2015 / K.S. Ghenghesh, K. Ghanghish, E.T. BenDarif [et al.] // *Libyan J. Med.* – 2016. – Vol. 11. – P. 32088.
21. Regulation of immunity during visceral Leishmania infection / V. Rodrigues, A. Cordeiro-da-Silva, M. Laforge [et al.] // *Parasit. Vectors.* – 2016. – Vol. 9. – P. 118.
22. Roberts D.J. Hematologic Changes Associated with Specific Infections in the Tropics / D.J. Roberts // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* – 2016. – Vol. 30 (2). – P. 395–415.
23. Sandfly maxadilan exacerbates infection with *Leishmania major* and vaccinating against it protects against *L. major* infection / R.V. Morris, C.B. Shoemaker, J.R. David [et al.] // *J. Immunol.* – 2001. – Vol. 167. – P. 5226–5230.
24. Treatment of canine visceral leishmaniasis by the vaccine Leish-111f+MPL-SE / J. Trigo, M. Abbehusen, E.M. Netto [et al.] // *Vaccine.* – 2010. – Vol. 28 (19). – P. 3333–3340.
25. Tsujimoto H. Black fly salivary gland extract inhibits proliferation and induces apoptosis in murine splenocytes / H. Tsujimoto, E.W. Gray, D.E. Champagne // *Parasite Immunol.* – 2010. – Vol. 32. – P. 275–284.
26. Vaccines to combat the neglected tropical diseases // J.M. Bethony, R.N. Cole, X. Guo [et al.] // *Immunol. Rev.* – 2011. – Vol. 239 (1). – P. 237–270.
27. Vinhas V. Human anti-saliva immune response following experimental exposure to the visceral leishmaniasis vector, *Lutzomyia longipalpis* / V. Vinhas // *Eur. J. Immunol.* – 2007. – Vol. 37. – P. 3111–3121.
28. α 1-giardin based live heterologous vaccine protects against *Giardia lamblia* infection in a murine model / G. Jenikova, P. Hruz, K. M. Andersson [et al.] // *Vaccine.* – 2011. – Vol. 29 (51). – P. 9529–9537.

ЗАБЫТЫЕ ПРОТОЗОЙНЫЕ ТРОПИЧЕСКИЕ ИНВАЗИИ: СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ВАКЦИНАЦИИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

A.C. Сидорчук

Резюме. Представлен обзор современных данных касательно разработки и имплементации вакцин для специфической профилактики протозойных «забытых тропических болезней». Освещены перспективные направления в создании новых вакцин для специфической профилактики амебиаза, кожного и висцерального лейшманиоза, лямблиоза, криптоспориоза.

Ключевые слова: тропическая медицина, вакцинация, «забытые тропические болезни», летальность.

FORGOTTEN PROTOZOAL TROPICAL INVASIONS: PROBLEMS AND PROSPECTS OF VACCINATION AT THE PRESENT STAGE (REVIEW OF LITERATURE)

A.S. Sydorчук

Abstract. It has been presented the review of contemporary data in relation to development and implementation of vaccines for the specific prophylaxis of the protozoan «neglected tropical diseases».

It has been highlighted perspective directions of creation of new vaccines for the specific prophylaxis of amoebiasis, cutaneous and visceral leishmaniasis, giardiasis, and cryptosporidiasis.

Key words: tropical medicine, vaccination, neglected tropical diseases, lethality.

HSEI «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi)

Рецензент – проф. С.С. Дейнека

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 1 (81). – P. 221–223