



# ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ИСПОЛНИТЕЛЬНЫЙ КОМИТЕТ  
Сто тринадцатая сессия  
Пункт 8.4 предварительной повестки дня

ЕВ113/34  
4 декабря 2003 г.

## Ликвидация оспы: уничтожение запасов вируса натуральной оспы

### Доклад Секретариата

1. Консультативный комитет ВОЗ по исследованиям вируса натуральной оспы был учрежден на основании резолюции WHA52.10, которая постановила разрешить временное хранение существующих запасов вируса натуральной оспы в двух нынешних местах<sup>1</sup> в течение периода, не позднее чем до 2002 г., при условии ежегодного рассмотрения этого вопроса Ассамблеей здравоохранения. В этой же резолюции Генеральному директору также предлагалось назначить новую группу экспертов, которая должна была определить, какие исследования следует провести (если в них возникнет необходимость) для достижения консенсуса о времени уничтожения запасов вируса натуральной оспы.
2. В резолюции WHA55.15 Ассамблея здравоохранения разрешила дальнейшее временное хранение существующих запасов вируса натуральной оспы при том понимании, что все одобренные исследования должны быть ориентированы на результаты и ограничены во времени. В этой резолюции Генеральному директору предлагается продолжить работу Консультативного комитета по исследованиям вируса натуральной оспы, периодически рассматривать полученные им результаты и итоги и ежегодно представлять доклад Ассамблее здравоохранения через Исполнительный комитет о ходе работы по программе исследований и соответствующим вопросам.
3. В настоящем документе содержится доклад о работе пятого совещания Комитета (Женева, 4-5 ноября 2003 г.), на котором были рассмотрены результаты научных исследований, проведенных на живом вирусе оспы, после его последнего совещания<sup>2</sup>.

---

<sup>1</sup> Центры по борьбе с болезнями и их профилактике (ЦББ), Атланта, Джорджия, Соединенные Штаты Америки, и Российский государственный научно-исследовательский центр вирусологии и биотехнологии ("Вектор"), Кольцово, Новосибирская область, Российская Федерация.

<sup>2</sup> Доклады о работе совещаний Комитета и выдержки с кратким изложением результатов исследований размещены на веб-сайте по следующему адресу: <http://www.who.int/csr/disease/smallpox/research/en/>.

## ПЯТОЕ СОВЕЩАНИЕ КОНСУЛЬТАТИВНОГО КОМИТЕТА ВОЗ ПО ИЗУЧЕНИЮ ВИРУСА НАТУРАЛЬНОЙ ОСПЫ

4. В общем и целом, Комитет пришел к заключению, что в течение прошлого года получены существенные результаты, прежде всего, в части дальнейшего описания изолятов, содержащихся в двух местах хранения, разработки диагностических тестов на оспу и понимание геномного многообразия вируса натуральной оспы. Хотя модель действия натуральной оспы на человека была уточнена на приматах, ее все же необходимо усовершенствовать, прежде чем ее можно будет использовать для оценки эффективности новых противовирусных лекарственных средств и более безопасных вакцин. Комитет отметил, что некоторые конкретные пробелы в знаниях удалось ликвидировать, однако пришел к выводу о необходимости проведения дополнительных исследований, прежде чем может быть выработано единое мнение по поводу сроков уничтожения оставшихся запасов вируса.

5. Комитет сделал следующие **рекомендации**:

(a) Необходимо обновить инвентарные перечни вирусного материала в двух местах хранения в соответствии со стандартной формой, разработанной в сотрудничестве с ВОЗ; Комитету следует рассмотреть ход работы по осуществлению этой рекомендации на своем следующем совещании.

(b) Изоляты вируса, дальнейшее хранение которых не обосновано с научной точки зрения (в частности, гибридные вирусы, содержащиеся в ЦББ в Соединенных Штатах Америки, и изоляты, которые, как показали опыты, не являются жизнеспособными), следует уничтожить и произвести соответствующую пометку в перечне; эта рекомендация не исключает возможности подготовки образцов ДНК для последующего архивирования, если материал будет считаться потенциально полезным для будущих исследований. Ответственность за осуществление этой рекомендации следует возложить на ВОЗ в сотрудничестве с компетентными органами обоих хранилищ.

(c) Ортопоксвирусы, не относящиеся к категории вирусов натуральной оспы, которые хранятся в ЦББ, не следует включать в указанный выше перечень – их следует хранить отдельно в условиях биобезопасности 4-го уровня или уничтожить.

(d) Данные о методологиях проведения диагностических тестов на натуральную оспу, разработанных в рамках разрешенных научно-исследовательских программ, следует предоставлять в распоряжение всех государств-членов по их просьбе.

(e) Для подтверждения обоснованности диагностических тестов необходимо провести дополнительные исследования по процедурам извлечения ДНК вируса натуральной оспы из аутентичных клинических образцов; для этой цели следует использовать материал от инфицированных нечеловекообразных приматов или прошлых образцов.

(f) Для облегчения разработки противовирусных лекарственных средств и вакцин следует уточнить модель натуральной оспы человека с использованием приматов.

(g) Необходимо отдать высокий приоритет научным исследованиям, ведущим к разработке новых противовирусных лекарств и более безопасных вакцин.

(h) ВОЗ следует разработать и широко распространить руководящие принципы оценки качества, безопасности и эффективности нового поколения противосспенных вакцин.

(i) Некоторые нерешенные вопросы безопасности, имеющие отношение к предложенному исследованию с использованием живого вируса натуральной оспы или генов вируса натуральной оспы, следует дополнительно рассмотреть на уровне экспертов с помощью механизмов, имеющихся в распоряжении Консультативной группы ВОЗ по биобезопасности и Специального комитета по ортопоксвирусным инфекциям, до вынесения рекомендации на предмет утверждения таких исследований.

6. **Штаммы вирусов в двух хранилищах.** Из 120 штаммов вируса натуральной оспы в хранилище в центре "Вектор" на территории Российской Федерации 55 изолятов были проверены на жизнеспособность и 32 удалось размножить. Анализ ДНК 21 изолята показал, что они относятся к трем большим группам (африканский и азиатский штаммы и штаммы белой оспы). Из 451 изолята в коллекции ЦББ 49 были проверены на жизнеспособность и 45 удалось размножить. Анализ ДНК этих 45 изолятов также показал, что они распределяются по трем крупным группам.

7. Комитет подтвердил рекомендацию, сделанную на его четвертой сессии<sup>1</sup>, о том, что гибридные вирусы (выведенные путем рекомбинации вирусов оспы с другими ортопоксвирусами), которые хранятся в коллекции ЦББ, следует уничтожить и сделать соответствующую пометку об их уничтожении в инвентарном перечне. Эта рекомендация не исключает возможность подготовки образцов генома ДНК для последующего архивирования. Комитет также рекомендовал уничтожить изоляты, которые, как показал опыт, не являются жизнеспособными, и сделать соответствующую запись в инвентарном перечне. Эта рекомендация не исключает возможности изолирования ДНК, если это будет сочтено полезным для будущих исследований.

8. ВОЗ разработала стандартную электронную форму документального оформления и обновления инвентарных перечней, включая информацию о происхождении, биологических свойствах, динамике пассирования и других характеристиках изолятов и регистрации материалов, используемых в текущей работе, и в скором времени предоставит их в распоряжение соответствующих организаций. Стандартные инвентарные перечни позволят облегчить работу по инспекции и ревизии хранилищ, которую проводит ВОЗ на регулярной основе.

---

<sup>1</sup> См. документ EB111/5.

9. **Диагностические тесты и методы обнаружения.** Ученые, работающие в ЦББ, успешно разработали и сопоставили два метода полимеразной цепной реакции в реальном масштабе времени для общего обнаружения ДНК ортопоксвирусов и конкретного обнаружения ДНК вируса натуральной оспы. Эти методы были с успехом использованы в ходе недавней вспышки обезьяньей оспы в Соединенных Штатах Америки. Сотрудники ЦББ также составили списки кодов ДНК, включая ДНК вируса натуральной оспы и других ортопоксвирусов для оценки диагностических тестов, которые строятся на идентификации вирусной ДНК.

10. Работа по обнаружению вируса натуральной оспы, которую проводят ученые в Соединенном Королевстве Великобритании и Северной Ирландии, также привела к разработке метода, который позволяет отличать ДНК вируса натуральной оспы от ДНК других ортопоксвирусов.

11. Работа над моноклональными антителами, специфичными для вируса натуральной оспы, еще не позволила получить достоверные тесты; в настоящее время рассматриваются новые концепции, включая комбинацию нескольких моноклональных антител.

12. Комитет пришел к выводу, что разработка диагностических тестов и методов обнаружения вируса натуральной оспы идет в общем и целом успешно. Вместе с тем, для оценки диагностических тестов следует провести дополнительную работу с использованием материала аутентичных патологических изменений в результате оспы у инфицированных нечеловекообразных приматов или прошлых образцов. Эффективность процедур извлечения ДНК из такого материала также нуждается в подтверждении. Ученые, работающие над тестами по диагностике натуральной оспы, должны получить доступ к неинфекционному материалу вируса натуральной оспы для использования в целях подтверждения тестов.

13. **Анализ последовательности.** Продолжается работа по анализу последовательности ДНК различных штаммов вируса натуральной оспы. Российские исследователи установили последовательность пяти генов из широкого спектра ортопоксвирусов, включая вирус натуральной оспы. Дендрограммы, построенные с использованием полученных результатов, иллюстрируют тесную взаимосвязь между различными изолятами одного и того же вида ортопоксвируса, за исключением изолятов вируса коровьей оспы, которые кажутся более разнородными при их сопоставлении друг с другом. Вместе с тем, Комитет отметил, что в процессе установления филогенетических взаимосвязей на основе только небольшого числа генов могут возникнуть определенные трудности. Исследователи в Соединенных Штатах Америки завершили работу по определению последовательности 26 геномов вируса натуральной оспы. В настоящее время разрабатывается оперативный метод определения последовательности, который может облегчить работу по подтверждению ранее известных геномов. Кроме того, эта исследовательская работа позволила обнаружить уникальные особенности геномов вируса натуральной оспы. Сейчас разрабатывается новое программное обеспечение для анализа и визуализации сохраняющихся и изменчивых последовательностей вируса натуральной оспы.

14. **Животные модели.** Продолжается работа по уточнению модели оспы человека с использованием приматов. Инфицированные в порядке эксперимента макаки обнаруживают неизменно летальное геморрагическое заболевание, аналогичное геморрагической оспе. Недавно проведенные исследования позволили глубже разобраться в патологии инфекции. Комитет выразил мнение о необходимости проведения дополнительной работы по изучению путей воздействия инфекции и повышению вирулентности вируса натуральной оспы в случае обезьян путем последовательного пассирования. Для удовлетворения требований, предъявляемых к лицензированию новых противовирусных лекарственных средств и вакцин, потребуется надежная животная модель оспы человека.

15. **Разработка противовирусных лекарственных средств.** Как показали опыты, противовирусное лечение с помощью цидофовира защищает инфицированных обезьян от летального исхода в том случае, если он вводится за 24 часа до инфицирования. При инфицировании обезьян более низкими дозами вируса натуральной оспы, что более точно отражает патогенез аутентичной натуральной оспы, цидофовир обеспечивает защиту в том случае, если он вводится через два дня после инфицирования в экспериментальных условиях по сравнению с контрольными животными, которые обнаруживают существенные патологические изменения и в некоторых случаях гибнут. Эти результаты были также подтверждены на контрольной модели вируса обезьян. Тесты с использованием цидофовира, конъюгированного с липидами, которые рассматриваются в качестве нового орального состава, показали повышенную активность *in vitro* и на мышах, которым обычно вводились летальные дозы вируса коровьей оспы.

16. Продолжается активная работа по идентификации новых соединений. Программы разработки лекарственных средств в Российской Федерации и Соединенных Штатах Америки осуществляются с использованием компьютерных тестов и тестов *in vitro* для скрининга большого числа соединений. Они позволили идентифицировать ряд новых соединений свинца для дальнейшего тестирования на животных моделях.

17. **Разработка вакцин.** В Соединенных Штатах Америки продолжается работа по оценке модифицированного штамма вакцинного вируса Анкара в качестве "кандидата" живой аттенуированной вакцины. Ученые получили обнадеживающие результаты с использованием контрольной модели вируса обезьяньей оспы для проверки аттенуированного штамма модифицированного вируса Анкара для защиты обезьян по сравнению со стандартной оспенной вакциной. В ряде стран продолжается работа по второму направлению исследований, связанных с разработкой подгруппы вакцин-кандидатов, с использованием различных генных продуктов. Работа по третьему направлению исследований с использованием дополнительного аттенуированного штамма *vaccinia virus* проводится в Китае. Эта работа, наряду с исследованиями, которые выполняются в Соединенном Королевстве, свидетельствует о необходимости разработки руководящих принципов оценки качества, безопасности и эффективности нового поколения оспенных вакцин для государств-членов, которые занимаются этими важными научными исследованиями.

18. **Рекомендации технического подкомитета.** В соответствии с рекомендациями Комитета, сделанными на его четвертом совещании, было проведено совещание соответствующих экспертов по вопросам безопасности с помощью электронных средств связи для обсуждения существующих руководящих принципов безопасной практики исследований. На этом совещании были рассмотрены четыре вопроса: одновременная работа с вирусом натуральной оспы и другими ортопоксвирусами; воспроизведение рекомбинантных вирусов натуральной оспы с использованием информационных генов, которые кодируют легко распознаваемые протеины; вставки генов вируса натуральной оспы или оспоподобных последовательностей генов в другие ортопоксвирусы; и распределение фрагментов ДНК вируса натуральной оспы между лабораториями.

19. В ходе оценки проекта рекомендаций подкомитета Комитет рассмотрел как вопросы безопасности, так и научную ценность предлагаемых экспериментов для удовлетворения срочной потребности в новых противовирусных лекарственных средствах и более безопасных вакцинах.

20. Комитет в целом одобрил два проекта рекомендаций подкомитета. Он счел, что одновременная работа с вирусом натуральной оспы и другими ортопоксвирусами в лабораторных условиях биобезопасности, соответствующей 4-му уровню, не представляет собой большой проблемы при условии, что все инфицированные материалы должным образом дезинфицируются или удаляются в конце эксперимента. Кроме того, он сделал вывод о том, что фрагменты ДНК вируса натуральной оспы, не превышающие в длину 500 базовых пар, могут беспрепятственно распределяться между лабораториями для использования в качестве позитивных контрольных образцов в диагностических наборах. Комитет не рекомендовал проводить синтез двухспиральных фрагментов ДНК *in vitro* длиной более 500 базовых пар.

21. Некоторые члены Комитета выразили серьезные оговорки по поводу рекомендуемого разрешения проводить в указанных условиях эксперименты по получению рекомбинантных вирусов натуральной оспы и вживлять гены вируса натуральной оспы в другие ортопоксвирусы. В этой связи Комитет решил обратиться за дополнительной консультацией к экспертам по всем четырем вопросам через посредство механизмов, имеющихся в распоряжении Консультативной группы ВОЗ по биобезопасности и Специального комитета по ортопоксвирусным инфекциям, до принятия решения по безопасности таких экспериментов.

22. **Общие выводы.** Комитет удовлетворен быстрым прогрессом на пути достижения цели, каковой является разработка новых противовирусных лекарственных средств и более безопасных вакцин. Вместе с тем, в этом направлении необходимо провести существенные дополнительные исследования. Для достижения оставшихся целей, поставленных перед исследователями, необходимо в наикратчайшие сроки оказать соответствующую поддержку лабораториям, которые проводят утвержденные исследования.

**ДЕЙСТВИЯ ИСПОЛНИТЕЛЬНОГО КОМИТЕТА**

23. Исполкому предлагается принять данный доклад к сведению, который будет препровожден Ассамблее здравоохранения.

= = =