

M.V. Chepis – Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

viktoria.sbitneva@yandex.ru

УДК: 615.371

РНК – ВАКЦИНЫ: ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ ИТОГИ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Селиверстова Ангелина Алексеевна, Макеев Олег Германович

Кафедра биологии и биотехнологий

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Появление РНК – вакцин стало важнейшим достижением медицины в борьбе с пандемией COVID – 19. Однако, вопросы безопасности их применения, особенно обострившиеся в постковидный период на фоне последствий массовой вакцинации от COVID – 19, требуют тщательного анализа. **Цель исследования** – изучить имеющиеся сведения о последствиях применения РНК – вакцин. **Материал и методы.** Осуществлен обзор научной литературы. **Результаты.** Выявлена корреляционная связь между ростом заболеваемости рака и широким распространением прививок от COVID – 19. **Выводы.** Выявлены основные патогенетические механизмы, необходимо рассмотреть проведение вакцинации обновлёнными аденовирусными векторными вакцинами, которые показали наименьшее количество серьёзных побочных эффектов.

Ключевые слова: РНК, вакцины, мРНК, COVID – 19, побочные эффекты, вакцинация, рак, шиповидный белок.

RNA – VACCINES: INTERIM RESULTS OF THEIR USE

Seliverstova Angelina Alekseevna, Makeev Oleg Germanovich

Department of Biology and Biotechnologies

Ural State Medical University

Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. The emergence of RNA vaccines has become the most important medical achievement in the fight against the COVID – 19 pandemic. However, the safety issues of their use, which have become particularly acute in the post – COVID period against the background of the consequences of mass vaccination against COVID – 19, require careful analysis. **The aim of the study** is to study the available information on the effects of the use of RNA vaccines. **Material and methods.** A review of the scientific literature was carried out. **Results.** A correlation has been found between the increased incidence of cancer and the widespread use of COVID – 19 vaccinations. **Conclusions.** The main pathogenetic mechanisms have been identified, and vaccination with updated adenovirus vector vaccines, which have shown the least number of serious side effects, should be considered.

Keywords: RNA, vaccines, mRNA, COVID – 19, side effects, vaccination, cancer, spike protein.

ВВЕДЕНИЕ

Начиная с 2006 года поступательно возрастает количество публикаций, посвященных РНК, рассматриваемой в качестве перспективного терапевтического средства. Это обусловлено тем, что исследовательские группы, возглавляемые Эндрю Файером и Крейгом Мелло расшифровали механизм РНК – интерференции (RNAi), с помощью которого возможно подавление экспрессии конкретных генов, за что были удостоены Нобелевской премии [1]. С тех пор РНК стала популярным объектом интенсивных медицинских исследований. К настоящему времени применяются средства на основе РНК для лечения наследственного транстиретиномаилодоза (Патисиран, зарегистрирован в 2018 г.), острой печеночной порфирии (Гивозиран, зарегистрирован в 2019 г.), первичной гипероксалурии 1 типа (Лумасиран, зарегистрирован в 2020 г.), гиперхолестеринемии (Инклисиран, зарегистрирован в 2021 г.) [2 – 4].

Однако совершенно новый смысл придан данному направлению с начала 2020 года в связи с необходимостью создания эффективных вакцин для профилактики и терапии пациентов при пандемии COVID – 19. Вирус имеет ряд особенностей. Он является оболочечным, содержит в себе РНК – нить и имеет 4 структурных белка, которые определяют его свойства: мембранный М – белок, Е – белок, Т – белок и, наиболее перспективный – S –

белок. Последний является структурным гликопротеином, образующим шипы на поверхности вируса [4, 5].

Вакцины на основе матричной РНК состоят из рибонуклеиновой кислоты и содержат данные об аминокислотной последовательности S – белка. В клетке мРНК находится недолго – ее расщепляют рибонуклеазы. В этом плане мРНК – вакцины значительно безопаснее вакцин на основе ДНК, сохраняющихся существенно дольше [6].

Препараты на основе РНК, включая антисмысловую РНК и миРНК (малая интерферирующая РНК), обеспечивают последовательно – специфическое взаимодействие с целевыми молекулами. Клетки начинают синтезировать S – белок (шиповидный белок), выставляя его на своей поверхности. Иммунные клетки распознают шиповидный антиген и поглощают его. Также фрагменты шиповидного белка на поверхности клеток привлекают фагоциты и Т – киллеры, которые уничтожают зараженные клетки с вирусным содержанием [7].

С 2019 года, к разработке противовирусных вакцин подключились десятки компаний, однако компании BioNTech/Pfizer, Moderna и AstraZeneca первыми смогли разработать оригинальные последовательности мРНК для своих кандидатов в вакцины. Вакцины против COVID – 19 были испытаны по ускоренному протоколу, что позволило уже с конца 2020 года организовать их массовое производство [8].

Поэтому вопросы безопасности применения РНК – вакцин так и остались до конца не раскрытыми и требуют тщательного анализа.

Цель исследования – изучить имеющиеся сведения о последствиях применения РНК – вакцин.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Осуществлен обзор научной литературы, особое внимание уделялось статистическим данным исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Прошло чуть более четырех лет с начала применения вакцин, что позволяет подвести промежуточные итоги. Согласно официальных данных Центров США по контролю и профилактике заболеваний (CDC) наблюдается тревожный всплеск числа случаев рака со смертельным исходом среди американцев, получивших инъекции вакцин против COVID – 19. При этом выявляется корреляционная связь между ростом заболеваемости раком и широким распространением прививок от COVID – 19 [9].

По данным федерального правительства США, риск развития, например, рака яичника после вакцинации против COVID – 19 возрастает в 1433 раза. Согласно данным Центра контроля заболеваний (VAERS), в котором действует система отчетности о нежелательных явлениях, связанных с вакцинацией, число случаев рака резко возрастает среди тех, кто получил не менее двух прививок с декабря 2020 года по 5 августа 2022 года. Так за год и 8 месяцев произошло в общей сложности 2579 нежелательных явлений, связанных с развитием онкопатологии. Это означает, что риск развития онкологических заболеваний после вакцинации COVID – 19 существенно выше, чем фоновый риск [10 – 12].

ОБСУЖДЕНИЕ

В попытке объяснить механизм данного феномена было предложено несколько вариантов. Вакцины на основе мРНК вызывают выработку шиповидного белка в ядрах клеток пациента, и это происходит в течение как минимум 60 дней. В свою очередь, S – белок содержит токсиноподобный домен, который сходен с гликопротеинами вируса бешенства (RBG) и ВИЧ, а также нейротоксином NL – 1. Вирусный шиповидный белок оказался токсичным для системы репарации ДНК, в частности репликативной гомологичной рекомбинации, которая блокируется не менее чем на 90%, что приводит к накоплению мутаций и клеточной малигнизации [13;14;15]. Нашлось также объяснение специфичности органа – мишени – яичников. Так, субъединица белка S2 шипа специфически взаимодействует с белками p53 и BRCA1. При этом угнетение функции белков BRCA через системы репарации повреждений ДНК обеспечивает онкотрансформацию сначала клеток яичников, затем

молочных желез и простаты. А динамика манифестации их клинических проявлений укладывается в предсказуемые временные рамки.

Наряду с проонкогенным действием, реализуемым через угнетение системы репарации повреждений ДНК, для противоковидных вакцин характерно и общетоксическое действие. Так, S – белок – шип оказывает воздействие («спайкопатия») посредством нескольких механизмов, которые приводят к воспалению, тромбообразованию и повреждению тканей, связанными с эндотелиитом, а также к нарушению регуляции, предположительно обусловленными с прионами. В этом свете, у привитых противоковидными вакцинами, было отмечено увеличение частоты воспалительных реакций тканей сердца. При этом министерство здравоохранения США признало, что риск миокардита и перикардита от мРНК – вакцин COVID – 19 является реальным, особенно у молодых мужчин после второй дозы. Даже если миокардит, вызванный вакцинами от COVID – 19, протекает в легкой форме и проходит самостоятельно, данные свидетельствуют о том, что патологические изменения у молодых людей сохраняются [7].

Так же, выявлен ряд случаев тромбоцитопений, которые развивались после вакцинации рекомбинантным аденовирусным вектором, кодирующим антиген шипового белка при тяжелом остром респираторном синдроме коронавируса 2 (SARS – CoV – 2) (ChAdOx1 nCov – 19, AstraZeneca). Одновременно SARS – CoV – 2 и его S – белок способны напрямую стимулировать тромбоциты, способствуя высвобождению факторов свертывания крови, секреции воспалительных факторов и образованию лейкоцитарно – тромбоцитарных агрегатов [16].

В свою очередь, вызываемая вакцинацией иммуноопосредованная атака на клетки, которые экспрессируют антиген, кодируемый мРНК – вакцинами, является ведущим патогенетическим механизмом. Многократное введение мРНК – вакцины против COVID – 19 может привести к чрезмерно высокому уровню антител IgG, а также к нарушению активации CD4 + и CD8 + Т – клеток [17, 18].

И, наконец, было обнаружено, что липидные наночастицы, используемые в вакцинах против COVID – 19, индуцируют значительную секрецию воспалительных цитокинов и воспалительных белков макрофагов с последующей гибелью клеток [19].

ВЫВОДЫ

На основании имеющихся сведений о последствиях применения РНК – вакцин, выявлены основные патогенетические механизмы:

1. Шиповидный белок, экспрессия которого индуцируется вакцинами, содержит токсиноподобный домен и его прямое воздействие способствует возникновению ранних патологий, связанных с развитием рака.

2. Разрушительный эффект иммунного ответа на S – белок. Поствакцинальная токсичность основана на постоянном присутствии и распространении по всему организму шипового белка. Он связывается с ангиотензиновым ферментом и не проникая в клетку, вызывая аутоиммунный ответ.

3. Химическая токсичность липидных наночастиц, вызываемая действием цитокинов и воспалительных белков, приводит к гибели клетки.

Таким образом, необходимо рассмотреть применение для вакцинации обновлёнными аденовирусными векторными вакцинами, которые показали наименьшее количество серьёзных побочных эффектов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Potent and specific genetic interference by double – stranded RNA in *Caenorhabditis elegans* / A. Fire, S. Xu, M.K. Montgomery [et al.] // *Nature*. – 1998. – Vol. 391, № 6669. – P. 806–811.
2. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis / D. Adams, A. Gonzalez – Duarte, W.D. O’Riordan [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2018. – Vol. 379, № 1. – P. 11–21.
3. Phase 3 trial of RNAi therapeutic Givosiran for acute intermittent porphyria / M. Balwani, E. Sardh, P. Ventura [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 382, № 24. – P. 2289–2301.
4. Lamb, Y.N. Inclisiran: first approval / Y.N. Lamb // *Drugs*. – 2021. – Vol. 81. – P. 389–395.
5. Li, F. Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins / F. Li // *Annual Review of Virology*. – 2016. – Vol. 3, № 1. – P. 237 – 261.

6. Structural insights into SARS – CoV – 2 proteins / R. Arya, S. Kumari, B. Pandey [et al.] // Journal of Molecular Biology. – 2021. – Vol. 433, №2. – P. 166725.
7. 'Spikeopathy': COVID – 19 Spike Protein Is Pathogenic, from Both Virus and Vaccine mRNA / P.I. Parry, A. Lefringhausen, C. Turni [et al.] // Biomedicines. – 2023. – Vol. 11, № 8. – P. 2287.
8. An mRNA vaccine against SARS – CoV – 2 – preliminary report / L.A. Jackson, E.J. Anderson, N.G. Roupael [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 383, № 20. – P. 1920–1931.
9. Anderson, S. CBER Plans for Monitoring COVID – 19 Vaccine Safety and Effectiveness / S. Anderson // U.S. Food & Drug Administration (FDA): Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee meeting. – 2020.
10. Bergman, F. CDC: 143,233% Surge in Fatal Cancers Among Vaxxed Americans / F. Bergman // Morbidity and Mortality Weekly Report. – 2023.
11. Preclinical and clinical demonstration of immunogenicity by mRNA vaccines against H10N8 and H7N9 influenza viruses / K. Bahl, J.J. Senn, O. Yuzhakov, [et al.] // Molecular Therapy. – 2017. – Vol. 25, № 6. – P. 1316 – 1327.
12. Dendrimer – RNA nanoparticles generate protective immunity against lethal Ebola, H1N1 influenza, and toxoplasma gondii challenges with a single dose / J.S. Chahal, O.F. Khan, C.L. Cooper [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2016. – Vol. 113, № 29. – P. E4133 – E4142.
13. Petkar, P.B. Vaccines for cancer prevention and cure / P.B. Petkar, H.G. Mendhe, S.G. Choudhari // Journal of Family Medicine and Primary Care. – 2023. – Vol. 12, № 8. – P. 18–25.
14. Characterization of HIV – 1 nucleoside – modified mRNA vaccines in rabbits and rhesus macaques / N. Pardi, C.C. LaBranche, G. Ferrari [et al.] // Molecular Therapy Nucleic Acids. – 2019. – Vol 15. – P. 36 – 47.
15. A multiclade env – gag VLP mRNA vaccine elicits tier – 2 HIV – 1 – neutralizing antibodies and reduces the risk of heterologous SHIV infection in macaques / P. Zhang, E. Narayanan, Q. Liu [et al.] // Nature Medicine. – 2021. – Vol. 27, № 12. – P. 2234 – 2245.
16. Direct Cryo – ET observation of platelet deformation induced by SARS – CoV – 2 spike protein / C.C. Kuhn, N. Basnet, S. Bodakuntla [et al.] // Nature Communications. – 2023. – Vol. 14, № 1. – P. 620.
17. Boretti, A. mRNA vaccine boosters and impaired immune system response in immune compromised individuals: a narrative review / A. Boretti // Clinical and Experimental Medicine. – 2024. – Vol. 24, № 1. – P. 23.
18. Autoimmune and autoinflammatory conditions after COVID – 19 vaccination. New case reports and updated literature review / Y. Rodriguez, M. Rojas, S. Beltran [et al.] // Journal of Autoimmunity. – 2022. – Vol. 132. – P. 102898.
19. The mRNA – LNP platform's lipid nanoparticle component used in preclinical vaccine studies is highly inflammatory / S. Ndeupen, Z. Qin, S. Jacobsen [et al.] // iScience. – 2021. – Vol. 24, № 12.

Сведения об авторах

А.А. Селиверстова * – студент

О.Г. Makeev – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой,

Information about the authors

A.A. Seliverstova* – Student

O.G. Makeev – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

angelina2222@bk.ru

УДК: 581.135.51:61

ВЛИЯНИЕ ЭФИРНОГО МАСЛА ЛАВАНДЫ НА АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ И ЧАСТОТУ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ ЧЕЛОВЕКА

Суркова Екатерина Витальевна, Чигарёва Полина Алексеевна, Баньков Валерий Иванович

Кафедра нормальной физиологии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Ароматерапия – это распространённая методика для лечения и профилактики различных заболеваний. Эфирное масло лаванды, обладающее седативными свойствами, является одним из самых используемых в ароматерапии. **Цель исследования** – оценить воздействие эфирного масла лаванды на артериальное давление, частоту сердечных сокращений и психофизиологическое состояние. **Материал и методы.** Проведено исследование по воздействию лавандового масла на сердечно – сосудистую систему. В эксперименте приняли участие 70 испытуемых. Каждому участнику измеряли артериальное давление и частоту сердечных сокращений до и после воздействия маслом лаванды по методике ароматерапии. Впоследствии рассчитывался показатель пульсового давления и индекс Кердо, на основании которого испытуемых делили на три группы: с нормальным состоянием вегетативной нервной системы, имеющие симпатическую и парасимпатическую активность. Проведён опрос студентов Уральского Государственного Медицинского Университета в марте 2025 года на предмет актуальности темы. **Результаты.** Реакция сердечно – сосудистой системы в группах испытуемых с нормальным и парасимпатическим тонусом повысилась, при этом испытуемые с нормальной активностью отмечали успокаивающее действие, а с парасимпатической активностью не заметили изменений. В то время как в группе испытуемых с симпатическим тонусом показатели повысились незначительно, участники так же отмечали седативное действие. **Выводы.** Эфирное масло лаванды обладает ограниченным седативным