

Ретроградная лимфатическая доставка: новая концепция терапии
симптомного бешенства

Г.С. Ягодкин

**Саратовский национальный исследовательский государственный
университет им. Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, Российская
Федерация,
g.yagodckin@yandex.ru,**

Аннотация. Бешенство продолжает оставаться одним из немногих заболеваний со 100% летальностью после проявления первых клинических симптомов. Были проанализированы источники, посвященные истории попыток терапии бешенства. За исключением единичных случаев успеха, в настоящий момент не существует эффективной терапии бешенства после проявления клинических симптомов. Ключевым препятствием является гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), делающий центральную нервную систему недоступной для терапевтических агентов. Анализ современных данных демонстрирует, что ретроградный транспорт наночастиц через глубокие шейные лимфатические узлы в менингеальные лимфатические сосуды (МЛС) открывает принципиально новый путь для преодоления ГЭБ. На этом основании выдвигается гипотеза о целевой доставке антител и противовирусных препаратов непосредственно в МЛС как о перспективном методе терапии симптомного бешенства.

Ключевые слова: бешенство, лечение, симптомная стадия, гематоэнцефалический барьер, менингеальные лимфатические сосуды, глубокие шейные лимфатические узлы, ретроградная доставка, антитела.

Abstract. Rabies remains one of the few diseases with a 100% fatality rate after the first clinical symptoms appear. An analysis of sources devoted to the history of rabies therapy attempts was conducted. With the exception of isolated successful cases, there is currently no effective treatment for rabies after the onset of clinical symptoms. The key obstacle is the blood-brain barrier (BBB), which makes the central nervous system inaccessible to therapeutic agents. Analysis of recent data demonstrates that the retrograde transport of nanoparticles via the deep cervical lymph nodes to the meningeal lymphatic vessels (MLVs) opens up a fundamentally new pathway for overcoming the BBB. Based on this, a hypothesis is put forward that targeted delivery of antibodies and antiviral drugs directly to the MLVs is a promising method for treating symptomatic rabies.

Keywords: rabies, treatment, symptomatic stage, blood-brain barrier, meningeal lymphatic vessels, deep cervical lymph nodes, retrograde delivery, antibodies.

Введение

В настоящее время бешенство остается одним из немногих заболеваний, неизлечимых после появления первых симптомов. Единственной мерой, позволяющей предотвратить летальный исход, является своевременная постконтактная профилактика, направленная на выработку иммунного ответа до проникновения вируса в центральную нервную систему. Она включает немедленное введение вакцины и антирабического иммуноглобулина непосредственно после укуса.

Бешенство продолжает оставаться серьезной угрозой глобального здравоохранения, особенно в странах Азии и Африки, ежегодно приводя к десяткам тысяч смертей, 40% из которых приходится на детей младше 15 лет [1].

Многочисленные попытки разработки терапии, включая противоречивый «Протокол Милуоки» [2], не показали воспроизводимой эффективности [3, 4]. Гематоэнцефалический барьер (БВВ) является главным препятствием на пути доставки терапевтических агентов в Центральную Нервную систему. Однако недавнее открытие Менингеальных Лимфатических Сосудов (MLVs) [5] показывает, что ЦНС не полностью изолирована от иммунной системы. Также было доказано наличие ретроградного пути доставки наночастиц в МЛС через Глубокие Шейные Лимфатические Узлы (dCLN) [6]. Совокупность этих данных позволяет рассматривать лимфатическую систему, ассоциированную с ЦНС, не только как элемент иммунной защиты, но и как потенциальный естественный канал для направленной терапии. Это формирует теоретическую основу для новой стратегии, использующей ретроградный транспорт для доставки препаратов в мозг.

Анализ литературных данных по проблеме

С 1970 года зафиксировано лишь 20 случаев выздоровления или длительного выживания после проявления клинических симптомов, только 4 пациента «практически полностью восстановили здоровье». Большинство выживших (85%) – дети и подростки (от 4-17). Более чем в 80% случаев отмечены «серьезные неврологические последствия» [7].

Ранее предполагалось, что введение организма в медикаментозную кому может повысить выживаемость на симптомной стадии. Это предположение легло в основу знаменитого «Протокола Милуоки». В 2004-2005 году имел место случай полного выздоровления пациента [2].

Однако, несмотря на множественные попытки в дальнейшем, «Протокол Милуоки» не показал воспроизводимой эффективности [3, 4]. Из 20 известных случаев выживания только 4 пациента проходили лечение по данному протоколу [7]. В то же время, согласно другим критериям, из 39 случаев применения как оригинального протокола Милуоки, так и его

бразильской модификации (Протокол Ресифи), было выявлено – 11 выживших (28%) [8]. Ключевым отличием бразильского протокола стала отмена седации в зависимости от титра антител в ликворе, а не по календарному принципу, что, однако, не привело к кардинальному повышению успеха [8].

В 85% случаев выздоровление было ассоциировано с наличием высоких титров антител в ликворе. Естественный иммунный ответ далеко не всегда способен своевременно и в достаточном объеме преодолеть ГЭБ. Таким образом, центральной задачей разработки методов лечения становится искусственное обеспечение этой доставки [7].

Важным доказательством принципиальной возможности терапии симптомного бешенства являются недавние экспериментальные данные.

В 2020 году было представлено беспрецедентное исследование, в котором комбинация двух человеческих моноклональных антител (mAb) (RVC20 и RVCS8) впервые позволила добиться излечения симптомного бешенства у мышей [9]. Этот метод обеспечил выживаемость до 33.3% даже при начале терапии на симптомной стадии заболевания [9]. Антитела вводились одновременно внутримышечно и непосредственно в центральную нервную систему путем интрацеребровентрикулярной инфузии.

Дальнейшие исследования механизмов терапии моноклональными антителами подтверждают её эффективность. Инъекция антител проводилась внутривенно, на 3, 5 и 7 день после заражения. Ключевыми условиями успеха названы не только нейтрализующие свойства антител, но и их способность активировать Т-клеточный иммунный ответ и Fc-зависимые механизмы в ЦНС [10]. Таким образом, основным препятствием для терапии является не абсолютная неизлечимость болезни, а проблема доставки терапевтических агентов через гематоэнцефалический барьер в нужном количестве.

Заключение

Анализ литературы позволяет заключить, что наметился значительный прогресс в создании методов лечения после проявления симптомов. Накопленные данные о случаях выживания пациентов доказывают, что выздоровление даже после проникновения вируса в ЦНС принципиально возможно.

В ходе лабораторных исследований доказано, что интрацеребровентрикулярное введение комбинации моноклональных антител позволило добиться полного излечения симптомных животных [9]. Положительные результаты, хотя и с меньшей эффективностью, демонстрируются даже при системном введении мощных нейтрализующих антител [10].

Однако интрацеребровентрикулярное введение представляет собой высокоинвазивную процедуру, малопригодную для широкого клинического применения, особенно в регионах с ограниченными ресурсами, наиболее подверженных бешенству.

На основании данных о ретроградном транспорте наночастиц через MLVs мы выдвигаем следующую гипотезу: целенаправленная инъекция терапевтических агентов (антител и siRNA) в глубокие шейные лимфатические узлы (dCLN) обеспечит их доставку в MLVs и повысит выживаемость при проявлении симптомов бешенства.

Вирус бешенства также вызывает окислительный стресс и дисфункцию митохондрий [4, 11]. Для защиты нейронов предполагается использовать вводимый внутривенно мелатонин. Мелатонин нейтрализует окислительный стресс и защищает митохондрии [12, 13]. Существует, однако, риск того, что антиапоптотическое действие мелатонина [14] помешает элиминации зараженных нейронов. Данный эффект может быть нивелирован правильно подобранными дозами.

Ранние клинические протоколы лечения бешенства, подразумевавшие использование комы как основного терапевтического агента, не показали воспроизводимой эффективности. Тем не менее, мы предполагаем что терапевтическая кома может играть вспомогательную роль при терапии симптомного бешенства, замедляя распространение вируса по ЦНС, путем снижения метаболизма нейронов.

Комбинация этих методов может обеспечить повышение выживаемости при симптомном бешенстве.

В случае своего подтверждения в ходе последующих экспериментальных исследований, данная гипотеза способна привести к революционному прорыву в медицине – созданию первой эффективной терапии бешенства после проявления клинических симптомов, что кардинально изменит прогноз для пациентов.

Помимо прямого прикладного применения для борьбы с бешенством, реализация данной концепции будет иметь фундаментальное значение. Она представит доказательство возможности использования лимфатической системы мозга в качестве «Шлюза» для целевой доставки терапевтических агентов. На основе данной платформы могут быть разработаны методы терапии для широкого спектра нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, онкологий головного мозга.

Список литературы

- 1 World Health Organization. Rabies. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/health-topics/rabies> (дата обращения: 15.11.2025).
- 2 Willoughby Jr R. E., Tieves K. S., Hoffman G. M., Ghanayem N. S., Amlie-Lefond C. M., Schwabe M. J., ... & Rupprecht C. E. Survival after treatment of rabies with induction of coma. *New England Journal of Medicine*, 2005, Vol. 352, № 24, P. 2508–2514. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050382>
- 3 Zeiler F. A., Jackson A. C. Critical appraisal of the Milwaukee protocol for rabies: this failed approach should be abandoned. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 2016, Vol. 43, № 1, P. 44–51. <https://doi.org/10.1017/cjn.2015.331>
- 4 Jackson A. C. Demise of the Milwaukee protocol for rabies. *Clinical Infectious Diseases*, 2025, P. ciaf157. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaf157>
- 5 Louveau A., Smirnov I., Keyes T. J., Eccles J. D., Rouhani S. J., Peske J. D., ... & Kipnis J. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature*, 2015, Vol. 523, № 7560, P. 337–341. <https://doi.org/10.1038/nature14432>
- 6 Ramos-Zaldívar H. M., Polakovicova I., Salas-Huenuleo E., Yefi C. P., Silva-Ancahuail D., Jara-Guajardo P., ... & Andia M. E. The cervical and meningeal lymphatic network as a pathway for retrograde nanoparticle transport to the brain. *International Journal of Nanomedicine*, 2024, P. 10725–10743. <https://doi.org/10.2147/IJN.S477159>
- 7 Метлин А.Е., Ботвинкин А.Д., Елаков А. Л., Груздев К.Н. Случаи выздоровления людей от бешенства и прижизненная диагностика лиссавирусных энцефалитов. *Вопросы вирусологии*. 2019; 64(1): 42-48. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2019-64-1-42-48>.
- 8 Ledesma L. A., Lemos E. R. S., Horta M. A. Comparing clinical protocols for the treatment of human rabies: the Milwaukee protocol and the Brazilian protocol (Recife) // *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. – 2020. – Т. 53. – С. e20200352.
- 9 de Melo GD, Sonthonnax F, Lepousez G, Jouvion G, Minola A, Zatta F, Larrous F, Kergoat L, Mazo C, Moigneu C, Aiello R, Salomoni A, Brisebard E, De Benedictis P, Corti D, Bourhy H. A combination of two human monoclonal antibodies cures symptomatic rabies. *EMBO Mol Med*. 2020 Nov 6;12(11):e12628. <https://doi.org/10.15252/emmm.202012628>.
- 10 Mastraccio KE, Huaman C, Coggins SA, Clouse C, Rader M, Yan L, Mandal P, Hussain I, Ahmed AE, Ho T, Feasley A, Vu BK, Smith IL, Markotter W, Weir DL, Laing ED, Broder CC, Schaefer BC. mAb therapy controls CNS-resident lyssavirus infection via a CD4 T cell-

dependent mechanism. *EMBO Mol Med.* 2023 Oct 11; 15(10):e16394. <https://doi.org/10.15252/emmm.202216394>.

- 11 Jackson A. C., Kammouni W., Fernyhough P. Role of oxidative stress in rabies virus infection // *Advances in virus research*, 2011, Vol. 79, P. 127-138.
- 12 Korkmaz A., Reiter R. J., Topal T., Manchester L. C., Oter S., & Tan D. X. Melatonin: an established antioxidant worthy of use in clinical trials. *Molecular Medicine*, 2009, Vol. 15, № 1-2, P. 43–50. <https://doi.org/10.2119/molmed.2008.00117>
- 13 Reiter R. J., Mayo J. C., Tan D. X., Sainz R. M., Alatorre-Jimenez M., & Qin L. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. *Journal of Pineal Research*, 2016, Vol. 61, № 3, P. 253–278. <https://doi.org/10.1111/jpi.12360>
- 14 Kitidee K., Samutpong A., Pakpian N., Wisitponchai T., Govitrapong P., Reiter R. J., & Wongchitrat P. Antiviral effect of melatonin on Japanese encephalitis virus infection involves inhibition of neuronal apoptosis and neuroinflammation in SH-SY5Y cells. *Scientific Reports*, 2023, Vol. 13, № 1, P. 6063. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-33254-4>

References

- 1 World Health Organization. Rabies [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/health-topics/rabies> (accessed: 15.11.2025).
- 2 Willoughby Jr R. E., Tieves K. S., Hoffman G. M., Ghanayem N. S., Amlie-Lefond C. M., Schwabe M. J., ... & Rupprecht C. E. Survival after treatment of rabies with induction of coma. *New England Journal of Medicine*, 2005, Vol. 352, № 24, P. 2508–2514. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050382>
- 3 Zeiler F. A., Jackson A. C. Critical appraisal of the Milwaukee protocol for rabies: this failed approach should be abandoned. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 2016, Vol. 43, № 1, P. 44–51. <https://doi.org/10.1017/cjn.2015.331>
- 4 Jackson A. C. Demise of the Milwaukee protocol for rabies. *Clinical Infectious Diseases*, 2025, P. ciaf157. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaf157>
- 5 Louveau A., Smirnov I., Keyes T. J., Eccles J. D., Rouhani S. J., Peske J. D., ... & Kipnis J. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature*, 2015, Vol. 523, № 7560, P. 337–341. <https://doi.org/10.1038/nature14432>
- 6 Ramos-Zaldívar H. M., Polakovicova I., Salas-Huenuleo E., Yefi C. P., Silva-Ancahuail D., Jara-Guajardo P., ... & Andia M. E. The cervical and meningeal lymphatic network as a pathway for retrograde nanoparticle transport to the brain. *International Journal of Nanomedicine*, 2024, P. 10725–10743. <https://doi.org/10.2147/IJN.S477159>
- 7 Metlin A.E., Botvinkin A.D., Elakov A. L., Gruzdev K.N. Cases of human convalescence from rabies and lifetime diagnostics of lyssavirus encephalitis. *Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian journal)*. 2019; 64(1):42-48. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2019-64-1-42-48>.
- 8 Ledesma L. A., Lemos E. R. S., Horta M. A. Comparing clinical protocols for the treatment of human rabies: the Milwaukee protocol and the Brazilian protocol (Recife) // *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. – 2020. – T. 53. – C. e20200352.
- 9 de Melo GD, Sonthonnax F, Lepousez G, Jouvion G, Minola A, Zatta F, Larrous F, Kergoat L, Mazo C, Moigneu C, Aiello R, Salomoni A, Brisebard E, De Benedictis P, Corti D, Bourhy H. A combination of two human monoclonal antibodies cures symptomatic rabies. *EMBO Mol Med*. 2020 Nov 6;12(11):e12628. <https://doi.org/10.15252/emmm.202012628>.
- 10 Mastraccio KE, Huaman C, Coggins SA, Clouse C, Rader M, Yan L, Mandal P, Hussain I, Ahmed AE, Ho T, Feasley A, Vu BK, Smith IL, Markotter W, Weir DL, Laing ED, Broder CC, Schaefer BC. mAb therapy controls CNS-resident lyssavirus infection via a CD4 T cell-

dependent mechanism. *EMBO Mol Med.* 2023 Oct 11; 15(10):e16394. <https://doi.org/10.15252/emmm.202216394>.

- 11 Jackson A. C., Kammouni W., Fernyhough P. Role of oxidative stress in rabies virus infection // *Advances in virus research*, 2011, Vol. 79, P. 127-138.
- 12 Korkmaz A., Reiter R. J., Topal T., Manchester L. C., Oter S., & Tan D. X. Melatonin: an established antioxidant worthy of use in clinical trials. *Molecular Medicine*, 2009, Vol. 15, № 1-2, P. 43–50. <https://doi.org/10.2119/molmed.2008.00117>
- 13 Reiter R. J., Mayo J. C., Tan D. X., Sainz R. M., Alatorre-Jimenez M., & Qin L. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. *Journal of Pineal Research*, 2016, Vol. 61, № 3, P. 253–278. <https://doi.org/10.1111/jpi.12360>
- 14 Kitidee K., Samutpong A., Pakpian N., Wisitponchai T., Govitrapong P., Reiter R. J., & Wongchitrat P. Antiviral effect of melatonin on Japanese encephalitis virus infection involves inhibition of neuronal apoptosis and neuroinflammation in SH-SY5Y cells. *Scientific Reports*, 2023, Vol. 13, № 1, P. 6063. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-33254-4>