

## Филовирусные инфекции: наука и инновации

Л.Н. Афтаева, В.Л. Мельников, А.В. Арехина

*Пензенский государственный университет  
440026, г. Пенза, ул. Лермонтова, 3*

### Резюме

Эпидемии филовирусных геморрагических лихорадок последних лет демонстрируют рост заболеваемости, сокращение интервалов между вспышками, возникновение риска распространения инфекции на эндемичные территории. Инфекции, вызванные филовирусами, сопряжены с высокими значениями летальности по причине сложности патогенеза, многообразия путей распространения, тяжелыми и зачастую необратимыми клиническими проявлениями. В обзоре собраны сведения, отражающие современные представления о таксономии и устройстве генома филовирусов, эпидемиологии, патогенезе, клинической картине, диагностике, способах лечения и иммунопрофилактики геморрагических лихорадок. Согласно последнему пересмотру таксономии филовирусов Международным комитетом по таксономии вирусов (МКТВ), семейство включает восемь родов, 15 видов и 16 вирусов. Геном представлен отрицательной цепью РНК, которая включает семь генов, кодирующих семь структурных белков. В ареал инфекций входят Африка, Южная и Центральная Европа, Юго-Восточная Азия, Китай. Природным резервуаром филовирусов являются плодоядные млекопитающие крыланы. В основе инфекционного процесса лежит aberrantная выработка провоспалительных цитокинов. Заболевание протекает с последовательной сменой трех периодов: продромального, периода генерализации и терминального. Основным методом диагностики филовирусных инфекций признана ПЦР с обратной транскрипцией в режиме реального времени. Этиотропная терапия основана на применении моноклональных антител против вирусного гликопротеина. Представлены сведения о двух вакцинах, одобренных для применения ВОЗ, и о вакцинах, которые разработаны и зарегистрированы на территории Российской Федерации и Китая и разрешены к применению.

**Ключевые слова:** филовирусы, вирус Эбола, вирус Марбург, вирус Лловиу, таксономия, вирусный геном, репликация, эпидемиология, вакцинопрофилактика.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Афтаева Л.Н., e-mail: l.aftaeva@mail.ru

**Для цитирования:** Афтаева Л.Н., Мельников В.Л., Арехина А.В. Филовирусные инфекции: наука и инновации. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(6):17–31. doi: 10.18699/SSMJ20240602

## Filovirus infections: science and innovation

L.N. Aftaeva, V.L. Melnikov, A.V. Arekhina

*Penza State University  
440026, Penza, Lermontova st., 3*

### Abstract

Epidemics of Filovirus Hemorrhagic Fevers demonstrate an increase in incidence, a reduction in the intervals between outbreaks, the emergence of a risk of infection spreading to non-endemic regions in recent years. Filovirus infections are associated with high mortality due to the complexity of pathogenesis, the variety of spread routes, and severe and often irreversible clinical manifestations. The review contains information reflecting modern ideas about the taxonomy and structure of the genome of filoviruses, epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, methods of treatment and immunoprophylaxis of hemorrhagic fevers. According to the latest revision of family *Filoviridae* taxonomy by the International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV), the family includes eight genera, 15 species and 16 viruses. The genome is represented by a negative RNA strand that includes seven genes encoding seven structural proteins. The area of infections includes Africa, South and Central Europe, Southeast Asia, China. The natural reservoir of filoviruses is the fruit-bats mammals. The infectious process is based on the aberrant production of proinflammatory cytokines. There are three periods of the disease: prodromal, generalization and terminal. The main method for diagnosing filovirus

infections is recognized as a reverse transcription-polymerase chain reaction in real time. Etiotropic therapy is based on the use of monoclonal antibodies against viral glycoprotein. The World Health Organization has approved two vaccines against Filovirus Infections for use. Several vaccines approved for use have been developed and registered on the territory of the Russian Federation and China.

**Key words:** filoviruses, Ebola virus, Marburg virus, Lloviu cuevavirus, taxonomy, viral genome, replication, epidemiology, vaccinal prevention.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author:** Aftaeva L.N., e-mail: l.aftaeva@mail.ru

**Citation:** Aftaeva L.N., Melnikov V.L., Arekhina A.V. Filovirus infections: science and innovation. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(6):17–31. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240602

## Введение

Филовирусные геморрагические лихорадки представляют собой группу особо опасных инфекций, вызываемых РНК-содержащими оболочечными вирусами семейства Filoviridae [1]. Первая вспышка филовирусных инфекций произошла в 1967 г. в Югославии (Белград) и Германии (Франкфурт, Марбург). Р. Зигерт впервые выделил вирус в лаборатории г. Марбург. Впоследствии ограниченные вспышки болезни Марбург отмечались в Африке. В 1976 г. в Судане и Заире примерно в одно и то же время произошли две новые вспышки, выделенного возбудителя отнесли к новому виду филовирусов, по месту обнаружения обозначив вирусом Эбола. В декабре 2013 г. в Гвинее возникла эпидемия лихорадки Эбола, крайне стремительно распространившаяся на соседние страны. В 2014 г. ВОЗ объявила геморрагическую лихорадку Эбола международной угрозой общественному здоровью. Эпидемия завершилась только к 2016 г. [1–5]. В последние годы ВОЗ фиксирует вспышки филовирусных геморрагических лихорадок на разных территориях Африки (табл. 1).

Низкая обеспеченность препаратами для патогенетической терапии (из-за которой преимущество отдано симптоматическому лечению) обусловлена ограниченными возможностями для углубленных медико-биологических исследований в эндемичных странах. Более того, работа с высококонтагиозным вирусным материалом требует максимальных условий защиты, создание которых может быть затруднено [4, 13–15].

## Таксономия

Семейство филовирусов является одним из восьми семейств, отнесенных к порядку Mononegavirales [16], и включает восемь родов и 15 видов для 16 вирусов. Последний вариант таксономии филовирусов утвержден в апреле 2023 г. (табл. 2) [17].

## Структура вирусных частиц и геном филовирусов

Для вирионов филовирусов характерна нитчатая структура (от лат. *filum* – «нить»). Выделяют прямые, сферические, изогнутые конфигурации. Размер вирусной частицы достигает 14×80 нм [13]. В основе строения вирусного нуклеокапсида лежит принцип спиральной симметрии [13, 21].

Геном вирусов представлен отрицательной цепью РНК, которая включает семь генов, ответственных за кодировку семи структурных белков. Гены расположены в следующей последовательности [13, 22]: нуклеопротеин (NP), кофактор РНК-зависимой РНК-полимеразы (VP35), матричный белок (VP40), гликопротеин (GP), белок активации репликации-транскрипции (VP30), второстепенный матричный белок (VP24), РНК-зависимая РНК-полимераза (L). Геном достаточно длинный ( $\approx 19$  Кб), содержит перекрывающиеся гены, уникальные сигналы инициации и терминации транскрипции, открытую рамку считывания, которая кодирует уникальный структурный белок – VP24, не имеющий гомологов в других вирусах, относящихся к мононегавирусам [16]. Геном ортоэболавирусов дополнен еще одним геном – *sGP*. Белок *sGP* представляет собой секретируемую неструктурную форму гликопротеина и служит своеобразным маркером лихорадки Эбола [4]. Еще одним важным свойством ортоэболавирусов является редактирование РНК, выступающее механизмом диверсификации вирусов и фактором вирулентности [23].

## Механизмы внутриклеточной репродукции филовирусов

Проникновение филовирусов в клетки происходит в ходе последовательной смены трех фаз: прикрепления, эндоцитоза и слияния [2]. В настоящее время механизм прикрепления вируса к клетке не исследован во всей полноте. При этом

**Таблица 1.** Вспышки филовирусных инфекций, зарегистрированные в период с февраля 2021 г. по июнь 2023 г.

**Table 1.** Outbreaks of filovirus infections reported between February 2021 and June 2023

География распространения	Период	Возбудитель	Зарегистрированные случаи заболевания		
			Общее число случаев заболевания / подтвержденных / вероятных	Число случаев выздоровления	Число смертельных исходов (коэффициент летальности, %)
Демократическая Республика Конго. Медико-санитарные зоны: Биена, Музиенене, Катва, Бутембо (провинция Северное Киву) [6]	7.02.2021–03.2021	Ebola virus	12 / 11 / 1	6	6 (50)
Гвинейская Республика (префектура Нзерекоре, регион Нзерекоре) [7]	14.02.2021–19.06.2021	Ebola virus	23 / 16 / 7	11	12 (52)
Демократическая Республика Конго (Мбандак) [8]	23.04.2022	Ebola virus	Не уточнено / 2 / –	Не уточнено	2 (–)
Республика Гана (области Ашанти и Саванна, Западный регион) [9]	07.07.2022–16.09.2022	Marburg virus	3 / 3 / –	1	2 (67)
Республика Уганда (округа Буньягабу, Джинджа, Кагади, Кампала, Кассанда, Кьегегва, Масака, Мубенде и Вакисо) [10]	20.09.2022–11.01.2023	Sudan virus	164 / 142 / 22	87	77 (47)
Республика Экваториальная Гвинея [11]	13.02.2023–08.06.2023	Marburg virus	40 / 17 / 23	5	35 (75 среди подтвержденных)
Объединенная Республика Танзания (район Букоба области Кагера) [12]	21.03.2023–02.06.2023	Marburg virus	9 / 8 / 1 (индексный пациент)	3	6 (67)

установлено, что главным детерминантом восприимчивости клеток к филовирусной инфекции является белок NPC-1 (холестериновый транспортер Ниманна–Пика С1) [22, 24]. В реализации всех этапов проникновения филовирусов в клетку большую роль играет действие ферментных систем хозяина [2]. Связывание с поверхностными рецепторами клеток производит вирусный GP. Контакт гликопротеина с NPC-1 или HAVCR1/TIM-1 стимулирует активность эндосомальных цистеиновых протеаз хозяина, под действием которых GP расщепляется, и его фиксация к рецепторам укрепляется. Более того, действие ферментов способствует активации GP.

По завершении прикрепления к клетке вирионы подвергаются клеточному эндоцитозу. Предполагают, что протеолитическое расщепление вирусного GP1 происходит и внутри эндоцитозных пузырьков под действием ранее упомянутых ферментов. Далее вирусный геном и белки – NP, VP35, VP30, L – высвобождаются в клеточный

цитозоль, инициируя репликацию. Активность VP35 и L приводит к образованию мРНК, служащей образцом для репликации РНК вирусов [13]. В эндоплазматическом ретикулуме синтезируется GP, который подвергается последовательным посттрансляционным преобразованиям. Аппарат Гольджи расщепляет вирионный GP, который транспортируется к мультивезикулярным телам и к мембране клетки для сборки новых вирионов [2]. Непосредственно сборку вирионов филовирусов и регуляцию их почкования производит матричный белок VP40. Второстепенный матричный белок VP24 также включается в процессы сборки, участвуя в построении нуклеокапсида и контролируя механизмы транскрипции и трансляции [13, 22]. Объединение синтезированных элементов воедино происходит на клеточной мембране [13]. Нуклеокапсиды готовых вирусных частиц внедряются в мембрану, подконтрольную VP40. Матричный белок стимулирует почкование вирионов, его усиливают белки

Таблица 2. Таксономия семейства Filoviridae

Table 2. Taxonomy of Filoviridae family

Название рода	Название вида	Название вируса (сокращение)
<i>Orthoebolavirus</i>	<i>Orthoebolavirus bombaliense</i>	Bombali virus (BOMV)
	<i>Orthoebolavirus bundibugyoense</i>	Bundibugyo virus (BDBV)
	<i>Orthoebolavirus restonense</i>	Reston virus (RESTV)
	<i>Orthoebolavirus sudanense</i>	Sudan virus (SUDV)
	<i>Orthoebolavirus taiense</i>	Tai Forest virus (TAFV)
	<i>Orthoebolavirus zairense</i>	Ebola virus (EBOV)
<i>Orthomarburgvirus</i>	<i>Orthomarburgvirus marburgense</i>	Marburg virus (MARV) Ravn virus (RAVV)
<i>Cuevavirus</i>	<i>Cuevavirus lloviuense</i>	Lloviu virus (LLOV)
<i>Dianlovirus</i>	<i>Dianlovirus menglaense</i>	Měngla virus (MLAV)
<i>Striavirus</i>	<i>Striavirus antennarii</i>	Xīlǎng virus (XILV)
<i>Thamnovirus</i>	<i>Thamnovirus kanderense</i>	Kander virus (KNDV)
	<i>Thamnovirus percae</i>	Fiwi virus (FIWIV)
	<i>Thamnovirus thamnaconi</i>	Huangjiāo virus (HUJV)
<i>Tapjovirus</i>	<i>Tapjovirus bothropis</i>	Tapajos virus (TAPV)
<i>Oblavirus</i>	<i>Oblavirus percae</i>	Oberland virus (OBLV)
<i>Loebvirus</i>	<i>Loebvirus percae</i>	Lotschberg virus (LTBV)

**Примечание.** Lloviu virus обнаружен в 2002 г. в пещере Куэва-де-Вилья-Лус в Испании у летучих мышей *Miniopterus schreibersii* [13, 16, 18] и считается не патогенным для человека [4, 19, 20]. Род *Loebvirus* предложен для рассмотрения летом 2023 г. и нуждается в оценке Международного комитета по таксономии вирусов [17].

NP, GP, VP24. Нуклеокапсиды ассоциируются с латеральной поверхностью клеточной мембраны, которая энкапсидирует их, после чего вирионы филловирусов высвобождаются на поверхность клетки и их выход завершается [2, 25].

### Эпидемиология

Филловиральные лихорадки являются зоонозами. В ареал инфекций входят Африка, Южная и Центральная Европа, Юго-Восточная Азия, Китай. Важно отметить, что животное – резервуар вирусов – внешне абсолютно здорово, однако выступает вирусносителем и вирусовыделителем [2, 19]. На сегодняшний день природным резервуаром филловирусов признаны представители отряда рукокрылых (Chiroptera) – крыланы. Ранее выдвинуто предположение, согласно которому резервуаром инфекции считали летучих мышей, отнесенных к этому же отряду. Однако высокая восприимчивость последних к филловиральным инфекциям, установленная относительно недавно, создает основание считать их временными хозяевами возбудителей, способными передавать инфекцию другим животным [19]. Определение антител к филловирусам у некоторых видов летучих мышей рода *Rousettus* стало причиной рассмотрения их в качестве резервуара инфекций [5]. У насекомоядных летучих мышей *Rousettus* и *Eonycteris* в Китае обнаружены генетически

дивергентные филловирусы, продемонстрировавшие 61–99%-ю гомологию с родом *Dianlovirus* [2]. Крыланы – обитающие в тропических лесах плодоядные млекопитающие из семейства Pteropodidae (крылановые), внутри которого выделены три вида: *Hypsignathus monstrosus*, *Epotops franqueti* и *Myonycteris torquata* [4]. Параметры строения крыланов, в частности, длина тела до 40 см и масса до 1,5 кг, делают их мясом пригодным для использования в пищу, что служит значимым путем распространения инфекции [5]. Эти особенности создают разницу между летучими мышами и крыланами, поэтому последние отнесены к отдельному подотряду [19].

Крыланы и летучие мыши выделяют вирус в окружающую среду со слюной, мочой, испражнениями. Крыланы сбрасывают с деревьев недоеденные фрукты, подбираемые другими животными (например, антилопами), которых люди отлавливают на пропитание. Широкое распространение получает приготовление разнообразных блюд непосредственно из крыланов [4, 19]. Человек, высшие приматы (Anthropoidea), дикобразы, антилопы выступают промежуточными хозяевами вирусов. Подчеркивается, что заражение именно человека и приматов приводит к развитию геморрагической лихорадки, которая характеризуется высоким показателем летальности [2, 19]. В популяции приматов наибольшей чувствительностью к возбу-

тению обладают представители человекообразных обезьян, в частности гориллы *Gorilla gorilla* и шимпанзе *Pan troglodytes* [5].

Выделяют следующие механизмы передачи филовирусных инфекций человеку: контактный, фекально-оральный и аспирационный. Механизм первичного инфицирования реализуется при контакте с выделениями зараженных животных или при употреблении в пищу их мяса [2]. Часто не представляется возможным определить условия, при которых произошло инфицирование самого первого больного [4]. В дальнейшем распространение инфекции среди людей происходит при непосредственном контакте с кровью и другими жидкостями и выделениями больного. Кроме того, заражению способствует контакт с предметами, контаминированными вирусом [4]. Установлено, что наиболее тяжелые быстро прогрессирующие формы лихорадок развиваются при использовании нестерильного медицинского инструментария [3]. Известно, что участие в традиционных похоронных ритуалах (особенно при условии пренебрежения мерами безопасности при захоронении) также способствует распространению инфекции ввиду высокой контагиозности тел умерших [3, 4]. К возможным путям распространения филовирусов отнесен воздушно-капельный [2, 3, 26]. К.В. Жданов и соавт. отмечают повышение вероятности заражения при выделении мокроты в ходе кашля и чихания на расстоянии примерно 1 м [4]. Большое значение в эпидемиологическом плане приобрело обнаружение вирионов филовирусов в слезной и семенной жидкостях, в ткани печени, полученной при биопсии, по истечении нескольких недель и даже месяцев после клинического выздоровления. Данная находка создает необходимость тщательного наблюдения за реконвалесцентами [2].

Интерес представляет систематизация вспышек филовирусных инфекций, представленная в исследовании М.Ю. Щелканова и соавт. Авторами выделены спелеологический, лесной, деревенский и городской типы вспышек [19]. Важной отличительной чертой эпидемий филовирусных лихорадок выступает способность возбудителя даже после однократного заражения человека спровоцировать масштабную вспышку ввиду реализации контактного пути распространения инфекции [5]. Д.В. Транквилевский и соавт. подчеркивают необходимость сплоченной деятельности государственных структур, направленной на эпидемиологический надзор и контроль [27].

### Патогенез

Входными воротами инфекции служат поврежденная кожа (в том числе микротравмы),

слизистая оболочка дыхательных путей, полости рта, глаз [2–4]. Макрофаги, моноциты и дендритные клетки являются первичными мишенями филовирусов. Именно эти клетки, по лимфатическим сосудам мигрируя в регионарные лимфатические узлы и высвобождая вирусы в систему кровообращения, инициируют диссеминацию и инфицирование резидентных макрофагов печени, селезенки, лимфатических узлов и других органов системы мононуклеарных фагоцитов [4, 28–30]. В названных органах происходят репликация и накопление филовирусов, после чего множество инфицированных клеток мигрирует в кровь с развитием виремии и проникновением вирусов в другие органы и ткани [4]. В селезенке и лимфоузлах возникают множественные некрозы фолликулов, зачастую сочетающиеся с гиперплазией элементов ретикулоэндотелия [2, 29]. К органам-мишеням «второго порядка», в клетки которых филовирусы поступают из крови, относятся печень, надпочечники, органы желудочно-кишечного тракта, скелетные мышцы, почки и головной мозг [28]. Наибольшим тропизмом филовирусы обладают к клеткам коркового слоя надпочечников и эндотелия сосудов, гепатоцитам, фибробластам, нескольким типам эпителиальных клеток [4]. Повреждение органов-мишеней проявляется в генерализованных очаговых некрозах с элементами воспаления, диффузными геморрагиями. В целом тип поражения, ассоциированного с филовирусами, можно обозначить как «разжижение» тканей [2, 4]. Поражение гепатоцитов приводит к нарушению белково-синтетической функции печени, в частности, к снижению выработки факторов свертывания крови, что проявляется коагулопатией. Инфицированные моноциты и макрофаги сверхэкспрессируют тканевый фактор, активируя каскад свертывания крови, что приводит к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию (ДВС) крови [4, 31]. Некроз коркового вещества надпочечников обуславливает недостаток ферментов, необходимых для синтеза кортикостероидов. В результате сниженного синтеза глюко- и минералокортикоидов развиваются артериальная гипотензия, гипонатриемия и гиповолемия [4]. В терминальной стадии заболевания вследствие неуправляемого действия воспалительных цитокинов происходит повреждение эндотелиоцитов, что приводит к выходу жидкости из сосудистого русла и усугублению гиповолемии [42, 8].

Механизмы реализации иммунного ответа макроорганизма, приводящие к изменениям на молекулярном уровне, в настоящее время неизвестны. Однако установлено, что в основе инфекционного процесса, склонного к генерализации

с системным поражением, лежит аберрантная выработка провоспалительных цитокинов [28]. Патогенность филовирусов обусловлена их способностью к быстрой репликации, секрецией вирусного GP и лизисом клеток системы мононуклеарных фагоцитов. Цитокины (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, хемокины), высвобождающиеся в кровь из фагоцитов, эндотелиальных и тучных клеток, разрушенных филовирусами, стимулируют иммунный ответ хозяина. Происходит активация системы Т-лимфоцитов, каскадно активируется система комплемента; в инфекционный процесс вовлекается свертывающая система крови [2]. Следует отметить, что клетки организма остаются жизнеспособными и функционально активными и после репликации в них вируса. Однако в ходе высвобождения новых вирионов из клеток вирусный GP фиксируется на наружной поверхности клеточной мембраны, становясь «мишенью» для Т-лимфоцитов. Последние атакуют GP, тем самым разрушая собственные клетки организма с формированием зон некроза и большей продукцией провоспалительных цитокинов [2].

Развивающийся на фоне иммунной дисрегуляции «цитокиновый шторм» способствует углублению нарушений на уровне микроциркуляции, гемодинамики, гемостаза и метаболизма [2, 29]. Активация Т-лимфоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов вновь приводит к нерегулируемому выбросу в кровь воспалительных цитокинов и других биологически активных веществ, способствуя тем самым становлению «порочного круга» патогенеза филовирусных лихорадок. Прогрессирует инфекционно-токсический шок [2]. Особая роль в патогенезе отведена ФНО- $\alpha$ . Как отмечено выше, именно лимфоидная ткань наиболее подвержена некрозу и истощению, поскольку инфицируется первой. Данная особенность обуславливает прогрессирующую лимфопению, однако лимфоциты не инфицируются. Снижение их количества обусловлено апоптозом. Предполагают, что ФНО- $\alpha$ , связанный с проапоптотическими лигандами, усиливает апоптоз [4, 21, 30]. Кроме того, обнаружено прямое угнетающее воздействие филовирусного гликопротеина на лимфоциты. Три параллельных процесса – апоптоз лимфоцитов некротизированной ткани, подавление функций лимфоцитов и активация сохранных лимфоцитов с выработкой цитокинов, развивающиеся одновременно, обуславливают несовершенство иммунного ответа [4].

### **Клиническая картина**

В течении инфекционного процесса выделяют три периода [2, 28]: продромальный, или период инициации, период генерализации и тер-

минальный период, или исход заболевания. Инкубационный период зависит от особенностей конкретного возбудителя и пути воздействия, достигает 3–21 суток, в среднем длится от 5–8 до 10 суток [2, 4, 28]. Продромальный период клинически неспецифичен и характеризуется возникновением гриппоподобного синдрома на 1–4-е сутки с момента заражения. К основным проявлениям относятся лихорадка и озноб, головная и мышечно-суставная боль, астения, анорексия. В 50–75 % случаев развиваются желудочно-кишечные симптомы, в частности, тошнота, рвота и диарея [2, 4, 28].

Второй период заболевания, обозначенный В.А. Маркиным как период генерализации, в работе L.C. Dupuy et al. условно подразделен на раннюю и позднюю фазы. В целом продолжается с 5-х по 13-е сутки [2, 28]. Ранняя фаза заболевания характеризуется усугублением желудочно-кишечных симптомов: появляется боль в животе, усиливаются рвота и диарея, что приводит к выраженной дегидратации. Возможны боль в груди, одышка, затрудненное глотание, судорожный синдром [28]. Поздняя фаза генерализации наступает по истечении первой недели с момента заболевания и отличается возникновением макуло-папулезной сыпи – характерного признака филовирусной инфекции. Сыпь покрывает кожу шеи, лица, верхних конечностей и склонна к шелушению. Развивается геморрагический синдром, проявляющийся петехиями и экхимозами, кровотечением из десен, субконъюнктивальным кровоизлиянием, меленой, кровавой рвотой или кашлем, мокнутием из мест венепункции. В ряде случаев возникает неврологическая симптоматика и изменяется психический статус пациента: характерны энцефалит, спутанность сознания, бред, раздражительность. Выражены лимфаденопатия и отечный синдром [2–4, 28].

Клиническая картина терминального периода филовирусных инфекций разворачивается с 13–14-х суток от начала заболевания. Характер иммунного ответа, тяжесть поражения функциональных систем и эффективность проводимого лечения определяют исход патологического процесса [2]. Характерны тяжелый ДВС-синдром, при котором одновременно возникают некупируемые носовые, маточные, желудочно-кишечные кровотечения, и прогрессирующий синдром полиорганной недостаточности. В крайне тяжелой ситуации развивается инфекционно-токсический шок, и смерть пациента наступает в течение 7–16 дней, наиболее часто – в течение 8–9-го дня [2–4, 28, 31].

В случае раннего и сильного иммунного ответа с нарастанием уровня специфических иммуноглобулинов классов М и G возможно выздоров-

ление пациента. Важным его признаком является прекращение лихорадки в период между 6-м и 11-м днем заболевания [4]. Период реконвалесценции может продолжаться 3–4 недели [3]. M.S. Bramble et al. удалось определить у выздоровевших от лихорадки Эбола сывороточные нейтрализующие антитела не только против видов рода *Orthoebolavirus*, но и против MARV [32].

Устойчивая и неконтролируемая активация иммунного ответа и воспаление, которые прогрессировали в период разгара заболевания, после устранения виремии оставляют отдаленные клинические последствия у реконвалесцентов [28]. К таким последствиям относятся астенический синдром, мышечно-суставная боль, алопеция, снижение слуха и шум в ушах, ухудшение памяти, тревожно-депрессивный синдром, сексуальная дисфункция. Наиболее частыми осложнениями филовирусных геморрагических лихорадок являются менингит, увеит, гепатит и психоз [3, 4, 28]. В исследовании P.C. Henwood et al. дана оценка характера течения филовирусных инфекций у беременных пациенток на примере заболевания лихорадкой Эбола. Ранее выдвинутое предположение о том, что беременные женщины подвергаются более высокому риску смерти, не подтверждено; среди 59 беременностей, протекавших с лихорадкой Эбола, 47 случаев (80 %) составили мертворождения или выкидыши; в 12 случаях (20 %) наблюдалось живорождение, однако все новорожденные умерли в течение первых 19 дней жизни [33].

### Диагностика

Филовирусы отнесены к возбудителям I группы биологической опасности. В настоящее время ведется разработка методов быстрой доступной диагностики, которые должны быть воспроизводимы в полевых условиях [13, 34]. Главным методом диагностики филовирусных инфекций служит ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) в режиме реального времени. Метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью в идентификации вирусной РНК [13, 35].

В конце 2014 г. компания Altona GmbH представила набор для ОТ-ПЦР RealStar® Filovirus Screen RT-PCR Kit и набор для определения только вируса Заир – RealStar® Zaire Ebolavirus RT-PCR Kit, одобренные ВОЗ [31, 36]. Набор RealStar® Filovirus Screen RT-PCR Kit предназначен для определения широкого спектра филовирусов: EBOV, SUDV, TAFV, BOMV, RESTV, MARV, RAVV. РНК-вирусы отличаются значительной генетической изменчивостью, что затрудняет их обнаружение. Для решения данной проблемы применяются специфические прайме-

ры, направленные на консервативную область вирусного гена *L* [13, 34]. T. Rieger et al. отмечают, что оба набора были апробированы в полевых условиях в период вспышки лихорадки Эбола в Западной Африке. Установлено, что наборы Filovirus Screen позволяют выявлять заявленные вирусы и демонстрируют высокую аналитическую чувствительность [34]. Зарегистрированы системы «Амплиценс EBOV(Zaire)-Fl» (2014 г.) и ОМ-Скрин-Эбола Заир/Эбола Судан/Марбург-РВ (2016 г.), продемонстрировавшие высокую диагностическую ценность [36]. Наряду с традиционной методикой ОТ-ПЦР возможно использование автоматической ОТ-ПЦР, которая позволяет производить анализ без участия оператора. К одобренным ВОЗ относятся система GeneExpert Ebola assay (США) и наборы FilmArray NGDS BT-E и FilmArray Biothreat-E test (США) [36].

В качестве метода, который способен продемонстрировать высокую эффективность в диагностике филовирусных инфекций, также рассматривался ИФА. Однако опытным путем отмечены ограничения его применения. Установлено, что IgM начинают выявляться у подавляющего числа пациентов на 10–29-е сутки после клинической манифестации. IgG определяются с 19-х суток и до 749-х суток после развития клинической картины, к моменту возможной смерти пациента. Подобные особенности иммунного ответа обуславливают необходимость постановки ИФА в оптимальное время с целью снижения доли ложноотрицательных результатов. Кроме того, исследование требует проведения работ в лабораториях с BSL-4 (Biosafety level 4), что крайне дорого для стран, эндемичных по филовирусным лихорадкам [36]. Исходя из особенностей применения ИФА, сегодня метод относят к скрининговому для изучения сероконверсии в популяции, применяют для подтверждения диагноза или при ретроспективной диагностике [36]. Однако в 2020 г. ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии (ГНЦ ВБ) «Вектор»» представил сведения о получении рекомбинантных плазмид, которые содержат гены, кодирующие главные антигенные детерминанты вируса Марбург – белки VP40, NP и GP. По мнению авторов, возможно применение полученных белков для создания препаратов моноклональных антител, необходимых для построения тест-систем для ИФА [37].

Особое значение придается вопросу поддержания и сохранения штаммов филовирусов, используемых для создания диагностических и медицинских иммунобиологических препаратов. На базе Республиканского научно-практического центра эпидемиологии и микробиологии (Белоруссия) восстановлен EBOV, который долгое вре-

мя хранился в Специализированной коллекции, с использованием перевиваемой культуры клеток Vero E6. При исследовании выделенного вируса установлены его инфекционная активность и аутентичность [38]. Исследование М.М. Neto et al. сконцентрировано на оценке лиофилизации как эффективного метода долговременного хранения филовирозов. Авторы отмечают, что лиофилизованные псевдотипические вирусы способны храниться в бытовом холодильнике не менее двух лет; возможно транспортировать вирусный материал при комнатной температуре даже в теплом климате. С такими вирусами безопасно обращаться при исследовании тропизма, при оценке вакцин или проведении серологического надзора. Кроме того, метод может заменить мощные морозильники ( $-70/80$  °C) и дорогостоящую транспортировку [35].

### Лечение

Терапия филовирозных инфекций традиционно подразделяется на этиотропную и патогенетическую. С целью ликвидации вирусного воздействия в последнее время применяются моноклональные антитела против вирусного GP. ВОЗ рекомендованы два препарата [13]: mAb114 (ансувимаб, эбанга) – полностью человеческое моноклональное антитело, связывающее рецепторы GP и блокирующее его контакт с рецепторами NPC-1; REGN-EB3 (инмазеп) – комбинация полностью человеческих моноклональных антител атоливимаба (REGN3470), мафтивимаба (REGN3479) и одесивимаба (REGN34 7 1), направленных непосредственно против гликопротеина. A. Sprecher et al. сообщили, что комбинация MBR431 (коктейль из двух моноклональных тел) и ремдесивира обеспечивает защиту, которая превосходит любое лечение в отдельности [39]. В ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России получена панель моноклональных антител, специфически связывающихся с гликопротеином EBOV. В ходе проведения непрямого ИФА отобраны два наиболее перспективных клонированных последних – 2с8 и 6г3. Установлено, что внутривенное введение смеси указанных моноклональных антител в дозе 50 мг/кг через 24 ч после инфицирования обеспечивает 100%-ю выживаемость нечеловеческих приматов [40].

Противовирусной активностью обладает ряд природных субстанций, которые блокируют взаимодействие филовирозов с клеточной мембраной хозяина [41]. Н.Н. Беседнова и соавт. отмечают, что наибольшей активностью отличаются лектины из морских гидробионтов: циановирин-N

(CVN), выделенный из цианобактерий *Nostoc ellipsosporum*, и сцитовирин (SVN), мономерный белок из цианобактерии *Scytonema varius* [42]. Заслуживает внимания возможность применения групп препаратов, которые первоначально предназначены для лечения заболеваний иного профиля. В частности, такие психотропные средства, как трифлюоперазин, хлорпромазин, аденозины и др., ингибируют филовирозную репликацию, стимулируют интерферогенез, хотя и не обладают вирулицидным действием [41]. Блокатор кальциевых каналов бепридил демонстрирует антифиловирозную активность в мышинной модели болезни Марбург [43]. Антиаритмические препараты амиодарон, дронедазон, верапамил также подавляют проникновение филовирозов в клетку. Особое внимание уделяют амиодарону и его метаболиту – MDEA, механизм действия которых основан на нарушении эндосомального протексинга [44, 45].

Канадская биофармацевтическая компания Tekmira Pharmaceutical Corp. разработала препарат ТКМ-Ebola – комбинацию интерферирующих РНК, которые нацелены на L-протеин РНК-полимеразы вируса, VP24 и VP35 [13, 46]. F. Wrensch et al. отметили, что трансмембранные белки, индуцированные интерфероном (IFITM), могут ограничивать проникновение ортоэболавирусов [47]. Патогенетическая терапия заключается в устранении проявлений ДВС-синдрома, интоксикационного и геморрагического синдромов, а также в профилактике ассоциированных инфекций и повышении иммунорезистентности [46].

### Профилактика

Преобладающим в последние годы направлением конструирования вакцин для профилактики филовирозных инфекций является построение вакцины на основе вирусного вектора [13, 26, 41, 46]. Именно вектор (а не специфический антигенный материал) в составе вакцин определяет характеристики препарата, тип и напряженность формируемого иммунитета, безопасность и технологию производства [41].

Для экстренной иммунопрофилактики болезни, вызванной вирусом Эбола (БВВЭ), разработана вакцина Ervebo, одобренная ВОЗ в 2019 г. Препарат изготовлен на основе рекомбинантного вируса везикулярного стоматита (rVSV-ZEBOV) и продемонстрировал 100%-ю эффективность в ходе клинических исследований, проводившихся с участием 7651 добровольца в 2014–2016 гг. в Гвинейской Республике во время эпидемии БВВЭ. rVSV-ZEBOV оказывала действие по истечении 6–21 суток после иммунизации. Результативной оказалась неотложная вакцинация Ervebo

3775 человек. Титры специфических иммуноглобулинов достигали максимальных значений на 28-е сутки после введения препарата. Важно, что вакцина эффективна только против вирусов вида *Orthoebolavirus zairense* [48].

В 2021 г. ВОЗ одобрила двухкомпонентную векторную вакцину Zabdeno/Mvabea. Это единственный вакцинный препарат против БВВЭ, разрешенный к применению у детей от 1 года. Компонент Zabdeno построен на базе рекомбинантного аденовируса человека 26-го серотипа и несет ген гликопротеина EBOV. Компонент Mvabea включает преобразованные вирусные частицы осповакцины Анкара и несет гены гликопротеинов EBOV, SUDV, нуклеопротеинов TAFV и MARV. Введение Zabdeno и Mvabea производится в режиме прайм-буст, интервал составляет 8 недели. В I фазу клинических испытаний вакцины у взрослых (США, Великобритания, Африка) определили высокий титр специфических иммуноглобулинов при схеме вакцинации с промежутком в 29 и 57 суток. Иммуногенность и безопасность препарата у детей установили в III фазе испытаний (Сьерра-Леоне, 2017–2018 гг.) [48]. В Китае изобретена и одобрена к применению вакцина на базе рекомбинантного аденовируса человека 5-го серотипа (Ad5-EBOV). В ходе клинических испытаний в Сьерра-Леоне установлено, что специфический иммунный ответ определяется по истечении 14 суток после однократной иммунизации. Широкое применение препарата может быть ограничено ввиду наличия в популяции преобладающего иммунитета к Ad5 [48].

В Российской Федерации зарегистрирована вакцина на основе пептидных антигенов «ЭпиВакЭбола», разработанная в ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора. Активными компонентами препарата выступают химически синтезированные эпитопные фрагменты гликопротеина EBOV, адсорбированные на гидроксиде алюминия [48–51]. В ходе I фазы клинических исследований установлено, что двукратное введение препарата в дозе 100 мкг/0,5 мл с интервалом в 21 день приводит к наибольшему числу положительных сероконверсий и у 85 % добровольцев через 14 суток после второй вакцинации определяются специфические иммуноглобулины [49].

В России зарегистрированы также векторные вакцины против БВВЭ «ГамЭвак» и «ГамЭвак-Комби» («ГамЭвак-Лио» – лиофилизированная форма), разработанные в ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России. В отличие от «ГамЭвак», которая построена только на базе рекомбинантного Ad5, вакцина «ГамЭвак-Ком-

би» двухкомпонентная: в основе праймирующего компонента – рекомбинантный вирус везикулярного стоматита (VSV), бустующего компонента – рекомбинантный Ad5. Прайм-буст-иммунизация предупреждает возможный предсуществующий ответ к Ad5. «ГамЭвак-Комби» прошла клинические исследования I–II (Россия) и III фаз (Гвинейская Республика), вызвав напряженный специфический иммунный ответ у 100 % добровольцев [48, 52].

В ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России разработан иммуноглобулин против лихорадки Эбола, который ранее состоял в Государственном реестре лекарственных средств (1996, регистрационное удостоверение № 96/309/123/8). Препарат получен из сыворотки лошадей, иммунизированных EBOV [53, 54]. И.В. Борисевич и соавт. отмечают, что, несмотря на выраженную анафилактикогенность препарата, его применение эффективно и обоснованно в ситуациях высокого риска заражения при следовании рекомендациям по предварительной десенсибилизации (если это необходимо) [53].

## Заключение

Для преодоления ранее существовавшей номенклатурной несогласованности в названиях родов, видов и отдельных представителей филовирусов утверждена последняя версия таксономии (МКТВ, 2023). Лечение филовирусных инфекций базируется на разработке и применении моноклональных антител: ВОЗ рекомендованы препараты ансувимаб (эбанга) и инмазеп. Исследуется терапевтическая эффективность лектинов из морских гидробионтов, психотропных и кардиотропных препаратов, интерферирующих РНК. Высокую эффективность демонстрируют одобренные для применения ВОЗ векторные вакцины Ervebo и Zabdeno/Mvabea, а также вакцины «ЭпиВакЭбола», «ГамЭвак» и «ГамЭвак-Комби», разработанные и зарегистрированные на территории Российской Федерации.

## Список литературы

1. Поршаков А.М., Кононова Ю.В., Льюнг Т.М. Филовирусы Юго-Восточной Азии, Китая и Европы (обзор литературы). *Ж. инфектол.* 2019;11(2):5–13. doi: 10.22625/2072-6732-2019-11-2-5-13
2. Маркин В.А. Вирус Марбург и вызываемое им заболевание. *Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* 2022;99(5):605–618. doi: 10.36233/0372-9311-273
3. Сыромятникова С.И., Пирожков А.П. Геморрагическая лихорадка Марбург. *Инфекц. болезни: новости, мнения, обуч.* 2015;1(10):45–50.

4. Жданов К.В., Захаренко С.М., Коваленко А.Н., Семенов А.В., Фисун А.Я. Геморрагическая лихорадка Эбола: этиология, эпидемиология, патогенез и клинические проявления. *Клин. мед.* 2015;93(8):23–29.
5. Сизикова Т.Е., Лебедев В.Н., Карулина Н.В., Чухрала О.В., Сыромятникова С.И., Борисевич С.В. Некоторые экологические характеристики вируса Эбола в природных очагах. *Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* 2018;(2):119–126. doi: 10.36233/0372-9311-2018-2-119-126
6. ВОЗ. Болезнь, вызванная вирусом Эбола – Демократическая Республика Конго. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/emergencies/disease-outbreak-news/item/2021-DON325>
7. ВОЗ. Болезнь, вызванная вирусом Эбола – Демократическая Республика Конго – Гвинея. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/emergencies/disease-outbreak-news/item/2021-DON328>
8. ВОЗ. Болезнь, вызванная вирусом Эбола – Демократическая Республика Конго. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON377>
9. ВОЗ. Болезнь, вызванная вирусом Марбург – Гана. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON409>
10. ВОЗ. Болезнь, вызванная суданским штаммом вируса Эбола – Уганда. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON433>
11. ВОЗ. Болезнь, вызванная вирусом Марбург – Экваториальная Гвинея. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON472>
12. ВОЗ. Болезнь, вызванная вирусом Марбург – Объединенная Республика Танзания. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON471>
13. Черных А., Гончаров А. Вирусы семейства Filoviridae. *Наука и инновации.* 2023;(2):30–37. doi: 10.29235/1818-9857-2023-02-30-37
14. Raj D. What are the appropriate personal protective equipment (PPE) for front-line workers (FLW) caring for Filovirus/Ebola virus disease (EVD) patients? *Open Forum Infectious Diseases.* 2017;4(Suppl. 1):170–170. doi: 10.1093/ofid/ofx163.302
15. Sprecher A.G., Caluwaerts A., Draper M., Feldmann H., Frey C.P., Funk R.H., Kobinger G., Le Duc J.W., Spiropoulou C., Williams W.J. Personal protective equipment for Filovirus epidemics: a call for better evidence. *J. Infect. Dis.* 2015;212(Suppl. 2):98–100. doi: 10.1093/infdis/jiv153
16. Burk R., Bollinger L., Johnson J.C., Wada J., Radoshitzky S.R., Palacios G., Bavari S., Jahrling P.B., Kuhn J.H. Neglected filoviruses. *FEMS Microbiol. Rev.* 2016;40(4):494–519. doi: 10.1093/femsre/fuw010
17. Biedenkopf N., Bukreyev A., Chandran K., di Paola N., Formenty P.B.H., Griffiths A., Hume A.J., Muhlberger E., Netesov S.V., Palacios G., ... Kuhn J.H. Renaming of genera Ebolavirus and Marburgvirus to Orthebolavirus and Orthomarburgvirus, respectively, and introduction of binomial species names within family Filoviridae. *Arch Virol.* 2023;168(8):220. doi: 10.1007/s00705-023-05834-2
18. Сизикова Т.Е., Боярская Н.В., Ковальчук А.В., Лебедев В.Н., Борисевич С.В. Новые представители семейства Filoviridae: распространение, природные резервуары, потенциальная эпидемическая опасность. *Вестн. войск РХБ защиты.* 2019;3(4):329–336. doi: 10.35825/2587-5728-2019-3-4-329-336
19. Щелканов М.Ю., Магассуба Н.Ф., Дедков В.Г., Шипулин Г.А., Галкина И.В., Попова А.Ю., Малеев В.В. Природный резервуар филовирусов и типы связанных с ними эпидемических вспышек на территории Африки. *Вестн. РАМН.* 2017;72(2):112–119. doi: 10.15690/vramn803
20. Fletcher P., Feldmann F., Takada A., Crossland N.A., Hume A.J., Albarino C., Kemenesi G., Feldmann H., Muhlberger E., Marzi A. Pathogenicity of Lloviu and Bombali viruses in type I interferon receptor knockout mice. *J. Infect. Dis.* 2023;228(Suppl. 7):548–553. doi: 10.1093/infdis/jiad226
21. Маркин В.А. Перспективные пути противовирусной терапии геморрагических лихорадок. *Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* 2014;(3):114–124.
22. Hu S., Noda T. Filovirus helical nucleocapsid structures. *Microscopy.* 2023;72(3):178–190. doi: 10.1093/jmicro/dfac049
23. Mehedi M., Ricklefs S., Takada A., Sturdevant D., Porcella S.F., Marzi A., Feldmann H. RNA editing as a general trait of Ebolaviruses. *J. Infect. Dis.* 2023;228(Suppl. 7):498–507. doi: 10.1093/infdis/jiad228
24. Kondoh T., Letko M., Munster V.J., Manzoor R., Maruyama J., Furuyama W., Miyamoto H., Shigeno A., Fujikura D., Takadate Y., ... Takada A. Single-nucleotide polymorphisms in human NPC1 influence Filovirus entry into cells. *J. Infect. Dis.* 2018;218(Suppl. 5):397–402. doi: 10.1093/infdis/jiy248
25. Watanabe R., Saphire E.O. The *in situ* structural approach to reveal the Filovirus budding mechanism. *Microsc. Microanal.* 2023;29(Suppl. 1):900–901. doi: 10.1093/micmic/ozad067.447
26. Волкова Н.В., Казачинская Е.И., Щербачев Д.Н. Экспериментальные вакцины для профилактики геморрагической лихорадки Марбург и биомодели для изучения ее патогенеза. *Пробл. особо опас. инфекций.* 2018;(3):8–15. doi: 10.21055/0370-1069-2018-3-8-15
27. Транквилевский Д.В., Жуков В.И., Царенко В.А. Вероятность заражения населения возбудителями, ассоциированными с рукокрылыми, в Российской Федерации. *Здоровье населения и среда обитания.* 2018;(3):32–37.

28. Dupuy L.C., Spiropoulou C.F., Towner J.S., Spengler J.R., Sullivan N.J., Montgomery J.M. Filoviruses: scientific gaps and prototype pathogen recommendation. *J. Infect. Dis.* 2023;228(Suppl. 6):446–459. doi: 10.1093/infdis/jiad362
29. Schiffman Z., Liu G., Cao W., Zhu W., Emeterio K., Qiu X., Banadyga L. The ferret as a model for Filovirus pathogenesis and countermeasure evaluation. *ILAR J.* 2020;61(1):62–71. doi: 10.1093/ilar/ilab011
30. Nicholas V.V., Rosenke R., Feldmann F., Long D., Thomas T., Scott D.P., Feldmann H., Marzi A. Distinct biological phenotypes of Marburg and Ravn virus infection in macaques. *J. Infect. Dis.* 2018;218(Suppl. 5):458–465. doi: 10.1093/infdis/jiy456
31. Miraglia C.M. Marburgviruses: an update. *Lab. Med.* 2019;50(1):16–28. doi: 10.1093/labmed/lmy046
32. Bramble M.S., Hoff N., Gilchuk P., Mukadi P., Lu K., Doshi R.H., Steffen I., Nicholson B.P., Lipson A., Vashist N., ... Rimoin A.W. Pan-filovirus serum neutralizing antibodies in a subset of Congolese Ebola virus infection survivors. *J. Infect. Dis.* 2018;218(12):1929–1936. doi: 10.1093/infdis/jiy453
33. Henwood P.C., Bebell L.M., Roshania R., Wolfman V., Mallow M., Kalyanpur A., Levine A.C. Ebola virus disease and pregnancy: a retrospective cohort study of patients managed at 5 Ebola treatment units in West Africa. *Clin. Infect. Dis.* 2017;65(2):292–299. doi: 10.1093/cid/cix290
34. Rieger T., Kerber R., El Halas H., Pallasch E., Duraffour S., Günther S., Ölschläger S. Evaluation of realstar reverse transcription-polymerase chain reaction kits for Filovirus detection in the laboratory and field. *J. Infect. Dis.* 2016;214(Suppl. 3):243–249. doi: 10.1093/infdis/jiw246
35. Neto M.M., Wright E., Temperton N., Soema P., Ten Have R., Ploemen I., Scott S. Application and comparison of lyophilisation protocols to enhance stable long-term storage of filovirus pseudotypes for use in antibody neutralisation tests. *J. Appl. Microbiol.* 2023;134(2):1–11. doi: 10.1093/jambio/lxac067
36. Семенцова А.О., Дедков В.Г., Терновой В.А., Чуб Е.В., Пьянков С.А., Агафонов А.П., Максютюв Р.А., Малеев В.В., Попова А.Ю. Клиническая лабораторная диагностика лихорадки Эбола. Анализ существующих методик и диагностических средств. *Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* 2018;(3):105–116. doi: 10.36233/0372-9311-2018-3-105-116
37. Волкова Н.В., Иванова А.В., Исаева А.А., Полежаева О.А., Зайковская А.В., Щербаков Д.Н., Казачинская Е.И. Получение рекомбинантных антигенов для проведения серологической диагностики лихорадки Марбург. *Пробл. особо опас. инфекций.* 2020;(4):47–52. doi: 10.21055/0370-1069-2020-4-47-52
38. Рустамова Л.М., Красько А.Г., Родионова Л.П., Семенов С.Ф., Богданова Н.Л., Семижон П.А., Владыко А.С. Восстановление вируса Эбола после длительного хранения. В сб.: *БГМУ в авангарде медицинской науки и практики. Вып. 6.* Ред. А.В. Сикорского, О.К. Дорониной. Минск: БГМУ, 2016; 255–258.
39. Sprecher A., Cross R., Marzi A., Martins K.A., Wolfe D., Montgomery J.M., Spiropoulou C.F., Cihlar T., Ahuka-Mundeke S., Nyhuis T., ... Muyembe J.J. Perspectives on advancing countermeasures for Filovirus disease: report from a multisector meeting. *J. Infect. Dis.* 2023;228(Suppl. 7):474–478. doi: 10.1093/infdis/jiad354
40. Shcheblyakov D., Esmagambetov I., Simakin P., Kostina L., Kozlov A., Tsizevov V., Grebennikova T., Chifanov D., Rumyantseva I., Boyarskaya N., ... Gintsburg A. Development and characterization of two GP-specific monoclonal antibodies, which synergistically protect non-human primates against Ebola lethal infection. *Antiviral. Res.* 2019;172:104617. doi: 10.1016/j.antiviral.2019.104617
41. Степанов А.В., Бузмакова А.Л., Потапова А.В., Юдин М.А., Апчел В.Я. Геморрагические лихорадки вирусной природы: состояние проблемы и направления создания эффективных средств профилактики и лечения. *Вестн. Рос. воен.-мед. акад.* 2020;(3):182–187.
42. Беседнова Н.Н., Запорожец Т.С., Андрюков Б.Г., Ермакова С.П., Кузнецова Т.А., Крыжановский С.П., Щелканов М.Ю. Геморрагические лихорадки: противовирусные эффекты и молекулярные мишени биологически активных полисахаридов и лектинов из морских гидробионтов. *Антибиотики и химиотерапия.* 2022;67(3–4):53–69. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-3-4-53-69
43. DeWald L.E., Dyall J., Sword J.M., Torzewski L., Zhou H., Postnikova E., Kollins E., Alexander I., Gross R., Cong Y., ... Jahrling P.B. The calcium channel blocker bepridil demonstrates efficacy in the murine model of Marburg virus disease. *J. Infect. Dis.* 2018;218(Suppl. 5):588–591. doi: 10.1093/infdis/jiy332
44. Gehring G., Rohrmann K., Atenchong N., Mittler E., Becker S., Dahlmann F., Pöhlmann S., Vondran F.W., David S., Manns M.P., Ciesek S., von Hahn T. The clinically approved drugs amiodarone, dronedarone and verapamil inhibit filovirus cell entry. *J. Antimicrob. Chemother.* 2014;69(8):2123–2131. doi: 10.1093/jac/dku091
45. Salata C., Baritussio A., Munegato D., Calistri A., Ha HR, Bigler L., Fabris F., Parolin C., Palù G., Mirazimi A. Amiodarone and metabolite MDEA inhibit Ebola virus infection by interfering with the viral entry process. *Pathog. Dis.* 2015;73(5):1–9. doi: 10.1093/femspd/ftv032
46. Телесманич Н.Р., Микашинович З.И., Ломаковский Н.С., Лосева Т.Д., Чайка С.О. Биохимия вируса Эбола и молекулярные аспекты биологической защиты. *Ж. фундам. мед. и биол.* 2015;(3):28–34.

47. Wrensch F., Karsten C.B., Gnirß K., Hoffmann M., Lu K., Takada A., Winkler M., Simmons G., Pöhlmann S. Interferon-induced transmembrane protein-mediated inhibition of host cell entry of Ebolaviruses. *J. Infect. Dis.* 2015;212(Suppl. 2):210–218. doi: 10.1093/infdis/jiv255

48. Ковырыгина А.В., Сизикова Т.Е., Лебедев В.Н., Борисевич С.В., Должикова И.В., Логунов Д.Ю., Гинцбург А.Л. Вакцины против болезни, вызванной вирусом Эбола: актуальные проблемы и перспективы. *Вопр. вирусол.* 2023;68(5):372–384. doi: 10.36233/0507-4088-193

49. Богрянцева М.П., Усова С.В., Нечаева Е.А., Рыжиков Е.А., Пьянков О.В., Карпенко Л.И., Каплина О.Н., Пьянков С.А., Агафонов А.П., Кузубов В.И., ... Рыжиков А.Б. Исследование безопасности экспериментальной вакцины для профилактики лихорадки Эбола. *Обеспечение эпидемиологического благополучия: вызовы и решения: мат. XI Съезда ВНПОЭМП, Москва, 16–17 ноября 2017 г. М., 2017. С. 183.*

50. Рыжиков А.Б., Пьянков О.В., Даниленко Е.Д., Гамалей С.Г., Шимица Г.Г., Сысоева Г.М., Батенева А.В., Таранов О.С., Агафонов А.П., Максютков Р.А. Вакцина против лихорадки Эбола «ЭпиВакЭбола»: результаты доклинического исследования иммуногенности и безопасности. *Обеспечение эпидемиологического благополучия: вызовы и решения: материалы XI Съезда ВНПОЭМП, Москва, 16–17 ноября 2017 г. М., 2017. С. 547.*

51. Попова А.Ю., Смоленский В.Ю., Демина Ю.В., Малеев В.В., Кутырев В.В., Щербаква С.А., Максютков Р.А., Пьянков О.В., Keita S., Vuago M.Y., ... Коломоец Е.В. Вклад Российской Федерации в укрепление эпидемиологического надзора за опасными инфекционными болезнями на территории Гвинеической Республики. *Пробл. особо опас. инфекций.* 2019;(3):6–13. doi: 10.21055/0370-1069-2019-3-6-13

52. Dolzhikova I.V., Zubkova O.V., Tikhvatulin A.I., Dzharullaeva A.S., Tikhvatulina N.M., Shcheblyakov D.V., Shmarov M.M., Tokarskaya E.A., Simakova Y.V., Egorova D.A., ... Gintsburg A.L. Safety and immunogenicity of GamEvac-Combi, a heterologous VSV- and Ad5-vectored Ebola vaccine: An open phase I/II trial in healthy adults in Russia. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2017;13(3):613–620. doi: 10.1080/21645515.2016.1238535

53. Борисевич И.В., Черникова Н.К., Марков В.И., Краснянский В.П., Борисевич С.В., Рождественский Е.В. Опыт клинического применения специфического иммуноглобулина из сыворотки крови лошадей в качестве средства экстренной профилактики лихорадки Эбола. *Вопр. вирусол.* 2017;62(1):25–29. doi: 10.18821/0507-4088-2017-62-1-25-29

54. Мельников С.А., Борисевич И.В., Рождественский Е.В., Пантюхов В.Б., Черникова

ва Н.К., Гордеев Е.В., Нимирская С.А., Хмелев А.Л., Сыромьятникова С.И., Шатохина И.В., ... Мишалова Е.Ю. Свойства гетерологичного иммуноглобулина против лихорадки Эбола после длительного хранения. *Буонпрепараты.* 2020;20(1):50–59. doi: 10.30895/2221-996X-2020-20-1-50-59

## References

1. Porshakov A.M., Kononova Yu.V., Lyong T.M. Filoviruses of Southeast Asia, China and Europe (review). *Zhurnal infektologii = Journal of Infectology.* 2019;11(2):5–13. [In Russian]. doi: 10.22625/2072-6732-2019-11-2-5-13

2. Markin V.A. Marburg virus and the disease it causes. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* 2022;99(5):605–618. [In Russian]. doi: 10.36233/0372-9311-273

3. Syromyatnikova S.I., Pirozhkov A.P. Marburg fever. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye = Infectious Diseases: News, Opinions, Training.* 2015;1(10):45–50. [In Russian].

4. Zhdanov K.V., Zakharenko S.M., Kovalenko A.N., Semenov A.V., Fisun A.Ya. Ebola hemorrhagic fever; etiology, epidemiology, pathogenesis, and clinical symptoms. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine.* 2015;93(8):23–29. [In Russian].

5. Sizikova T.E., Lebedev V.N., Karulina N.V., Chukhralya O.V., Syromyatnikova S.I., Borisevich S.V. A some ecological characteristics of Ebola virus in natural foci. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* 2018;(2):119–126. [In Russian]. doi: 10.36233/0372-9311-2018-2-119-126

6. WHO. Ebola virus disease – Democratic Republic of the Congo. Available at: <https://www.who.int/ru/emergencies/disease-outbreak-news/item/2021-DON325>. [In Russian].

7. WHO. Ebola virus disease – Guinea. Available at: <https://www.who.int/ru/emergencies/disease-outbreak-news/item/2021-DON328>. [In Russian].

8. WHO. Ebola virus disease – Democratic Republic of the Congo. Available at: <https://www.who.int/ru/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON377>. [In Russian].

9. WHO. Marburg virus disease – Ghana. Available at: <https://www.who.int/ru/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON409>. [In Russian].

10. WHO. Ebola disease caused by Sudan ebolavirus – Uganda. Available at: <https://www.who.int/ru/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON433>. [In Russian].

11. WHO. Marburg virus disease – Equatorial Guinea. Available at: <https://www.who.int/ru/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON472>. [In Russian].

12. WHO. Marburg virus disease – United Republic of Tanzania. Available at: <https://www.who.int/ru/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON471>. [In Russian].
13. Chernykh A., Goncharov A. Viruses of the Filoviridae family. *Nauka i innovatsii = Science and Innovations*. 2023;(2):30-37. [In Russian]. doi: 10.29235/1818-9857-2023-02-30-37
14. Raj D. What are the appropriate personal protective equipment (PPE) for front-line workers (FLW) caring for Filovirus/Ebola virus disease (EVD) patients? *Open Forum Infectious Diseases*. 2017;4(Suppl. 1):170–170. doi: 10.1093/ofid/ofx163.302
15. Sprecher A.G., Caluwaerts A., Draper M., Feldmann H., Frey C.P., Funk R.H., Kobinger G., Le Duc J.W., Spiropoulou C., Williams W.J. Personal protective equipment for Filovirus epidemics: a call for better evidence. *J. Infect. Dis.* 2015;212(Suppl. 2):98–100. doi: 10.1093/infdis/jiv153
16. Burk R., Bollinger L., Johnson J.C., Wada J., Radoshitzky S.R., Palacios G., Bavari S., Jahrling P.B., Kuhn J.H.. Neglected filoviruses. *FEMS Microbiol. Rev.* 2016;40(4):494–519. doi: 10.1093/femsre/fuw010
17. Biedenkopf N., Bukreyev A., Chandran K., di Paola N., Formenty P.B.H., Griffiths A., Hume A.J., Muhlberger E., Netesov S.V., Palacios G., ... Kuhn J.H. Renaming of genera Ebolavirus and Marburgvirus to Orthoebolavirus and Orthomarburgvirus, respectively, and introduction of binomial species names within family Filoviridae. *Arch Virol.* 2023;168(8):220. doi: 10.1007/s00705-023-05834-2
18. Sizikova T.E., Boyarskaya N.V., Kovalchuk A.V., Lebedev V.N., Borisevich S.V. The new members of Filoviridae family: distribution, natural reservoirs, potential epidemic danger. *Vestnik vojsk RKhB zashchity = Bulletin of the RCHB Protection Troops*. 2019;3(4):329–336. [In Russian]. doi:10.35825/2587-5728-2019-3-4-329-336
19. Shchelkanov M.Yu., Magassuba N., Dedkov V.G., Shipulin G.A., Galkina I.V., Popova A.Yu., Maleev V.V. Natural reservoir of Filoviruses and types of associated epidemic outbreaks in Africa. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017;72(2):112–119. [In Russian]. doi: 10.15690/vramn803
20. Fletcher P., Feldmann F., Takada A., Crossland N.A., Hume A.J., Albarino C., Kemenesi G., Feldmann H., Muhlberger E., Marzi A. Pathogenicity of Lloviu and Bombali viruses in type I interferon receptor knockout mice. *J. Infect. Dis.* 2023;228(Suppl. 7):548–553. doi: 10.1093/infdis/jiad226
21. Markin V.A. Promising approaches of antiviral therapy of hemorrhagic fevers. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2014;(3):114–124. [In Russian].
22. Hu S., Noda T. Filovirus helical nucleocapsid structures. *Microscopy*. 2023;72(3):178–190. doi: 10.1093/jmicro/dfac049
23. Mehedi M., Ricklefs S., Takada A., Sturdevant D., Porcella S.F., Marzi A., Feldmann H. RNA editing as a general trait of Ebolaviruses. *J. Infect. Dis.* 2023;228(Suppl. 7):498–507. doi: 10.1093/infdis/jiad228
24. Kondoh T., Letko M., Munster V.J., Manzoor R., Maruyama J., Furuyama W., Miyamoto H., Shigeno A., Fujikura D., Takadate Y., ... Takada A. Single-nucleotide polymorphisms in human NPC1 influence Filovirus entry into cells. *J. Infect. Dis.* 2018;218(Suppl. 5):397–402. doi: 10.1093/infdis/jiy248
25. Watanabe R., Saphire E.O. The *in situ* structural approach to reveal the Filovirus budding mechanism. *Microsc. Microanal.* 2023;29(Suppl. 1):900–901. doi: 10.1093/micmic/ozad067.447
26. Volkova N.V., Kazachinskaya E.I., Shcherbakov D.N. Experimental vaccines for prevention of Marburg hemorrhagic fever and animal models for studying pathogenesis. *Problemy osobo opasnykh infektsiy = Problems of Especially Dangerous Infections*. 2018;(3):8–15. [In Russian]. doi: 10.21055/0370-1069-2018-3-8-15
27. Trankvilevskiy D.V., Zhukov V.I., Tsarenko V.A. The probability of infection of the population by pathogens associated with bats in the Russian Federation. *Zdorov'ye naseleniya i sreda obitaniya = Public Health and Life Environment*. 2018;(3):32–37. [In Russian].
28. Dupuy L.C., Spiropoulou C.F., Towner J.S., Spengler J.R., Sullivan N.J., Montgomery J.M. Filoviruses: scientific gaps and prototype pathogen recommendation. *J. Infect. Dis.* 2023;228(Suppl. 6):446–459. doi: 10.1093/infdis/jiad362
29. Schiffman Z., Liu G., Cao W., Zhu W., Emeterio K., Qiu X., Banadyga L. The ferret as a model for Filovirus pathogenesis and countermeasure evaluation. *ILAR J.* 2020;61(1):62–71. doi: 10.1093/ilar/ilab011
30. Nicholas V.V., Rosenke R., Feldmann F., Long D., Thomas T., Scott D.P., Feldmann H., Marzi A. Distinct biological phenotypes of Marburg and Ravn virus infection in macaques. *J. Infect. Dis.* 2018;218(Suppl. 5):458–465. doi: 10.1093/infdis/jiy456
31. Miraglia C.M. Marburgviruses: an update. *Lab. Med.* 2019;50(1):16–28. doi: 10.1093/labmed/lmy046
32. Bramble M.S., Hoff N., Gilchuk P., Mukadi P., Lu K., Doshi R.H., Steffen I., Nicholson B.P., Lipson A., Vashist N., ... Rimoin A.W. Pan-filovirus serum neutralizing antibodies in a subset of Congolese Ebolavirus infection survivors. *J. Infect. Dis.* 2018;218(12):1929–1936. doi: 10.1093/infdis/jiy453
33. Henwood P.C., Bebell L.M., Roshania R., Wolfman V., Mallow M., Kalyanpur A., Levine A.C. Ebola virus disease and pregnancy: a retrospective cohort study of patients managed at 5 Ebola treatment units

in West Africa. *Clin. Infect. Dis.* 2017;65(2):292–299. doi: 10.1093/cid/cix290

34. Rieger T., Kerber R., El Halas H., Pallasch E., Duraffour S., Günther S., Ölschläger S. Evaluation of realstar reverse transcription-polymerase chain reaction kits for Filovirus detection in the laboratory and field. *J. Infect. Dis.* 2016;214(Suppl. 3):243–249. doi: 10.1093/infdis/jiw246

35. Neto M.M., Wright E., Temperton N., Soema P., Ten Have R., Ploemen I., Scott S. Application and comparison of lyophilisation protocols to enhance stable long-term storage of filovirus pseudotypes for use in antibody neutralisation tests. *J. Appl. Microbiol.* 2023;134(2):1–11. doi: 10.1093/jambio/lxac067

36. Sementsova A.O., Dedkov V.G., Ternovoy V.A., Chub E.V., Pyankov S.A., Agafonov A.P., Maksyutov R.A., Maleev V.V., Popova A.Yu. *In vitro* diagnosis for Ebola virus disease. A comparison of current techniques and diagnostic assays. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* 2018;(3):105–116. [In Russian]. doi: 10.36233/0372-9311-2018-3-105-116

37. Volkova N.V., Ivanova A.V., Isaeva A.A., Polezhaeva O.A., Zaykovskaya A.V., Shcherbakov D.N., Kazachinskaya E.I. Obtaining recombinant antigens for the development of serological diagnosis of Marburg fever. *Problemy osobo opasnykh infektsiy = Problems of Especially Dangerous Infections.* 2020;(4):47–52. [In Russian]. doi: 10.21055/0370-1069-2020-4-47-52

38. Rustamova L.M., Kras'ko A.G., Rodionova L.P., Semenov S.F., Bogdanova N.L., Semizhon P.A., Vladyko A.S. Recovery of Ebola virus after long-term storage. In: *BSMU at the forefront of medical science and practice. Issue 6.* Ed. A.V. Sikorskii, O.K. Doronina. Minsk: Belarusian state medical university, 2016; 255–258. [In Russian].

39. Sprecher A., Cross R., Marzi A., Martins K.A., Wolfe D., Montgomery J.M., Spiropoulou C.F., Cihlar T., Ahuka-Mundeke S., Nyhuis T., ... Muyembe J.J. Perspectives on advancing countermeasures for Filovirus disease: report from a multisector meeting. *J. Infect. Dis.* 2023;228(Suppl. 7):474–478. doi: 10.1093/infdis/jiad354

40. Shcheblyakov D., Esmagambetov I., Simakina P., Kostina L., Kozlov A., Tsibezov V., Grebennikova T., Chifanov D., Rumyantseva I., Boyarskaya N., ... Gintsburg A. Development and characterization of two GP-specific monoclonal antibodies, which synergistically protect non-human primates against Ebola lethal infection. *Antiviral. Res.* 2019;172:104617. doi: 10.1016/j.antiviral.2019.104617

41. Stepanov A.V., Buzmakova A.L., Potapova A.V., Yudin M.A., Apchel V.Ya. Hemorrhagic fevers of viral nature. State of the problem and directions for creating effective means of prevention and treatment. *Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy aka-*

*demii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2020;(3):182–187. [In Russian].

42. Besednova N.N., Zaporozhets T.S., Andryukov B.G., Ermakova S.P., Kuznetsova T.A., Kryzhanovsky S.P., Shchelkanov M.Yu. Hemorrhagic fevers: antiviral effects and molecular targets of biologically active polysaccharides and lectins from marine aquatic organisms. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy.* 2022;67(3–4):53–69. [In Russian]. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-3-4-53-69

43. DeWald L.E., Dyall J., Sword J.M., Torzewski L., Zhou H., Postnikova E., Kollins E., Alexander I., Gross R., Cong Y., ... Jahrling P.B. The calcium channel blocker bepridil demonstrates efficacy in the murine model of Marburg virus disease. *J. Infect. Dis.* 2018;218(Suppl. 5):588–591. doi: 10.1093/infdis/jiy332

44. Gehring G., Rohrmann K., Atenchong N., Mittler E., Becker S., Dahlmann F., Pöhlmann S., Vondran F.W., David S., Manns M.P., Ciesek S., von Hahn T. The clinically approved drugs amiodarone, dronedarone and verapamil inhibit filovirus cell entry. *J. Antimicrob. Chemother.* 2014;69(8):2123–2131. doi: 10.1093/jac/dku091

45. Salata C., Baritussio A., Munegato D., Calistri A., Ha HR, Bigler L., Fabris F., Parolin C., Palù G., Mirazimi A. Amiodarone and metabolite MDEA inhibit Ebola virus infection by interfering with the viral entry process. *Pathog. Dis.* 2015;73(5):1–9. doi: 10.1093/femspd/ftv032

46. Telesmanich N.R., Mikashinovich Z.I., Lomakovskij N.S., Loseva T.D., Chayka S.O. Biochemistry of Ebola virus and molecular mechanisms of biology protection. *Zhurnal fundamental'noy meditsiny i biologii = Fundamental medicine and biology.* 2015;(3):28–34. [In Russian].

47. Wrensch F., Karsten C.B., Gnirß K., Hoffmann M., Lu K., Takada A., Winkler M., Simmons G., Pöhlmann S. Interferon-induced transmembrane protein-mediated inhibition of host cell entry of Ebolaviruses. *J. Infect. Dis.* 2015;212(Suppl. 2):210–218. doi: 10.1093/infdis/jiv255

48. Kovyrshina A.V., Sizikova T.E., Lebedev V.N., Borisevich S.V., Dolzhikova I.V., Logunov D.Yu., Gintsburg A.L. Vaccines to prevent Ebola virus disease: current challenges and perspectives. *Voprosy virologii = Problems of Virology.* 2023;68(5):372–384. [In Russian]. doi: 10.36233/0507-4088-193

49. Bogryantseva M.P., Usova S.V., Nechaeva E.A., Ryzhikov E.A., P'yankov O.V., Karpenko L.I., Kaplina O.N., P'yankov S.A., Agafonov A.P., Kuzubov V.I., ... Ryzhikov A.B. Safety study of experimental vaccine to prevent Ebola. *Ensuring epidemiological well-being: challenges and solutions: materials of the XI Congress of VNPOEMP, Moscow, November 16–17, 2017.* Moscow, 2017; 183. [In Russian].

50. Ryzhikov A.B., P'yankov O.V., Danilenko E.D., Gamalei S.G., Shimina G.G., Sysoeva G.M., Batene-

va A.V., Taranov O.S., Agafonov A.P., Maksyutov R.A. Ebola vaccine “EpiVacEbola”: results of a preclinical study of immunogenicity and safety. *Ensuring epidemiological well-being: challenges and solutions: materials of the XI Congress of VNPOEMP, Moscow, November 16–17, 2017. Moscow, 2017; 547. [In Russian].*

51. Popova A.Yu., Smolensky V.Yu., Demina Yu.V., Maleev V.V., Kuttyrev V.V., Shcherbakova S.A., Maksyutov R.A., Pyankov O.V., Keita S., Buaro M.Y., ... Kolomoets E.V. Contribution of the Russian federation to strengthening of epidemiological surveillance over dangerous infectious diseases in the Republic of Guinea. *Problemy osobo opasnykh infektsiy = Problems of Especially Dangerous Infections. 2019;(3):6–13. [In Russian]. doi: 10.21055/0370-1069-2019-3-6-13*

52 Dolzhikova I.V., Zubkova O.V., Tukhvatulina A.I., Dzharrullaeva A.S., Tukhvatulina N.M., Shchelyakov D.V., Shmarov M.M., Tokarskaya E.A., Simakova Y.V., Egorova D.A., ... Gintsburg A.L. Safety and immunogenicity of GamEvac-Combi, a

heterologous VSV- and Ad5-vectored Ebola vaccine: An open phase I/II trial in healthy adults in Russia. *Hum. Vaccin. Immunother. 2017;13(3):613–620. doi: 10.1080/21645515.2016.1238535*

53. Borisevich I.V., Chernikova N.K., Markov V.I., Krasnyanskiy V.P., Borisevich S.V., Rozhdestvenskiy E.V. An experience in the clinical use of specific immunoglobulin from horse blood serum for prophylaxis of Ebola haemorrhagic fever. *Voprosy virusologii = Problems of Virology. 2017;62(1):25–29. [In Russian]. doi: 10.18821/0507-4088-2017-62-1-25-29*

54. Melnikov S.A., Borisevich I.V., Rozhdestvenskiy E.V., Pantyukhov V.B., Chernikova N.K., Gordeev E.V., Nimirskaya S.A., Khmelev A.L., Syromyatnikova S.I., Shatokhina I.V., ... Mishalova E.Yu. Properties of heterologous anti-Ebola immunoglobulin after long storage. *Biopreparaty. Profilaktika, diagnostika, lecheniye = Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment. 2020;20(1):50–59. [In Russian]. doi: 10.30895/2221-996X-2020-20-1-50-59*

#### Сведения об авторах:

**Афтаева Лариса Николаевна**, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4308-9597, e-mail: l.aftaeva@mail.ru  
**Мельников Виктор Львович**, д.м.н., ORCID: 0000-0002-2175-5547, e-mail: meidpgumi@yandex.ru  
**Арехина Алёна Владимировна**, ORCID: 0009-0006-9231-9255, e-mail: alena.arehina@yandex.ru

#### Information about the authors:

**Larisa N. Aftaeva**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4308-9597, e-mail: l.aftaeva@mail.ru  
**Viktor L. Melnikov**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-2175-5547, e-mail: meidpgumi@yandex.ru  
**Alyona V. Arekhina**, ORCID: 0009-0006-9231-9255, e-mail: alena.arehina@yandex.ru

*Поступила в редакцию 05.06.2024*  
*После доработки 26.09.2024*  
*Принята к публикации 11.11.2024*

*Received 05.06.2024*  
*Revision received 26.09.2024*  
*Accepted 11.11.2024*