

## ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

УДК. 616.98:578-078:615.371

Ананьєва М.М., Книш О.В.

### ВІРУС ЕБОЛА: ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ТА ПРИНЦИПИ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ, НАПРЯМКИ ІМУНОПРОФІЛАКТИКИ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

У огляді представлені сучасні погляди на етіологію, патогенез, принципи лабораторної діагностики, перспективні напрями специфічної профілактики і лікування геморагічної гарячки, спричиненої вірусом Ебола. Захворювання є природно-осередковим зі стійкою тенденцією до розширення нозоареалу, з множинними шляхами передачі. Характеризується тяжким перебігом, високим рівнем летальності (до 90%). Вірус Ебола віднесений до родини *Filoviridae*, роду *Filovirus*. Розрізняють 5 його підтипів. Віріон великий, ниткоподібної форми, вкритий суперкапсидом, містить одноланцюгову мінус-РНК. Геном вірусу кодує синтез восьми білків, що виконують не лише структурну, регуляторну, рецепторну і ферментативну функцію, але ще є потужними факторами патогенності. Вірус Ебола викликає порушення імунної відповіді – як клітинної, так і гуморальної. Важливу роль в патогенезі геморагічної гарячки грають феномени антитілозалежного посилення інфекції, імунологічного імпринтингу і надмірна реакція з боку імунної системи, що призводить до враження ендотелію кровоносних судин і розвитку синдрому внутрішньосудинного згортання. У лабораторній діагностиці велике значення надається експрес-методам дослідження. Нині багато різних розроблених вакцин (ДНК-вакцини, субдиничні, векторні) та специфічних імуноглобулінів проходять доклінічні та клінічні етапи оцінки ефективності.

Ключові слова: вірус Ебола, фактори патогенності, лабораторна діагностика, імунопрофілактика.

Геморагічні гарячки – група гострих інфекцій вірусної етіології, загальною рисою яких є вазотропність збудника. Хвороби, об'єднані в цю групу, патогенетично характеризуються розвитком васкуліту з подальшим ураженням різних органів і систем. Геморагічним гарячкам властивий розвиток вираженої температурної реакції та інтоксикації, на тлі яких розвивається геморагічний синдром. Геморагічні гарячки є природно-осередковими захворюваннями. Резервуаром вірусів в природі є різні ссавці, в основному гризуни [2,24]. У групі контагіозних геморагічних гарячок, гарячка, спричинена вірусом Ебола, має найтяжчий перебіг і рівень смертності, що досягає 90%. Останнім часом спостерігається розширення нозоареалу цієї інфекції [6,8,25,14,19]. У листопаді 2014 року було повідомлено про 15 351 інфікованих, з яких 5459 померли [28]. За даними ВОЗ від 19 вересня 2014 року від гарячки Ебола постраждало 318 медичних працівників, з яких 151 загинув [8]. Здатність до епідемічного поширення, високий рівень летальності привертає особливу увагу медичних працівників до діагностики, профілактики та лікування цього захворювання.

Таксономія

Відповідно до класифікації Міжнародного Комітету з таксономії вірусів, філовіруси є членами порядку *Mononegavirales*. Родина *Filoviridae* включає лише один рід - *Filovirus*, що представлений двома видами – вірусами Ебола та Марбург.

Царство – *VIRA*,

порядок – *Mononegavirales*,  
родина – *Filoviridae*,  
рід – *Filovirus*,  
види – *Ebola*, *Marburg* et *Lloviuvirus* (*Cuevavirus*).

У всіх трьох видів вірусів співпадають морфологічні властивості. Вони мають подібну геномну організацію, але різну нуклеотидну послідовність. Види філовірусів розрізняються між собою за антигенними властивостями і позбавлені антигенної перехресної реактивності [8,12].

Еболавірус поділяється на субтипи:

1. *Zaireebolavirus (EBOV)* - летальність складає 90%;

2. *Sudanebolavirus (SUDV)* - летальність складає 50%-60%;

3. *Bundibugyoebolavirus (BDBV)* - летальність складає 36%;

4. *TaiForestebolavirus (TAFV)*, який до перейменування мав назву *Cote d'Ivoire ebolavirus* - після лікування хворого, інфікованого даним субтипом вірусу, спостерігалось повне видужання;

5. *Restonebolavirus (RESTV)* - при зараженні людини характерний безсимптомний перебіг, жодного випадку захворювання або летального випадку, спричиненого даним субтипом вірусу, не зафіксовано: високопатогенний для мавп, зустрічається на Філіппінах і в Китайській Народній Республіці [8,12,26].

Отже, для людини патогенними є такі субтипи: *Zaireebolavirus*, *Sudanebolavirus*, *Bundibugyoebolavirus*, *TaiForestebolavirus* [26]. Серед них найбільш вірулентним для людини

визнано субтип Zaïre [12]. Вважається, що природні резервуари вірусу знаходяться в екваторіальних лісах [6,8].

Історія відкриття

Вірус Ебола відкритий у 1976 році. Він був виділений з крові хворої із Заїру на п'ятий день від початку захворювання [24]. Його привіз в ручній поклажі звичайний пасажир рейсу бельгійської компанії Sabena з Кіншаси, яка тоді була столицею Заїру. В кінцевому результаті ємкість з матеріалом опинилася в лабораторії мікробіології Інституту тропічної медицини Антверпена. Одним зі співробітників, хто прийняв вірус, був молодий лікар Пітер Піот. Йому й належить відкриття вірусу.

Під час вивчення клітин під мікроскопом був виявлений величезний вірус, що нагадує за формою черв'яка і подібний до вірусу Марбург, який викликає геморагічну гарячку. У Заїрі почала розвиватися епідемія з високим рівнем смертності. Зразок відправили до центру з контролю і профілактики захворювань США в Атланті, де дійшли висновку, що досліджуваний вірус не є «Марбургським вірусом». Вірус був названий Ебола завдяки назві річки в поселенні Ямбуку [8,24]. Цікавим є інформація про багатократне використання шприців і голки для внутрішньом'язових ін'єкцій медперсоналом місцевої лікарні (замість стерилізації їх просто промивали водою). Останній спалах почався у грудні 2013 року в Західній Африці, Гвінеї і надалі поширився на Ліберію, Сьєрра-Леоне, Нігерію, Сінегал. Він був викликаний видом *Zaïreebolavirus (EBOV)* [8,46].

Морфологія

Родина філовірусів дістала назву від латинського слова *filum* – нитка (або *filamentous* – волокнистий) завдяки унікальній для вірусів людини формі їх віріонів. На електронних мікрофотографіях філовірусні віріони мають вигляд довгих ниток (рис.1). Віріони цієї родини різноманітні за формою – зустрічаються сигмоподібної, U-подібної форми, проте, основною є паличкоподібна форма з діаметром 80 нм і завдовжки від 790 нм (вірус Марбург) до 1400 нм (віруси Ебола). При вивченні їх поперечних зрізів в електронному мікроскопі виявлено внутрішній нуклеокапсид (комплекс нуклеїнової кислоти з білками, в основному білком NP) діаметром 50 нм, оточений ліпідною оболонкою, і внутрішній простір з малою електронною щільністю діаметром 20 нм. Такі параметри передбачають спіральну форму нуклеокапсиду з порожньою серцевиною. На поверхні віріона, яка утворена ліпідною оболонкою, «запозиченою» у клітини-хазяїна, можна виявити трансмембранні глікопротеїнові шипи завдовжки 10 нм, які розташовуються на відстані 10 нм один від одного. До складу віріонів входять усі кодовані геномом вірусу білки, що є звичайним для більшості вірусів з негативним РНК-геномом. Генетичний матеріал вірусу представлений одноланцюговою мінус-нитковою РНК, що означає нездатність цього ланцюга РНК слугу-

вати матрицею для синтезу білка. РНК має молекулярну масу  $4,2 \times 10^6$  Да, що відповідає довжині приблизно в 19 200 нуклеотидів і складає 1,1% маси усього віріона.

Будова генома вірусу нагадує будову геномів вірусів сказу і кору, проте має деякі особливості. Кожен з білків філовірусів кодується своєю власною матричною РНК. У свою чергу, ці матричні РНК прочитуються з мінус-ланцюга віріонної РНК за допомогою вірусоспецифічної РНК-полімерази, що кодується геном L [7,12,24,31].

*Вірусні білки*

Останнім часом особливу увагу вчені приділяють вивченню білків вірусу Ебола, як основних факторів його патогенності. Геном вірусу кодує синтез таких білків: нуклеопротеїн (NP), віріонні білки (VP35, VP40, VP30 і VP24), білок з полімеразною активністю (L), трансмембранний глікопротеїн (GP) та розчинний глікопротеїн (sGP) [12,20]. Структура вірусу представлена на рис. 2. Глікопротеїни GP та sGP кодується геном *gp* – найбільш варіабельною ділянкою генома вірусу Ебола. Домінуючим продуктом гену є розчинний глікопротеїн sGP, що являє собою усічений білок, позбавлений C-термінального гідрофобного мембранного якоря. Даний первинний продукт вивільняється з інфікованих клітин і одразу може бути виявлений в сироватці хворого [12,20,31] (Рис.1,2).

sGP повинен розцінюватися як ранній маркер вірусної репродукції Глікопротеїн GP – єдиний поверхневий білок віріона. Його тримери утворюють шипи на поверхні віріона і відповідають за первинне приєднання вірусу до клітини. Цей білок значно модифікований (на відміну від більшості аналогічних білків інших вірусів) залишками олігосахаридів і складається з гетеродимерів GP1/ GP2. Синтез GP повної довжини передбачає вбудовування додаткового аденозину в процесі транскрипції в сайті, що редагує. В апараті Гольджі GP глікозилується і розщеплюється на дві одиниці, що з'єднані дисульфідним зв'язком: позаклітинний GP1 і трансмембранний GP2 [10,12]. З'ясовано, що одна з ділянок цього білка схожа за структурою і властивостями з фрагментами білків вірусів імунodefіциту людини і тварин. Припускають, що це є однією з причин надзвичайно високої патогенності філовірусів. Крім того, білок GP має супресивну дію на Т-лімфоцити, пригнічує гуморальну імунну відповідь і чинить цитопатичну дію на ендотелій судин [10,16,20,30].

Внутрішній білок VP40 є одним з основних за вмістом у віріоні. Він вистилає внутрішню поверхню ліпідної мембрани і пов'язаний з нею. Одночасно він є зовнішнім білком нуклеокапсиду – «вірусного ядра». Відповідає за складання нових віріонів і їх відбруньковування від клітини-хазяїна. Численні дослідження на мишах показали, що білок VP40 виступає антагоністом інтерферону [18,22,25,43,53].



Рис. 1. Електронна мікрофотографія віріону вірусу Ебола.

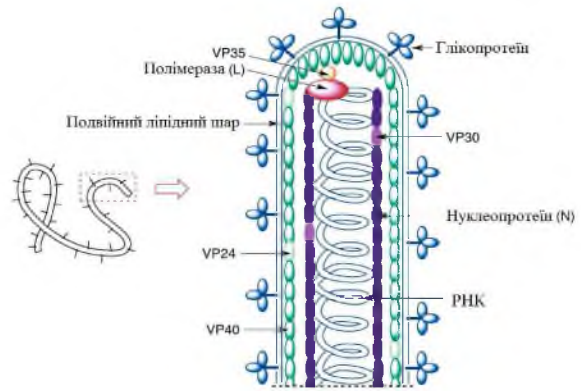


Рис. 2. Структура вірусу Ебола.

Внутрішній білок VP24 також пов'язаний з ліпідною мембраною. Функція його вивчається, але, за останніми даними, він може грати роль при «роздяганні» вірусу в процесі його проникнення в клітину. У досліджах з адаптації вірусу Ебола в організмі морських свинок було показано, що вірулентні і авірулентні штами вірусу призводять до зниження індукції інтерферону. Провідну роль у цьому процесі грає білок VP24 [16,18,27]. Обидва матричних білка - VP24 та VP40 беруть участь у регуляції процесів реплікації і транскрипції вірусного геному [25,31,53].

Нуклеопротеїн (NP) пов'язаний у віріоні безпосередньо з РНК. Цей основний структурний білок бере участь в транскрипції і реплікації вірусних часток. У експерименті показано підвищення вірулентності в результаті багатократних пасажів в організмі морських свинок, що пов'язано з точковими мутаціями у білках NP та VP24 [10,28].

Внутрішній білок VP30 є структурним білком віріона, функція його полягає в ініціації процесів транскрипції, але він не є необхідним для реплікації вірусу [10,12]. Динамічне фосфорилування VP30 – важливий механізм регуляції балансу між процесами транскрипції і реплікації в реплікаційному циклі вірусу Ебола [17]. Крім того, з ним пов'язують мінливість вірусу [36].

Вважають, що внутрішній білок VP35 грає регуляторну роль при розмноженні вірусного генома та функціонує аналогічно білку NS1 вірусу грипу, перешкоджаючи індукції інтерферону в інфікованих клітинах і активації деяких протівірусних білків [12,18,27].

РНК-залежна РНК-полімераза (L-білок) – найбільший за розміром білок вірусу. Його функція – синтезувати матричні РНК з мінус-ланцюга віріонної РНК, плюс-ланцюг віріонної РНК на матриці мінус-ланцюга і на пізній стадії власне віріонну РНК на матриці плюс-ланцюга [7,12,31].

Таким чином, білки NP, VP30, VP35 та L об'єднуються з вірусною геномною РНК, утворюючи

центральний рибонуклеопротеїновий комплекс. В свою чергу, рибонуклеопротеїновий комплекс зв'язаний з матричними білками VP40, VP24. Останні разом з GP асоційовані з вірусною мембраною [12,16,25,31].

#### Реплікація

Шляхом рецептор-опосередкованого ендоцитозу вірус проникає в клітину. Відбувається злиття вірусної оболонки з мембраною ендосоми, що призводить до вивільнення рибонуклеопротеїнового комплексу в цитоплазму. Починається транскрипція з 3'-кінця геному за участі вірусної РНК-залежної РНК-полімерази, результатом чого є синтез лідерної РНК і семи мРНК. Накопичення перших двох білків (NP і VP35) стимулює продукцію позитивних «антигеномів» повної довжини, які служать матрицею для синтезу геному. На внутрішній поверхні плазматичної мембрани відбувається складання нових віріонів. VP24 та VP40 зв'язуються з новим рибонуклеопротеїновим кором і з цитоплазматичним хвостом GP2. Повний цикл реплікації становить біля 12 годин [7,11,12,28,36].

#### Резистентність вірусу

Інфекційні властивості вірусів Марбург і Ебола дуже стабільні при кімнатній температурі і помірному освітленні. Добре зберігаються при низьких температурах. Завдяки наявності суперкапсиду (ліпідної оболонки) віруси нестійкі у зовнішньому середовищі. Їх можна повністю інактивувати прогріванням при 60°C впродовж 30 хвилин, обробкою фенолом, хлорвмісними дезінфектантами, ультрафіолетовим або гамма-опроміненням [8,14].

#### Епідеміологія

Ареал циркуляції вірусу розташовується в зоні вологих тропічних лісів Центральної і Західної Африки (Заір, Судан, Нігерія, Ліберія, Габон, Сьєрра-Леоне, Гвінея, Сенегал, Кенія, Камерун, Ефіопія, Центральноафриканська республіка). За останніми даними, існують природні вогнища, в яких природними резервуарами вірусу Ебола є

кажани. Сприйнятливими тваринами можуть бути мавпи, свині, антилопи, дикобразы та ін. Спалахи гарячки Ебола в ендемічних вогнищах відмічають в основному навесні і влітку. Від тварин людині захворювання передається при тісному контакті з інфікованими тваринами або споживанні м'яса заражених тварин [6,8,19]. Від людини до людини захворювання передається при прямому контакті з фізіологічними рідинами, через слизові оболонки і порушення цілісності шкірних покривів, через заражені предмети ужитку. Доведені випадки статевого шляху передачі цього вірусу. Передачі інфекції в країнах Західної Африки сприяє специфіка похоронних обрядів. Люди залишаються заразними до тих пір, поки їх кров і виділення містять віруси. У пацієнта з інфекцією, відтвореною в лабораторних умовах, вірус Ебола був виділений з сім'яної рідини навіть на 61-101-й день після захворювання. Серологічні дослідження в ендемічних областях показали, що антитіла до вірусів Ебола зустрічаються у 7-23% населення, що свідчить про можливість носійства і стертого перебігу цього захворювання. Наразі найбільшу небезпеку у поширенні гарячки Ебола в усьому світі представляє міграція людей, що знаходяться в інкубаційному періоді [6,8,12,14].

#### Патогенез

Інкубаційний період варіює від 2 до 21 дня. Вхідні ворота інфекції – пошкоджені шкірні покриви і слизові оболонки (ротова порожнина, слизова оболонка очей), на які потрапляє вірус Ебола. Характер захворювання визначається тропністю вірусу, тобто, здатністю вражати «улюблені» клітини-мішені, якими є ендотелій кровоносних судин, стовбурові поліпотентні клітини кісткового мозку [33]. При інфікуванні вірусом Ебола відбуваються наступні процеси:

1. змін на місці проникнення вірусу немає, з вхідних воріт інфекції вірус проникає в регіонарні лімфовузли, де і розмножується; клінічних симптомів на цій стадії патогенезу немає [6,8];

2. вірус проникає в кров (вірусемія, токсемія), симптоматичними проявами чого у хворого є гарячка та інтоксикація, на цьому етапі людина стає заразною для оточуючих; окрім самого вірусу, опосередковану токсичну дію має фермент NO-синтаза, що виробляється макрофагами для здійснення цитотоксичної дії [3,8,33];

3. враження ендотелію кровоносних судин в різних органах і системах характеризується розвитком поліорганної патології; у печінці, нирках, міокарді, селезінці, легенях та інших органах з'являються некрози, крововиливи, запальні зміни [8,33];

4. надмірна запальна реакція – «цитокіновий шторм» - посилення активності цитокінів і хемокинів призводить до розвитку тромбгеморагічного синдрому (ДВЗ-синдрому), що проявляється крововиливами і кровотечами, при цьому важлива роль відводиться гемолітичній активності системи комплементу [5,8,33,35,53];

5. гуморальна імунна відповідь відіграє важливу роль в патогенезі гарячки Ебола; у сироватці тих, що вижили після гарячки Ебола, відмічають підвищення рівня імуноглобулінів G до глікопротеїну GP, а у загинувших вони відсутні. У тварин також виявлена кореляція між виживанням і рівнем специфічного IgG (до GP) [51].

Характерною особливістю вірусу Ебола є його здатність порушувати імунну відповідь – як клітинну, так і гуморальну [18,20,27,48,50,53]. Важливу роль при цьому відіграють феномени антитілозалежного посилення інфекції та імунологічного імпринтингу. Феномен антитілозалежного посилення інфекції полягає у тому, що вірусоспецифічні антитіла зв'язують вірус і через взаємодію з рецепторами Fc і/або рецепторами комплементу, розташованими на поверхні клітин, посилюють не тільки його проникнення в фагоцити, а в окремих випадках – і його реплікацію. Феномен спостерігається в двох варіантах:

а) комплемент-опосередковане антитілозалежне посилення інфекції [35];

б) незалежне від комплементу і пов'язане з Fc-рецептором посилення інфекції [47,48].

Особливості вірусів, що викликають феномен антитілозалежного посилення інфекції, наступні:

а) зазвичай такі віруси реплікуються в макрофагах;

б) вони індують продукцію великої кількості антитіл зі слабкою здатністю до нейтралізації гомологічних вірусів;

в) здатні до персистентної інфекції, що характеризується тривалою віремією [48].

Дослідженнями виявлено здатність сироватки реконвалесцентів, що перехворіли на гарячку Ебола (Zaire), збільшувати інфекційність вірусу відносно клітин 293-ої лінії, клітин нирок мавп і ендотеліальних клітин пупкової вени людини. Дослідниками показано, що основну роль в цьому процесі грають окремі анти-IgM, специфічні до GP, і що вираженість феномену антитілозалежного посилення інфекції різна у сироваток, узятих від різних пацієнтів. Аналогічні дані, отримані ними з сироваткою, узятою від мишей, імунізованих ДНК-вакциною з клонованим геном GP. Феномен антитілозалежного посилення інфекції був менш виражений для субтипу вірусу Reston, ніж для вірусів субтипів Zaire і Sudan. Автори цих робіт припустили, що феномен антитілозалежного посилення інфекції відіграє важливу роль в патогенезі гарячки Ебола [12,47,48].

#### Клініка

Інкубаційний період в середньому складає 7 днів. Для гарячки Ебола характерне раптове підвищення температури до 39-40°C, сильна слабкість, м'язовий і головний біль, а також біль в горлі. Характерні виражена сухість і лоскотання в горлі (відчуття "мотузка" в горлі), біль в грудній клітці, сухий кашель. На 2-3-й день з'являється біль у животі, блювота, діарея з кров'ю (мелена), що призводить до зневоднення. На 3-4 добу

з'являються кишкові, шлункові, маткові кровотечі, кровоточивість слизових оболонок, геморагії в місцях ін'єкцій, крововиливи в кон'юнктиву. Геморагічний синдром швидко прогресує. Можлива поява висипу на шкірі (у європейців макулопапульозний характер; у корінного населення Африки короподібний зливного характеру, часто не діагностується). Смерть настає на 8-9 добу від масивної крововтрати. За сприятливих умов гарячковий період триває 10-12 діб, одужання повільне - впродовж 2-3 місяців.

Перш ніж діагностувати гарячку Ебола, необхідно виключити наступні захворювання: малярія, черевний тиф, шигельоз, холера, лептоспіроз, чума, рикетсіоз, поворотний тиф, менінгіт, гепатит та інші вірусні геморагічні гарячки [6,7,8,46].

#### Лабораторна діагностика

Досліджуваний матеріал: кров, носоглотковий змив, харкотиння, блювотні маси, сеча, випорожнення, предмети вжитку, секційний матеріал. Тестування зразків, взятих у пацієнтів, представляє надзвичайно високу біологічну небезпеку і його можна проводити тільки в умовах максимальної біологічної ізоляції [8]. Остаточний діагноз вірусних інфекцій Ебола може бути поставлений тільки в лабораторних умовах на основі проведення цілого ряду різних методів.

1. Експрес-діагностика (тести на виявлення антигенів у досліджуваному матеріалі): реакція імунофлюоресценції (РІФ); зворотна транскрипційна полімеразна ланцюгова реакція (ЗТ-ПЛР), транскрипційний метод ампліфікації, запатентований компанією BioMerieux під назвою "NASBA" (метод виявлення тільки РНК); ПЛР у режимі реального часу (метод, що не вимагає етапу електрофорезу) [1,6,9,14].

2. Вірусоскопічний метод: електронна мікроскопія тканин паренхіматозних органів або біоптатів шкіри [6,8].

#### 3. Вірусологічний метод:

- на першому тижні хвороби виділення вірусу з крові і носоглоткового слизу можливе шляхом зараження клітинних культур морських свинок, Vero, VeroE-6, BGM, напівперещеплених клітин нирок зеленої мавпи [11];

- індикація вірусу (цитопатична дія вірусу в клітинних культурах слабо виражена); ознаками наявності вірусу в клітинах є їхнє руйнування та бляшкоутворення на моношарі клітин лінії Vero під напіврідким агаровим покриттям [11,15];

- ідентифікація виділеного вірусу проводиться в реакції нейтралізації з використанням типоспецифічних сироваток.

4. Серологічні методи дослідження - визначення антитіл в сироватці крові: ензим-зв'язаний імуносорбентний аналіз із захопленням антитіл ІФА (ELISA) з виявленням IgM, IgG. Імуноблотинг із застосуванням моноклональних антитіл до внутрішніх структурних білків вірусу VP24, VP35, VP40, NP [6,7,8,39].

#### Імунітет

Постінфекційний імунітет відносно стійкий. Повторні випадки захворювання рідкісні (виявлено не більше, ніж у 5% реконвалесцентів) [6,14].

#### Напрямки імунопрофілактики

Ліцензованої вакцини проти гарячки Ебола, готової для клінічного застосування, дотепер не існує. На теперішній час понад 15 вакцин проходять доклінічні випробування та 8 вакцин знаходяться на різних стадіях клінічної оцінки (дві з яких - на заключній). Серед перспективних вакцин: ДНК-вакцини, субдиничні (містять вірусоподібні часточки з поверхневими антигенами вірусу), векторні (рекомбінантні) [45].

Розробка ДНК-вакцин, заснованих на використанні плазмід, що кодують необхідні антигени, є привабливим напрямком вакцинології. Особливо застосування даного виду вакцин прийнятне при захворюваннях зі спорадичними спалахами. ДНК-вакцини не інфекційні, можуть бути швидко адаптовані відповідно до нових штамів вірусів. Можливе налагодження великого обсягу їх виробництва. Продукція антигену-мішені in situ призводить до індукції як гуморальної, так і клітинної імунної відповіді. Дві ДНК-вакцини, що кодують GP вірусу Ебола, пройшли I фазу клінічних випробувань. Результати досліджень виявили головний недолік цих вакцин - недостатній рівень імуногенності, що вимагає застосування високих доз, повторних вакцинацій та використання векторів (носіїв) для досягнення достатньо сильної і підтримки тривалої імунної відповіді. [32,42].

Нещодавно розроблена наночасточкова (субдинична) вакцина із застосуванням рекомбінантної технології. Являє собою мультипротейнові структури, що імітують аутентичну організацію і структуру нативного вірусу, але позбавлені вірусного геному. Наночасточкова EBOV GP вакцина пройшла доклінічне і першу фазу клінічного випробування з обнадійливими результатами, особливо при застосуванні з ад'ювантом (Matrix M). Важливими перевагами цього виду вакцини є високий рівень імуногенності, безпека, необхідне зберігання у заморозеному стані, можливість швидкого виготовлення у великій кількості та невисока вартість [34].

Перспективними є векторні (рекомбінантні) вакцин на основі:

#### 1) аденовірусу людини:

а) rAd5.EBOV – в основі вакцини - рекомбінантний аденовірусний вектор (носій), популярний завдяки легкості роботи з ним, можливості отримання його у високих титрах і викликати достатньої сили клітинну і гуморальну відповідь на антиген, що кодується [44]. Головний недолік застосування rAd5 у якості вектору – наявність імунітету проти даного сероваріанту аденовірусу, що значно впливає на ефективність вакцини і обмежує її використання у людей [23]. Альтернативним шляхом, що дозволяє уникнути цього недоліку, є застосування у якості носіїв серова-

ріантів аденовірусів, що рідко циркулюють серед людей – таких, як ChAd, Ad35 та Ad26;

б) CHAd3-EBOZ – вакцина, що виготовлена з ослабленого аденовірусу шимпанзе, який у результаті генетичних змін втратив здатність до реплікації в організмі людини і має вбудований ДНК-фрагмент, що кодує поверхневий глікопротеїн, необхідний для прикріплення вірусу до клітини-хазяїна і злиття мембран [29];

в) Ad26.ZEBOV – вакцина, отримана з аденовірусу людини 26 сероваріанту (Ad26), що експресує глікопротеїни Ебола-вірусу (EBOV та SUDV GP) і для підвищення ефективності застосовується у комбінації з вакцинним вектором Ankara - Bavarian Nordic, що експресує Marburg GP та NP (TAFV), мультвалентна вакцина позначається Ad26.ZEBOV/MVA-BN Filo [41,45];

г) вектор rAd35 з метою підвищення ефективності теж комбінується з вакцинним вектором Ankara - Bavarian Nordic, в результаті чого утворюється мультвалентний модифікований вектор, що кодує різні філовірусні глікопротеїни GPs [40].

1) вірусу везикулярного стоматиту (rVSV); вакцина на основі рекомбінантного вірусу везикулярного стоматиту (rVSV) з адсорбованим sGP спочатку показала високу ефективність в експериментах на тваринах - приматах та гризунах. Вченим вдалося створити міцний імунітет до родини філовірусів [37,52]. А нещодавно отримані попередні результати першої фази клінічних випробувань rVSV-векторної вакцини показали її достатньо високу ефективність при застосуванні у людей [45];

2) вірусу парагрипу людини (HPIV-3);

3) вірусу грипу.

Останні дві вакцини були розроблені російськими вченими і знаходяться на першій стадії випробувань з другої половини 2015 року [21].

Натепер загальноприйнятих і затверджених препаратів для специфічного лікування гарячки Ебола не існує. Для лікування хворих людей застосовують кров та плазму реконвалесцентів, що містять специфічні антитіла [21]. Перспективним напрямком видається застосування ліпосом у якості транспортерів при введенні специфічних імуноглобулінів. Так, введення суспензійного ліпосомального Ig проти вірусу Ебола (на основі 10% козиного імуноглобуліну) дозволило досягти найкращого терапевтичного ефекту за умов експериментальної гарячки Ебола у морських свинок [4]. Пошук шляхів отримання специфічних антитіл дозволить знайти вихід у вирішенні проблеми імунотерапії та імунопрофілактики гарячки Ебола. Один з таких шляхів – отримання рекомбінантних антитіл із комбінаторних бібліотек нитчастих бактеріофагів, що експонують антитіла на своїй поверхні. Дослідниками була проведена процедура афінної селекції на вірусі Ебола. Зі збагаченої бібліотеки було відібрано три моноклональних фагових антитіла (МКА): 1E2, 2A4 та 4D1, що здатні взаємодіяти з

білками вірусу VP-24, VP-40 та NP відповідно [13].

Нещодавно було повідомлено про перспективний синтетичний аналог аденозину BCX4430 з високою активністю (в пробірці та in vivo). Він має широкий спектр противірусної активності, в тому числі ефективний у боротьбі з інфекціями, спричиненими філовірусами. BCX4430 пригнічує вірусну РНК-полімеразну активність і захищає макак від інфекції, спричиненої Марбург-вірусом, при введенні не пізніше 48 годин після зараження [49].

Тяжкість захворювання, рівень смертності, що сягає 90%, високий ризик розповсюдження інфекції, спричиненої вірусом Ебола з одного боку та відсутність ефективного етіотропного лікування і специфічної профілактики - з іншого, дозволяє розглядати описаний патоген як серйозну загрозу для світу у якості потенційної біологічної зброї [45]. Отже, наукові дослідження, представлені в огляді, мають надзвичайно важливе значення для розуміння патогенезу захворювання і є необхідним фундаментом для подальшого пошуку і розробки нових ефективних препаратів для специфічного лікування і профілактики гарячки Ебола.

### Література

1. Бондарева О.С. Современные подходы к генотипированию возбудителей особо опасных инфекций / О.С. Бондарева, С.С. Савченко, Г.А. Ткаченко [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2014. - №1. – С.35-44.
2. Вирусные геморрагические лихорадки. Доклад комитета экспертов ВОЗ. Женева; 1986. 119 с.
3. Дадаева А.А. Функциональная активность перитонеальных макрофагов при экспериментальной лихорадке Эбола / А.А. Дадаева, Л.П. Сизикова, А. . Чепурнов // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2004. – № 8. – С. 7–11.
4. Зубавичене Н.М. Липосомальные и суспензионные формы иммуноглобулинов против лихорадки Эбола как новые лекарственные препараты / Н.М. Зубавичене, В.В. Золин, Е.А. Ставский // Проблемы особо опасных инфекций. – 2011. - Вып. 110. – С. 57-60.
5. Зубавичене Н.М. Прогнозирование тяжести геморрагической лихорадки Эбола по показателям активности комплемента / Н.М. Зубавичене, Е.А. Ставский // Инфекционные болезни. – 2011. - Т. 9, № 1. – С. 33–36.
6. Инфекции, регулируемые Международными медико-санитарными правилами [Электронный ресурс] / В.Н. Козько, А.В. Бондаренко, Н.Ф. Меркулова [и др.]; ХНМУ. – Харьков, 2013. –<http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/2854>
7. Малый В.П. Геморрагическая лихорадка Эбола / В.П. Малый // Клиническая иммунология. Алергология. Инфектология. – 2014. – № 6–7 (75–76).
8. Методические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике болезни, вызванной вирусом Эбола [Электронный ресурс] / Мин-во здравоохранения Рос. Федерации, 2014. – [http://www.minzdrav.ru/sites/default/files/metodicheskie\\_rekomendacii\\_ebolа.pdf](http://www.minzdrav.ru/sites/default/files/metodicheskie_rekomendacii_ebolа.pdf)
9. Семенцова А.О. Разработка мультиплексной ПЦР в режиме реального времени для идентификации вирусов Марбург, Эбола и Ласса / А.О. Семенцова, А. Н. Шиков, В. А. Терновой [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2011. – № 3 (109). – С. 64–67.
10. Субботина Е.Л. Свойства белков вируса Эбола / Е.Л. Субботина, А.В. Качко, А.А. Чепурнов // Вопросы вирусологии. – 2006. – Т. 51, № 6. – С. 4–10.
11. Субботина Е.Л. Молекулярные механизмы репродукции вируса Эбола / Е.Л. Субботина, А.А. Чепурнов // Вопросы вирусологии. – 2007. – Т. 52, № 1. – С. 10–16.
12. Супотницкий М.В. Вирусные геморрагические лихорадки / М.В. Супотницкий // Супотницкий М.В. Биологическая война. Введение в эпидемиологию искусственных эпидемических процессов и биологических поражений. – М.: Кафедра; Русская панорама, 2013. – С. 887–927.
13. Тикунова Н.В. Рекомбинантные антитела человека к вирусу Эбола: получение и характеристика / Н.В. Тикунова, Т.А. Бата-

- нова, А.А. Чепурнов // Вопросы вирусологии. – 2005. – Т. 50, № 5. – С. 25–28.
14. Титенко А.М. Научно-методологический подход к эпидемиологическому анализу и лабораторной диагностике болезней, вызванных вирусами Марбург и Эбола / А.М. Титенко, Е.И. Андаев // Проблемы особо опасных инфекций. – 2012. – № 3 (113). – С. 38–44.
  15. Устинова Е.Н. Титрование вирусов Эбола и Марбург по бляшкообразованию под полужидким агаровым покрытием / Е.Н. Устинова, А. М. Шестопалов, Л.Ф. Бакулина, А.А. Чепурнов // Вопросы вирусологии. – 2003. – Т. 48, № 1. – С. 43–44.
  16. Шелемба А.А. Молекулярно-клеточная оценка рекомбинантных белков VP24 в механизмах вирулентности вируса Эбола : дис. ... канд. биол. наук : 03.03.04 / А.А. Шелемба. – Новосибирск, 2014. – 120 с.
  17. Biedenkopf N. Phosphorylation of Ebola virus VP30 influences the composition of the viral nucleocapsid complex: impact on viral transcription and replication / N. Biedenkopf, B. Hartlieb, T. Hoenen, S.Becker // J Biol Chem. – 2013.- Vol.288. – P.11165–11174.
  18. Cardenas W.B. Evasion of the interferon-mediated antiviral response by filoviruses / W.B. Cardenas // Viruses. – 2010. – Vol. 2 (1). – P. 262–282.
  19. Changula K. Ebola and Marburg virus diseases in Africa: increased risk of outbreaks in previously unaffected areas? / K. Changula, M. Kajihara, A.S. Mwene, A. Takada // Microbiol. Immunol. – 2014. – Vol. 58 (9). – P. 483–491.
  20. de LaVega M.A. The multiple roles of sGP in Ebola pathogenesis / M.A. de LaVega, G. Wong, G.P. Kobinger, X. Qiu // Viral Immunol. – 2015. – Vol. 28 (1). – P. 3–9.
  21. "Ebola vaccines, therapies, and diagnostics". 6 July 2015. Retrieved 10 September 2015. Available at: [http://www.who.int/medicines/emp Ebola\\_q\\_as/en/](http://www.who.int/medicines/emp Ebola_q_as/en/)
  22. Feagins A.R. The VP40 protein of Marburg virus exhibits impaired budding and increased sensitivity to human tetherin following mouse-adaptation / A.R. Feagins, C.F. Basler // J Virol. – 2014. – Vol. 8 (2). – P. 869–874.
  23. Frahm N. Human adenovirus-specific T cells modulate HIV-specific T cell responses to an Ad5-vectored HIV-1 vaccine / N. Frahm, A.C. DeCamp, D.P. Friedrich [et al.] // J Clin Invest. – 2012. – Vol.122(1). – P.359–367.
  24. Johnson K.M. Isolation and partial characterization of a new virus causing acute haemorrhagic fever in Zaire / K.M. Johnson, J.V. Lange, P.A. Webb [et al.] // Lancet. – 1977. – Vol. 1. – P. 569–571.
  25. Hoenen T. Both matrix proteins of Ebola virus contribute to the regulation of viral genome replication and transcription / T. Hoenen, S. Jung, A. Herwig [et al.] // Virology. – 2010. – Vol.403. – P.55–66.
  26. Kuhn J.H. Proposal for a revised taxonomy of the family Filoviridae: classification, names of taxa and viruses, and virus abbreviations / J.H. Kuhn, S. Becker, H. Ebihara, T.W. Geisbert // Arch. Virol. – 2010. – Vol. 155 (12). – P. 2083–2103.
  27. Kühl A. How Ebola virus counters the interferon system / A. Kühl, S. Pöhlmann // Zoonoses Public Health. - 2012. – Vol. 59(2). – P.116–131.
  28. Lai K.Y. Human Ebola virus infection in West Africa: a review of available therapeutic agents that target different steps of the life cycle of Ebola virus / K.Y. Lai, W.Y. George Ng, F.F. Cheng // Infectious Diseases of Poverty. – 2014. Vol. 3 (43). Available at: <http://www.idpjournals.com/content/3/1/43>.
  29. Ledgerwood J.E. Chimpanzee Adenovirus Vector Ebola Vaccine — Preliminary Report / J.E. Ledgerwood, A.D. DeZure, D.A. Stanley [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2014. - November 26, at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa1410863. [Epub ahead of print].
  30. Lennemann N.J. Comprehensive Functional Analysis of N-Linked Glycans on Ebola Virus GP1 / N.J. Lennemann, B.A. Rhein, E. Ndungo [et al.] // MBio. – 2014. – Vol. 5 (1). – P. 862–913.
  31. Lopez C.A. Tratamientos experimentales contra el virus Ebola Zaire / C.A. Lopez // Anales de la Real Academia Nacional de farmacia. – 2014. – Vol. 80, № 4. – P. 649–665.
  32. Martin J.E. A DNA vaccine for Ebola virus is safe and immunogenic in a phase I clinical trial / J.E. Martin, N.J. Sullivan, M.E. Enama [et al.] // Clin Vaccine Immunol. - 2006. – Vol. 13(11). – P.1267–1277.
  33. Martinez R. B. Tissue and cellular tropism, pathology and pathogenesis of Ebola and Marburg Viruses / R. B. Martinez, D. L. Ng, P. W. Greer [et al.] // J Pathol. – 2014. – Oct. 9. – P. 153–174.
  34. Marzi A. Review Ebola virus vaccines: an overview of current approaches / A. Marzi, H. Feldmann // Expert Rev Vaccines. - 2014. - Vol. 13(4). – P. 521–531.
  35. McElroy K. Ebola hemorrhagic Fever: novel biomarker correlates of clinical outcome / K. McElroy, B.R. Erickson, T.D. Flietstra [et al.] // J Infect Dis. – 2014. -Vol. 210 (4). – P. 558–566.
  36. Mehedi M. Ebola virus RNA editing depends on the primary editing site sequence and an upstream secondary structure // M. Mehedi, T. Hoenen, S. Robertson [et al.] // PLoS Pathog. – 2013. – Vol. 9 (10) – P.e1003677.
  37. Mire C.E. Durability of a vesicular stomatitis virus-based marburg virus vaccine in nonhuman primates / C.E. Mire, J.B. Geisbert, K.N. Agans [et al.] // PLoS One. – 2014. - Vol.9 (4). – P.e94355.
  38. Murphy F.A. Colorized transmission electron micrograph (TEM) revealed some of the ultrastructural morphology displayed by an Ebola virus virion. Key words: 10815. Centers for disease control and prevention. Public Health Image Library (PHIL). [Electronic resource]. Access mode: <http://phil.cdc.gov/phil/home.asp>.
  39. Nakayama E. Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of filovirus species-specific antibodies / E. Nakayama, A. Yokoyama, H. Miyamoto [et al.] // Clin Vaccine Immunol. – 2010. – Vol. 17 (11). – P. 1723–1728.
  40. National Institutes of Health (NIH) (2014) Immunology of Protection from Ebola Virus Infection. New York: National Institutes of Health; Available at: <https://olpa.od.nih.gov/PDFs%20Files/Congressional%20Hearings%20page/Congress%20114th/111914%20Fauci.pdf>
  41. Press Release (15 July 2015) [Electronic resource] // Bavarian Nordic announces that the Oxford Vaccines Group has initiated a Phase 2 study of the Ebola prime-boost vaccine regimen combining MVA-BN Filo and Janssen's Advac technology". Bavarian Nordic. Retrieved 16 July 2015. – Access mode: <http://hugin.info/100065/R/1921021/688362.pdf>.
  42. Sarwar U.N. Safety and immunogenicity of DNA vaccines encoding Ebola virus and Marburgvirus wild-type glycoproteins in a phase I clinical trial / U.N. Sarwar, P. Costner, M.. Enama [et al.] // J Infect Dis. – 2015. – Vol. 211(4). - P. 549–557.
  43. Silva L.P. Assembly of Ebola Virus Matrix Protein VP40 Is Regulated by Latch-Like Properties of N and C Terminal Tails / L.P. Silva, M. Vanzile, S. Bavari [et al.] // PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7 (7) – P.e39978.
  44. Small J.C. Review Viruses - from pathogens to vaccine carriers / J.C. Small, H.C. Ertl // Curr Opin Virol. – 2011. – Vol.1(4). – P. 241–245.
  45. Sridhar S. Clinical development of Ebola vaccines / S. Sridhar // Ther Adv Vaccines 2015. - Vol. 3(5-6). – P. 125–138.
  46. Stock I. Marburg and Ebola hemorrhagic fevers-pathogens, epidemiology and therapy / I. Stock // Med Monatsschr Pharm. – 2014. – Vol. 37. – P. 324–330.
  47. Takada A. Antibody-dependent enhancement of viral infection: molecular mechanisms and in vivo implications / A. Takada, Y. Kawaoaka // Rev. Med. Virol. – 2003. – Vol. 13, № 6. – P. 387–398.
  48. Tirado S.M. Antibody-dependent enhancement of virus infection and disease / S.M. Tirado, K.S. Yoon // Viral. Immunol. – 2003. – Vol. 16, № 1. – P. 69–86.
  49. Warren T.K. Protection against filovirus diseases by a novel broad-spectrum nucleoside analogue BCX4430 / J. Wells, S.A. Van Tongeren, N.L. Garza [et al.] // Nature. – 2014. Vol.508 (7496). – P. 402–405.
  50. Wauquier N. Human fatal zaireebola virus infection is associated with an aberrant innate immunity and with massive lymphocyte apoptosis / N. Wauquier, P. Becquart, C. Padilla [et al.] // PLoS Negl Trop Dis. – 2010. – Vol. 4 (10). – P. 837.
  51. Wong G. Immune parameters correlate with protection against Ebola virus infection in rodents and nonhuman primates / G. Wong, J. S. Richardson, S. Pillet [et al.] // Sci Transl Med. – 2012. – Vol. 4 (158). – P. 146.
  52. Wong G. Immunization with vesicular stomatitis virus vaccine expressing the Ebola glycoprotein provides sustained long-term protection in rodents / G. Wong, J. Audet, L. Fernando [et al.] // Vaccine. – 2014. – Vol. 32 (43). – P. 5722–5729.
  53. Xu W. Ebola Virus VP24 Targets a Unique NLS Binding Site on Karyopherin Alpha 5 to Selectively Compete with Nuclear Import of Phosphorylated STAT1 / W. Xu, G.K. Amarasinghe // Cell Host and Microbe. – 2014. – Т. 16. – № 2. – С.187–200.

## References

1. Bondareva O.S. Sovremennye podhody k genotipirovaniyu vozбудitelej osobo opasnyh infekcij / O.S. Bondareva, S.S. Savchenko, G.A. Tkachenko [i dr.] // Jepidemiologija i infekcionnyye bolezni. – 2014. - №1. – S.35–44.
2. Virusnye gemorragicheskie lihoradki. Doklad komiteta jekspertov VOZ. Zheneva; 1986. 119 s.
3. Dadaeva A.A. Funkcional'naja aktivnost' peritoneal'nyh makrofagov pri jeksperimental'noj lihoradke Jebola / A.A. Dadaeva, L.P. Sizikova, A. . Chepurnov // Vestnik Rossijskoj Akademii medicinskih nauk. – 2004. – № 8. – S. 7–11.
4. Zubavichene N.M. Liposomal'nye i suspenzionnye formy immunoglobulinov protiv lihoradki Jebola kak novye lekarstvennye preparaty / N.M. Zubavichene, V.V. Zolin, E.A. Stavskij // Problemy osobo opasnyh infekcij. – 2011. - Vyp. 110. – S. 57–60.
5. Zubavichene N.M. Prognozirovanie tjazhesti gemorragicheskoj lihoradki Jebola po pokazateljam aktivnosti kompleksa / N.M. Zubavichene, E.A. Stavskij // Infekcionnyye bolezni. – 2011. -Т. 9, № 1. – S. 33–36.
6. Infekcii, reguliruemye Mezhdunarodnymi mediko-sanitarnymi pravilami [Jelektronnyj resurs] / V.N. Koz'ko, A.V. Bondarenko, N.F.

- Merkulova [i dr.]; HNMU. – Har'kov, 2013. – <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/2854>
7. Malyj V.P. Gemorragicheskaja lihoradka Jebola / V.P. Malyj // Klinichna imunologija. Alergologija. Infektologija. – 2014. – № 6–7 (75–76).
  8. Metodicheskie rekomendacii po diagnostike, lecheniju i profilaktike bolezni, vyzvannoj virusom Jebola [Elektronnyj resurs] / Min-vo zdavoohranenija Ros. Federacii, 2014. – [http://www.minzdravov.ru/sites/default/files/metodicheskie\\_rekomendacii\\_ebolapdf](http://www.minzdravov.ru/sites/default/files/metodicheskie_rekomendacii_ebolapdf)
  9. Semencova A.O. Razrabotka multipleksnoj PCR v rezhime real'nogo vremeni dlja identifikacii virusov Marburg, Jebola i Lassa / A.O. Semencova, A. N. Shikov, V. A. Ternovoj [i dr.] // Problemy osobo opasnyh infekcij. – 2011. – № 3 (109). – S. 64–67.
  10. Subbotina E.L. Svojsva belkov virusa Jebola / E.L. Subbotina, A.V. Kachko, A.A. Chepurinov // Voprosy virusologii. – 2006. – T. 51, № 6. – S. 4–10.
  11. Subbotina E.L. Molekuljarnye mehanizmy reprodukcii virusa Jebola / E.L. Subbotina, A.A. Chepurinov // Voprosy virusologii. – 2007. – T. 52, № 1. – S. 10–16.
  12. Supotnickij M.V. Virusnye gemorragicheskie lihoradki / M.V. Supotnickij // Supotnickij M.V. Biologicheskaja vojna. Vvedenie v jepidemiologiju iskusstvennyh jepidemiologicheskich processov i biologicheskich porazhenij. – M.: Kafedra; Russkaja panorama, 2013. – S. 887–927.
  13. Tikunova N.V. Rekombinantnye antitela cheloveka k virusu Jebola: poluchenie i harakteristika / N.V. Tikunova, T.A. Batanova, A.A. Chepurinov // Voprosy virusologii. – 2005. – T. 50, № 5. – S. 25–28.
  14. Titenko A.M. Nauchno-metodologicheskij podhod k jepidemiologicheskomu analizu i laboratornoj diagnostike boleznej, vyzvannyh virusami Marburg i Jebola / A.M. Titenko, E.I. Andaev // Problemy osobo opasnyh infekcij. – 2012. – № 3 (113). – S. 38–44.
  15. Ustinova E.N. Titrovanie virusov Jebola i Marburg po bljashkoobrazovaniju pod poluzhidkim agarovym pokrytiem / E.N. Ustinova, A. M. Shestopalov, L.F. Bakulina, A.A. Chepurinov // Voprosy virusologii. – 2003. – T. 48, № 1. – S. 43–44.
  16. Shelemba A.A. Molekuljarno-kletocchnaja ocenka rekombinantnyh belkov VP24 v mehanizmah virulentnosti virusa Jebola : dis. ... kand. biolog. nauk : 03.03.04 / A.A. Shelemba. – Novosibirsk, 2014. – 120 s.
  17. Biedenkopf N. Phosphorylation of Ebola virus VP30 influences the composition of the viral nucleocapsid complex: impact on viral transcription and replication / N. Biedenkopf, B. Hartlieb, T. Hoenen, S.Becker // J Biol Chem. – 2013.- Vol.288. – P.11165-11174.
  18. Cardenas W.B. Evasion of the interferon-mediated antiviral response by filoviruses / W.B. Cardenas // Viruses. – 2010. – Vol. 2 (1). – P. 262–282.
  19. Changula K. Ebola and Marburg virus diseases in Africa: increased risk of outbreaks in previously unaffected areas? / K. Changula, M. Kajihara, A.S. Mweene, A. Takada // Microbiol. Immunol. – 2014. – Vol. 58 (9). – P. 483–491.
  20. de LaVega M.A. The multiple roles of sGP in Ebola pathogenesis / M.A. de LaVega, G. Wong, G.P. Kobinger, X. Qiu // Viral Immunol. – 2015. – Vol. 28 (1). – P. 3–9.
  21. "Ebola vaccines, therapies, and diagnostics". 6 July 2015. Retrieved 10 September 2015. Available at: [http://www.who.int/medicines/emp\\_ebolapdf](http://www.who.int/medicines/emp_ebolapdf)
  22. Feagins A.R. The VP40 protein of Marburg virus exhibits impaired budding and increased sensitivity to human tetherin following mouse-adaptation / A.R. Feagins, C.F. Basler // J Virol. – 2014. – Vol. 8 (2). – P. 869–874.
  23. Frahm N. Human adenovirus-specific T cells modulate HIV-specific T cell responses to an Ad5-vectored HIV-1 vaccine / N. Frahm, A.C. DeCamp, D.P. Friedrich [et al.] // J Clin Invest. – 2012. – Vol.122(1). – P.359-367.
  24. Johnson K.M. Isolation and partial characterization of a new virus causing acute haemorrhagic fever in Zaire / K.M. Johnson, J.V. Lange, P.A. Webb [et al.] // Lancet. – 1977. – Vol. 1. – P. 569–571.
  25. Hoenen T. Both matrix proteins of Ebola virus contribute to the regulation of viral genome replication and transcription / T. Hoenen, S. Jung, A. Herwig [et al.] // Virology. – 2010. – Vol.403. – P.55-66.
  26. Kuhn J.H. Proposal for a revised taxonomy of the family Filoviridae: classification, names of taxa and viruses, and virus abbreviations / J.H. Kuhn, S. Becker, H. Ebihara, T.W. Geisbert // Arch. Virol. – 2010. – Vol. 155 (12). – P. 2083–2103.
  27. Kühl A. How Ebola virus counters the interferon system / A. Kühl, S. Pöhlmann // Zoonoses Public Health. – 2012. – Vol. 59(2). – P.116-131.
  28. Lai K.Y. Human Ebola virus infection in West Africa: a review of available therapeutic agents that target different steps of the life cycle of Ebola virus / K.Y. Lai, W.Y. George Ng, F.F. Cheng // Infectious Diseases of Poverty. – 2014. Vol. 3 (43). Available at: <http://www.idpjournals.com/content/3/1/43>.
  29. Ledgerwood J.E. Chimpanzee Adenovirus Vector Ebola Vaccine — Preliminary Report / J.E. Ledgerwood, A.D. DeZure, D.A. Stanley [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2014. - November 26, at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa1410863. [Epub ahead of print].
  30. Lennemann N.J. Comprehensive Functional Analysis of N-Linked Glycans on Ebola Virus GP1 / N.J. Lennemann, B.A. Rhein, E. Ndungo [et al.] // MBio. – 2014. – Vol. 5 (1). – P. 862–913.
  31. Lopez C.A. Tratamientos experimentales contra el virus Ebola Zaire / C.A. Lopez // Anales de la Real Academia Nacional de farmacia. – 2014. – Vol. 80, № 4. – P. 649–665.
  32. Martin J.E. A DNA vaccine for Ebola virus is safe and immunogenic in a phase I clinical trial / J.E. Martin, N.J. Sullivan, M.E. Enama [et al.] // Clin Vaccine Immunol. – 2006. – Vol. 13(11). – P.1267-1277.
  33. Martinez R. B. Tissue and cellular tropism, pathology and pathogenesis of Ebola and Marburg Viruses / R. B. Martinez, D. L. Ng, P. W. Greer [et al.] // J Pathol. – 2014. – Oct. 9. – P. 153–174.
  34. Marzi A. Review Ebola virus vaccines: an overview of current approaches / A. Marzi, H. Feldmann // Expert Rev Vaccines. – 2014. - Vol. 13(4). – P. 521-531.
  35. McElroy K. Ebola hemorrhagic Fever: novel biomarker correlates of clinical outcome / K. McElroy, B.R. Erickson, T.D. Flietstra [et al.] // J Infect Dis. – 2014. –Vol. 210 (4). – P. 558–566.
  36. Mehedi M. Ebola virus RNA editing depends on the primary editing site sequence and an upstream secondary structure // M. Mehedi, T. Hoenen, S. Robertson [et al.] // PLoS Pathog. – 2013. – Vol. 9 (10) – P.e1003677.
  37. Mire C.E. Durability of a vesicular stomatitis virus-based marburg virus vaccine in nonhuman primates / C.E. Mire, J.B. Geisbert, K.N. Agans [et al.] // PLoS One. – 2014. - Vol.9 (4). – P.e94355.
  38. Murphy F.A. Colorized transmission electron micrograph (TEM) revealed some of the ultrastructural morphology displayed by an Ebola virus virion. Key words: 10815. Centers for disease control and prevention. Public Health Image Library (PHIL). [Electronic resource]. Access mode: <http://phil.cdc.gov/phil/home.asp>.
  39. Nakayama E. Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of filovirus species-specific antibodies / E. Nakayama, A. Yokoyama, H. Miyamoto [et al.] // Clin Vaccine Immunol. – 2010. – Vol. 17 (11). – P. 1723–1728.
  40. National Institutes of Health (NIH) (2014) Immunology of Protection from Ebola Virus Infection. New York: National Institutes of Health; Available at: <https://olpa.od.nih.gov/PDFs/Files/Congressional%20Hearings%20page/Congress%20114th/111914%20Fauci.pdf>
  41. Press Release (15 July 2015) [Electronic resource] // Bavarian Nordic announces that the Oxford Vaccines Group has initiated a Phase 2 study of the Ebola prime-boost vaccine regimen combining MVA-BN Filo and Janssen's Advac technology". Bavarian Nordic. Retrieved 16 July 2015. – Access mode: <http://hugin.info/100065/R/1921021/688362.pdf>.
  42. Sarwar U.N. Safety and immunogenicity of DNA vaccines encoding Ebola virus and Marburgvirus wild-type glycoproteins in a phase I clinical trial / U.N. Sarwar, P. Costner, M. Enama [et al.] // J Infect Dis. – 2015. – Vol. 211(4). - P. 549-557.
  43. Silva L.P. Assembly of Ebola Virus Matrix Protein VP40 Is Regulated by Latch-Like Properties of N and C Terminal Tails / L.P. Silva, M. Vanzile, S. Bavari [et al.] // PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7 (7) – P.e39978.
  44. Small J.C. Review Viruses - from pathogens to vaccine carriers / J.C. Small, H.C. Ertl // Curr Opin Virol. – 2011. – Vol.1(4). – P. 241-245.
  45. Sridhar S. Clinical development of Ebola vaccines / S. Sridhar // Ther Adv Vaccines 2015. - Vol. 3(5-6). – P. 125–138.
  46. Stock I. Marburg and Ebola hemorrhagic fevers-pathogens, epidemiology and therapy / I. Stock // Med Monatsschr Pharm. – 2014. – Vol. 37. – P. 324–330.
  47. Takada A. Antibody-dependent enhancement of viral infection: molecular mechanisms and in vivo implications / A. Takada, Y. Kawaoka // Rev. Med. Virol. — 2003. — Vol. 13, № 6. — P. 387-398.
  48. Tirado S.M. Antibody-dependent enhancement of virus infection and disease / S.M. Tirado, K.S. Yoon // Viral. Immunol. – 2003. – Vol. 164, № 1. – P. 69–86.
  49. Warren T.K. Protection against filovirus diseases by a novel broad-spectrum nucleoside analogue BCX4430 / J. Wells, S.A. Van Tongeren, N.L. Garza [et al.] // Nature. – 2014. Vol.508 (7496). – P. 402-405.
  50. Wauquier N. Human fatal zaireebola virus infection is associated with an aberrant innate immunity and with massive lymphocyte apoptosis / N. Wauquier, P. Becquart, C. Padilla [et al.] // PLoS Negl Trop Dis. – 2010. – Vol. 4 (10). – P. 837.
  51. Wong G. Immune parameters correlate with protection against Ebola virus infection in rodents and nonhuman primates / G. Wong, J. S. Richardson, S. Pillet [et al.] // Sci Transl Med. – 2012. – Vol. 4 (158). – P. 146.
  52. Wong G. Immunization with vesicular stomatitis virus vaccine expressing the Ebola glycoprotein provides sustained long-term protection in rodents / G. Wong, J. Audet, L. Fernando [et al.] // Vaccine. – 2014. – Vol. 32 (43). – P. 5722–5729.
  53. Xu W. Ebola Virus VP24 Targets a Unique NLS Binding Site on Karyopherin Alpha 5 to Selectively Compete with Nuclear Import of Phosphorylated STAT1 / W. Xu, G.K. Amarasinghe // Cell Host and Microbe. — 2014. — T. 16. — № 2. — S.187–200.