

# ВИРУСЫ СЕМЕЙСТВА *FILOVIRIDAE*



**Анна Черных,**  
младший научный  
сотрудник Института  
биофизики и клеточной  
инженерии НАН  
Беларуси; [chernanna00@  
gmail.com](mailto:chernanna00@gmail.com)



**Андрей Гончаров,**  
директор Института  
биофизики и клеточной  
инженерии НАН  
Беларуси, кандидат  
медицинских наук,  
доцент; [andrei.goncharou@  
gmail.com](mailto:andrei.goncharou@gmail.com)

**Аннотация.** Рассмотрены представители семейства *Filoviridae*, которые являются возбудителями смертельной для человека геморрагической лихорадки. Проанализировано современное состояние разработки иммунобиологических лекарственных средств для лечения и медицинской профилактики болезней, вызываемых филовирусами.

**Ключевые слова:** филовирусы, эболавирусы, структурные белки вируса, таксономия, вакцинация.

**Для цитирования:** Черных А., Гончаров А. Вирусы семейства *Filoviridae* // Наука и инновации. 2023. №2. С. 30–37.

<https://doi.org/10.29235/1818-9857-2023-02-30-37>

УДК 578.226

Современная эпидемиологическая обстановка характеризуется распространением в ряде стран мира опасных инфекций. Так, вирусы семейства *Filoviridae* активно циркулируют на территории Африканского континента, Азии и некоторых стран Европы, вызывая тяжелые заболевания, характеризующиеся геморрагической лихорадкой с высокой процентной долей летальных исходов. С таковыми, сопровождающимися значительным (до 90%) уровнем смертности, связаны вирус Марбург и эболавирусы Заир, Судан, Тай-Форест, Бундибугио. Вследствие их способно-

сти к передаче от человека к человеку и отсутствия одобренной вакцины или доступной противовирусной терапии MARV и EBOV классифицируются как патогенные биологические объекты 4 группы риска. Для работы с ними требуются максимальные условия защиты.

В последнее десятилетие вызывает опасение существенное увеличение частоты вспышек и эпидемий геморрагических лихорадок – Эбола, Ласса, Марбург и др. Последняя крупная эпидемия лихорадки Эбола показывает рост заболеваемости, сокращение интервалов между вспышками, нарастание опасности заноса инфекции из очага на ранее не эндемичные территории. Был выдвинут ряд рекомендаций по снижению риска передачи болезни, среди которых: уменьшение частоты контактов с потенциально инфицированными животными (летучие мыши и обезьяны), а также исключение употребления их сырого мяса в пищу.

Природная среда филовирусов до конца не изучена, однако по последним данным установлено, что в эндемический цикл вовлечены представители семейства рукокрылых, которые являются резервуаром и вектором передачи возбудителей. С развитием методов секвенирования, фрагменты геномов вирусов обнаруживаются среди представителей других животных, в частности свиней, кенгуру, зеленых мартишек и рыб.

Вспышки заболевания коррелируют с колебаниями популяций крыланов, периодами их размножения и расселения. Ареал их обитания постепенно расширяется, что ведет к распространению вируса на новых, не эндемичных территориях. Именно поэтому изучение молекулярно-генетической организации представителей этих вирусов, а также способов быстрой диагностики возбудителей является востребованным и актуальным.

Вирионы филовирусов имеют нитчатую структуру, что



Хронология обнаружения различных родов семейства *Filoviridae*

отображено в названии семейства (*filum* от лат. – «нить»), и представлены в различных морфологических конфигурациях: прямые, изогнутые, сферические. Средние размеры – 14x80 нм. Нуклеокапсид организован по типу спиральной симметрии и образует тяж, покрытый суперкапсидом с гликопротеиновыми шипами длиной 7–10 нм. Геном имеет размер 15–19 kb и представлен отрицательной цепью РНК, в состав которой входит 7 генов, отвечающих за продукцию необходимых для процессов репликации и трансляции белков. В зависимости от семейства наблюдаются различия в перекрытии генов [13].

Гликопротеин филовирусов относится к классу белков, проникающих через мембрану. В процессе репродукции в клетке он формируется из гликопротеина-предшественника (GP0). Транспорт данного белка в аппарат Гольджи приводит к преобразованию предшественника белка в две субъединицы (поверхностная GP1 и трансмембранная GP2), которые остаются связанными дисульфидными связями (GP1,2), и триммеры гетеродимеров GP1-GP2 образуют шипики на оболочке вириона. За способность к проникновению внутрь эндосомы при условиях, благо-

приятных для формирования активной формы гликопротеина GP1,2, ответственна субъединица GP1 гликопротеина [8].

Гликопротеин как MARV, так и EBOV содержит N- и O-связанные углеводные цепи с различными сиалированными концевыми участками, которые зависят от штаммов вируса и клеточных линий, используемых для их распространения. Муциноподобный регион (МПР) имеет ряд потенциальных N- и O-связанных сайтов гликозилирования. Хотя МПР встречается в гликопротеинах всех представителей семейства, его сильно варьируемость аминокислотной последовательности и структура сахарной цепи реализуют различные свойства GP среди видов филовирусов. Известно, что удаление МПР не влияет на основную функцию проникновения вируса внутрь клетки *in vitro*, о чем свидетельствует наблюдение, что псевдотипизированные вирусы, несущие GP, но не имеющие МПР, заражают эпителиальные клетки приматов (например, клетки Vero E6) аналогично или, скорее, более эффективно, чем вирусы с GP дикого типа. Тем не менее МПР играет важную роль в проникновении филовируса в предпочтительные клетки-мишени, такие как гепатоциты, эндотелиаль-

ные и антигенпрезентирующие клетки [8].

Все вирусы в оболочке инициируют инфекцию, прикрепляясь к клеткам-хозяевам с последующим слиянием мембран посредством взаимодействия между вирусными поверхностными белками и рецепторными молекулами на клетках-мишенях, и это часто является ключевым детерминантом, контролирующим тропизм вирусной ткани.

Лектины С-типа представляют собой семейство Са<sup>2+</sup>-зависимых углеводов-распознающих белков, которые играют решающую роль во врожденном иммунитете. Было продемонстрировано, что они облегчают проникновение филовирусов в клетку путем связывания с гликанами.

Можно предположить, что филовирусы не используют один общий рецептор для заражения широкого спектра клеток и, в отличие от многих других вирусов, могут и не нуждаться в «специфическом» рецепторе [8]. Однако в литературе присутствуют сведения о необходимости и критичности для инфицирования человека трансмембранного белка Неймана-Пика (NPC1), локализуемого на апикальной мембране энтероцитов и канальцевой мембране гепатоцитов. При наличии мутаций

этого белка вирус либо плохо проникает в клетки, либо они становятся полностью к нему устойчивыми [1].

## Геном вирусов

Вирусный геном кодирует 7 структурных белков, гены которых представлены в следующем порядке: нуклеопротеин (NP), кофактор РНК-зависимой РНК-полимеразы (выполняет роль антагониста интерферона (VP35)), матричный белок, который ассоциирован с внутренней поверхностью вирусной оболочки и участвует в сборке и почковании вирионов (VP40), гликопротеин, функция которого заключается в связывании с клеточными рецепторами и проникновении внутрь клетки (GP), белок инициации репликации-транскрипции (VP30), второстепенный матричный белок, принимающий участие в сборке нуклеокапсида, а также в регуляции транскрипции и трансляции (VP24), и РНК-зависимая РНК-полимераза, участвующая в процессах транскрипции и репликации генома, и в редактировании мРНК (L). EBOV также экспрессирует, по меньшей мере, один секретлируемый неструктурный гликопротеин (sGP) [14].

За присоединением вируса посредством взаимодействия между гликопротеином и некоторыми клеточными молекулами следует эндоцитоз, включая макропиноцитоз. Последующее слияние вирусной оболочки с эндосомальной мембраной клетки-хозяина высвобождает вирусные белки (то есть NP, VP35, VP30 и L) и геном РНК в цитоплазму – место, где проходит процесс репликации. Продуктом транскрипции РНК вирусным полимеразным комплексом



Генетическая карта генома филовирюсов

(VP35 и L) является мРНК, которая транслируется в клеточных рибосомах. Впоследствии они служат шаблонами для репликации синтеза вирусной РНК. На плазматической мембране происходит сборка NP-инкапсидированных полноразмерных вирусных РНК, структурных белков, VP40 и GP. В результате формируются вирусные частицы, которые отпочковываются от мембраны клетки.

В настоящее время семейство *Filoviridae* включает в себя 8 родов.

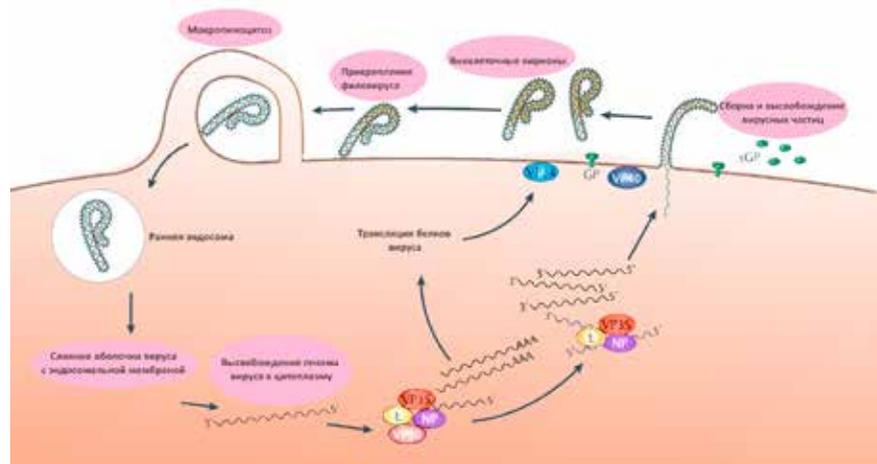
### Эболавирусы

Этот род содержит 6 видов вирусов. Один из них – вирус Бомбали (BOMV) – был обнаружен недавно у некоторых видов летучих мышей (*Chaerephon pumilus* и *Mops condylurus*) [9]. Предполагается, что летучие мыши являются естественными хозяевами вирусов Эбола (EBOV) и Рестон (RESTV). 5 эболавирусов (вирус Бандибуги (BDBV), EBOV, RESTV, вирус Судана (SUDV) и Тай-Форест (TAFV)) патогенны

для нечеловекообразных приматов. BDBV, EBOV и SUDV высокопатогенны для человека. Известно только об одном случае заболевания человека вирусом TAFV, при этом инфекция хотя и протекала тяжело, но не привела к смерти пациента. Описан лишь один случай инфицирования человека вирусом RESTV с течением в стертой форме. RESTV также был обнаружен у домашних свиней. По-видимому, он является эндемичным представителем в Юго-Восточной Азии; все остальные эболавирусы циркулируют в Африке.

Эболавирусы примечательны тем, что кодируют три различных белка из своих генов гликопротеина (GP).

В отличие от больших РНК-содержащих вирусов возбудитель лихорадки Эбола характеризуется высокой генетической стабильностью, которая может быть обусловлена четырьмя основными факторами: низкой погрешностью специфического действия



Процесс репликации и образования новых вирионов филовирюсов

РНК-полимеразы, достаточно медленной репликацией в природном резервуаре инфекции, ограниченном числе чувствительных природных хозяев и слабым иммунным давлением.

В настоящее время считают, что вирус Эбола Заир дивергировал от общего для филовирусов предка около 10 тыс. лет назад. Число нуклеотидных замен за год для различных представителей рода *Ebolavirus*, определенное при анализе 97 полно-размерных геномных последовательностей с применением методологии Vagesian, колеблется от  $0,46 \cdot 10^{-4}$  (для вируса Эбола Судан) до  $8,21 \cdot 10^{-4}$  (для вируса Эбола Рестон) [12].

Экстрагенные последовательности на крайнем 3'-конце (лидер) и 5'-конце (трейлер) генома являются консервативными и частично комплементарными. Гены окружены консервативными сайтами инициации и прекращения транскрипции (полиаденилирования). Большинство генов разделены неконсервативными межгенными последовательностями, но некоторые гены перекрываются. Подавляющее количество из этих перекрытий чрезвычайно короткие и ограничены высококонсервативным пентамером. Кроме того, большинство генов обладают относительно длинными 3'- и 5'- некодирующими участками. Подобно куэзавирусам, но в отличие от дианловирусов и марбургвирусов, гены гликопротеина эболавирусов обладают тремя перекрывающимися открытыми рамками считывания, которые могут быть соединены посредством совместного транскрипционного полимеразного «заикания».

#### Марбургвирусы

Род включает в себя один вид *Marburg marburgvirus*, высоко

патогенный для человека. В литературе присутствуют сведения о вирусе RAVN, входящем в этот род, однако он является идентичным марбургвирусу.

Для вируса Марбург характерен полиморфизм. Вирионы имеют нитевидную форму, но частицы также могут быть разветвленными, круглыми, U-образными или б-образными. Сферические формы встречаются редко или вообще отсутствуют. Вирионы сильно различаются по длине (800–14 000 нм), но имеют равномерный диаметр около 80 нм.

Вирион состоит из центрального рибонуклеопротеидного кора, связанного двумя матричными белками: VP40 и VP24, а также гликопротеиннесущего двойного липидного слоя, полученного из клетки человека. Марбургвирусы примечательны тем, что кодируют только один гликопротеин (GP<sub>1,2</sub>) из своих генов GP. Рибонуклеопротеин состоит из молекулы геномной РНК и капсидирующих ее нуклеопротеинов – NP и VP30. Два других белка (VP35 и РНК-зависимая РНК-полимераза, или L-белок) связываются с NP, образуя комплекс репликации вируса [15].

Гликопротеин – единственный поверхностный белок вириона. Один из его участков схож по структуре и свойствам с фрагментами белков вирусов иммунодефицита человека и животных. Внутренний белок VP40 – один из основных в вирионе (преобладает по количественному содержанию в сравнении с остальными). Он, по всей видимости, выстилает внутреннюю поверхность липидной мембраны и связан с ней и одновременно является наружным белком нуклеокапсида – вирусного ядра. Внутренний белок VP24 также связан с липидной мембраной. Функция

его неизвестна, но, по последним данным, он может играть роль в процессе «раздевания» вируса при его проникновении в клетку. Белок NP имеет ярко выраженный положительный заряд и в вирионе непосредственно связан с РНК. Установлено, что взаимодействие нуклеопротеина с матричным белком VP40 важно для транспортировки НК на поверхность клетки и для включения НК в вирионы, что приводит к образованию зрелых вирусных частиц.

#### Куэзавирусы

Новый филовиром, названный вирусом Ллови (LLOV), был найден в 2002 г. во время исследования причин смерти рукокрылых *Miniopterus schreibersii* в Куэва-дель-Льовиу на юге Европы. В дальнейшем фрагменты РНК-вируса Ллови были обнаружены в погибших летучих мышах, ареал которых находится в Океании, Южной Африке, Юго-Восточной Азии и на юге Европы (Испания, Португалия, Франция). LLOV генетически отличается от других марбургвирусов и эболавирусов и является первым филовиром, обнаруженным в Европе, который не был завезен из эндемичной области в Африке [13].

В настоящее время вирус Ллови – единственный классифицированный представитель данного рода, вирусы которого отличаются геномами, экспрессирующими комплекс, связанный с рибонуклеопротеином (белок (VP24) и большой белок (L)) из бицистронной мРНК, а не из отдельных транскриптов.

Фрагменты РНК-вируса Ллови были выделены из погибших летучих мышей, при вскрытии которых анатомический и микробиологический анализ указал на ряд признаков (инфильтраты в легких,

лимфоцитарные и лимфоидные фолликулы в селезенке), характерных для перенесенной вирусной инфекции. Выделенная нуклеиновая кислота была проанализирована в обратнo-транскриптной полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) с праймерами, специфичными по отношению к лисса-, парамиксо-, хенипа-, корона-, герпес- и филовирусам. В пробах от 5 животных обнаружены последовательности РНК, характерные для филовирусов.

В 2022 г. установлено, что вирус Ллови способен заражать клетки человека и успешно в них реплицироваться, так как имеет необходимый для проникновения рецептор – белок Неймана-Пика [4]. Данный факт может свидетельствовать о патогенном профиле для животных и человека и необходимости дальнейшего изучения данного вируса.

### Дианловирuсы

Вирус Менгла (MLAV), обнаруженный в 2015 г., – единственный классифицированный дианловирuс. Представители данного рода были идентифицированы у летучей мыши *Rousettus* в уезде Менгла (провинция Юньнань, Китай). Его геномы очень напоминают по организации геномы марбургвирусов, но содержат 4 перекрывающихся гена, а не один. Анализ полногеномной нуклеотидной последовательности вируса Менгла показал, что она на 32–54% идентична другим представителям филовирусов. MLAV несет на своей поверхности белок, структурно сходный с другими филовирусами, которые могут инфицировать млекопитающих. Его проникновению в клетку способствует белок Неймана – Пика, что говорит о возможности заражения клеток людей, обезьян, собак, хомяков и летучих мышей, что также под-

тверждает необходимость дальнейшего изучения и мониторинга данного вируса [11].

### Стриавирусы

Вирус Ксилонг (XILV) – единственный классифицированный стриавирус. Подобно тамновирuсам, но в отличие от куэзавируса, дианловируса, эболавируса и марбургвируса, стриавирусы, по-видимому, заражают рыб. Примечательно, что их геномы содержат 9 перекрывающихся генов, кодирующих минимум 3 белка без явных гомологов среди других родов филовирусов, и не кодируют белок, ассоциированный с комплексом рибонуклеопротеина (VP24).

### Тамновирuсы

Род включает в себя 1 установленный вирус и 2 вирус-кандидата: Хуанцзяо (HUJV), Фиви (FIVIV) и вирус Кандера (KNDV). Как и стриавирусы, они также заражают рыбу. Геномы тамновирuса кодируют по крайней мере один белок, не имеющих явных гомологов в других родах филовирусов, и не кодируют белок матрикса (VP40) или белок, ассоциированный с комплексом рибонуклеопротеина (RNP) (VP24). Впервые HUJV был обнаружен в 2011 г. путем высокопроизводительного секвенирования образцов, взятых из представителя рода Тамнаконов (*Thamnaconus septentrionalis*), пойманного в Восточно-Китайском море. FIVIV и KNDV были обнаружены в 2021 г. у европейского окуня (*Perca fluviatilis Linnaeus*, 1758) в Швейцарии.

### Облавирусы

По данным международного комитета о таксономии вирусов (ICTV), в 2021 г. был обнаружен и предоставлен на рассмотрение *Oblavirus percae* – представитель нового рода облавирусов. Данный вид выявлен у европейского

окуня в Швейцарии с помощью высокопроизводительного секвенирования и биоинформатического анализа.

### Тапиовирусы

Единственным кандидатом на принадлежность к новому роду тапиовирусов является TAPV, который обнаружили у кайсака *Bothrops atrox* в Бразилии в 2021 г. путем биоинформационного анализа.

## Методы диагностики

Дифференциальная диагностика филовирусных инфекций может быть сложной задачей из-за неспецифических симптомов, наблюдаемых у пациентов на ранних стадиях болезни. Ее можно принять за другие инфекционные заболевания, которые распространены во многих районах Африки к югу от Сахары. Таким образом, ранняя и точная диагностика имеет важное значение для предотвращения распространения болезни.

Диагностические методы, включая определение специфических антител, масс-спектрометрия и секвенирование следующего поколения постоянно находятся в стадии разработки и совершенствования. Анализы с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) стали основой для детекции филовирусов. Во многих случаях ОТ-ПЦР в режиме реального времени позволяет легко и быстро выявлять их в течение 2 часов [7].

Из-за необходимости быстрой и доступной диагностики филовирусной болезни повышенное внимание уделялось проведению лабораторной диагностики на местах. Так, использование одноэтапного метода ОТ-ПЦР позволило значительно ускорить обнаружение филовирусов,

а также минимизировать дополнительные манипуляции.

Одной из основных проблем при разработке эффективной молекулярной диагностики РНК-вирусов является их значительная генетическая изменчивость. Для решения данной проблемы был применен метод ОТ-ПЦР с использованием коктейля специфических праймеров, полученных для наиболее консервативных регионов гена L. Эффективность метода проверена с использованием всех штаммов филовируса, известных в то время. Анализ имел дополнительную ценность, заключающуюся в получении достаточно длинного ампликона (640-нуклеотидный продукт, включающий последовательность праймера), который в дальнейшем был секвенирован для автоматизированного филогенетического анализа, что позволило установить родственные связи вновь идентифицированных образцов филовируса относительно существующих видов или штаммов [6].

Аналогичным образом в 2011 г. был разработан универсальный анализ для определения геномных РНК всех известных видов MARV и EBOV при помощи ОТ-ПЦР и праймеров, специфичных для гена вирусных нуклеопротеинов; однако детекция результатов предполагала использование электрофореза в геле, в отличие от ПЦР в реальном времени [6].

Хотя анализы ОТ-ПЦР являются высокочувствительными, быстрыми и точными и стали первым выбором диагностического метода для обнаружения филовирусов, они требуют высокоточных термоциклеров или аппаратов ПЦР в режиме реального времени.

На территории Республики Беларусь была разработана диагно-

стическая тест-система для индикации возбудителей природно-очаговых, арбовирусных и особо опасных вирусных инфекций методом обратной транскрипции полимеразной цепной реакции «Белар – Буниа – Флави – Фило – Арена – ПЦР». В ее основу вошли результаты исследований на основе специфических олигонуклеотидов (праймеров), комплементарных участкам геномов возбудителей опасных и особо опасных вирусных инфекций, и фланкирующих фрагментов геномов, содержащих диагностически значимые участки генов бунья-, арена-, флави- и филовирусов. Данный метод подтвердил диагностическую специфичность (99%) тест-системы. На модели геморрагической лихорадки Эбола разработана схема лабораторной диагностики, позволяющая при исследовании материала выявлять варианты вирусов и распознавать их [14].

При идентификации представителей рода *Ebolavirus*, выделенных в ходе эпидемических вспышек, весьма большое значение имеет проведение генотипирования. Поскольку наиболее эффективные средства экстренной профилактики и лечения (моноклональные антитела к гликопротеину вируса Эбола Заир и малые интерферирующие РНК) имеют строго дифференцированную направленность, генотипирование играет определяющую роль при разработке стратегии проведения последующих противоэпидемических мероприятий [12].

Таким образом, развитие быстрых и эффективных методов диагностики для предотвращения распространения заболевания из возникших очагов является перспективным научным направлением. Своевременная идентификация вирусов в диких животных-переносчиках поможет снизить

риски возникновения вспышек на эндемичных территориях.

## Методы лечения

Исследования, направленные на создание терапевтических средств, эффективных после проявления клинических признаков заболевания, проводились еще до крупнейшей из зарегистрированных вспышки лихорадки Эбола в Западной Африке в 2014 г. На современном этапе одним из основных методов лечения филовирусной инфекции является использование моноклональных антител против гликопротеина оболочки вируса. Такое связывание ускоряет обнаружение и увеличивает шансы на успешное уничтожение вирусных частиц клетками иммунной системы.

В 2022 г. ВОЗ выпустила рекомендации о применении двух эффективных препаратов на основе моноклональных антител – mAb114 (ансувимаб; эбанга) и REGN-EB3 (инмазеб) [10]. Экспериментальный препарат, состоящий из трех моноклональных антител против гликопротеина вируса Эболы, под названием ZMapp, не доказал свою эффективность.

REGN-EB3 представляет собой комбинацию трех полностью человеческих моноклональных антител – атолтивимаба (REGN3470), мафтивимаба (REGN3479) и одесивимаба (REGN3471), которые нацелены на гликопротеин вируса Эбола. REGN-EB3 получил первое одобрение 14 октября 2020 г. для лечения заирской эболавирусной инфекции у взрослых и детей в США [5]. В свою очередь, mAb114 представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело, которое связывается с рецепторсвязывающим

доменом гликопротеина и предотвращает взаимодействие GP-вируса с рецептором NPC1, тем самым блокируя проникновение первого в цитоплазму клетки-хозяина [2].

Еще одно перспективное терапевтическое средство против инфекций MARV и EBOV представлено в виде нового класса положительно заряженных фосфородиамидатных морфолино-олигомеров (РМО) под названием РМОplus. Стабильные молекулы РМО напоминают одноцепочечную ДНК и образуют дуплексы со специфическими последовательностями целевой РНК, тем самым мешая трансляции мРНК и негативно влияя на транскрипцию и трансляцию вирусной РНК.

Другая стратегия терапии инфекции – использование антисмысловой РНК, связывание которой с РНК вируса при транскрипции вызывает его разрушение. Таким препаратом является Tekmira Pharmaceuticals. ТКМ-Эбола представляет собой комбинацию трех молекул мРНК, предназначенных для блокирования производства VP24, VP35 и РНК-зависимой РНК-полимеразы в инфицированных EBOV клетках [7].

## Медицинская профилактика

13 препаратов-кандидатов на вакцину EBOV были испытаны на людях, 5 из них после фазы I. К наиболее передовым вакцинам в Соединенных Штатах и Европе относят Ervebo (rVSV-EBOV), Zabdeno/Mvabea (Ad26-ZEBOV/MVA-BN-Filo) и cAd3-EBOZ. Все 3 вакцины используют вирусный вектор или модифицированную версию безвредного суррогатного вируса, чтобы спровоцировать иммунный ответ [9].

Первая, rVSV-EBOV, представляет собой рекомбинантную вакцину на основе вируса везикулярного стоматита, экспрессирующую поверхностный гликопротеин вируса Эбола. Она инициирует появление в организме антигена вируса, к которому образуются антитела. Следует отметить, что, хотя эти вакцины описаны как результативные после введения вируса, нет сообщений об успешной защите после того, как проявились клинические признаки заболевания. Были проведены исследования действенности вакцин только через 30 мин после парентерального воздействия вируса. Клинические испытания платформы VSV на людях начались осенью 2014 г. [3]. В 2015 г. вакцина успешно прошла III фазу клинических испытаний в Гвинее, доказав свою эффективность и безопасность.

Вакцина Zabdeno/Mvabea использует как технологию AdVac, так и технологию MVA-BN и вводится в 2 дозы: сначала – Забдено (Ad.26.ZEBOV), а через 2 месяца – Мвабеа (MVA-BN-Filo). Следовательно, этот режим не подходит для быстрого реагирования в условиях вспышки заболевания, когда необходима немедленная защита. Компонент Zabdeno получен из аденовирусного серотипа 26 (Ad26) и экспрессирует гликопротеин эболавируса вместо гена, обеспечивающего репликацию аденовируса. Компонент Mvabea состоит из модифицированного вируса Vaccinia Ankara (MVA), кодирующего гликопротеин из EBOV, SUDV и MARV, и нуклеопротеин TAFV. Такая поливалентная филовиральная вакцина, нацеленная на несколько видов эболавирусов, оптимальна для профилактического введения.

Хотя эффективность защиты против MARV и других видов

эболавирусов еще не была продемонстрирована, доклинические исследования показывают, что иммунизация Zabdeno/Mvabea обеспечила полную защиту нечеловекообразных приматов от последствий заболевания EBOV. Клинические испытания I–III фазы показали, что Забден/Мвабеа безопасен и вызывает сильный иммунный ответ наряду с ответами CD4+ и CD8+ Т-клеток.

Вакцина cAd3-EBOZ/MVA-BN-Filo была разработана NIAID/NIH в сотрудничестве с Okairos. Принцип ее введения аналогичен Zabdeno/Mvabea, однако первая доза состоит из ослабленного аденовируса шимпанзе (cAd3). Обязательный гетерологичный бустер мультивалентного Mvabea вводится в качестве последующей дозы. Клинические испытания фазы I–II доказали, что вакцина хорошо переносится, безопасна и иммуногенна. Особенно сильные гуморальные реакции были отмечены у вакцин после бустера Mvabea. Через 4 недели после иммунизации только вакциной cAd3 ответы GP-специфических антител были немного ниже, но аналогичны тем, которые индуцировались Эрвебо. Последующая доза Mvabea стимулировала реакцию анамнестических антител и CD4/CD8 Т-клеток, предполагая, что этот бустер может еще больше повысить защиту и продолжительность иммунитета [9].

Хотя в разработке вакцин против EBOV был достигнут существенный прогресс, многие вопросы остаются без ответа. Например, самые современные препараты предназначены исключительно для защиты от одного вида эболавируса – EBOV, и ни в одном исследовании конкретно не оценивалась эффективность иммунных реакций в отно-

шении других видов эболавирусов (например, SUDV, BDBV, TAFV). Приоритетным направлением в будущем должна стать разработка вакцин, обеспечивающих защиту от всех значимых и патогенных для человека представителей семейства филовирусов, с учетом того, что среди них могут также возникать внутривидовые мутации, влияющие на эффективность вакцины.

Семейство *Filoviridae* состоит из 8 родов, включающих в себя большое число представителей, патогенных для человека и животных. С развитием современных методов секвенирования, позволяющих детектировать новые виды, предполагается, что в ближайшее время данный перечень будет существенно расширен. По имеющимся литературным данным, основные переносчики вируса – рукокрылые, однако последние исследования обнаружили молекулярные фрагменты вирусов семейства и в других животных, таких как рыбы, свиньи, кенгуру и др.

Глобальное потепление приводит к увеличению ареала обитания летучих мышей, что может стать причиной распространения инфекций, вызванных филовирусами, за пределы Африки и Азии. Известны только 2 представителя рода, патогенные для человека: Марбургвирус и Эболавирус. Последний включает в себя наиболее опасные варианты Заир, Судан, Тай-Форест и Бундибугио. Вирус Менгла и вирус Ллови имеют те же молекулярные механизмы проникновения в клетку, что и представители предыдущих двух родов, и способны к инфицированию клеток млекопитающих. В 2022 г. установлено, что вирус Ллови с успехом проникает в клетки человека и реплицируется там.

Ввиду высокой заразности и летальности филовирусы являются одними из возможных патогенных биологических агентов для использования в качестве биологического оружия.

Биологическая опасность, а также увеличение ареала обитания переносчиков высокозаразных летальных заболеваний приводит к необходимости усовершенствования методов быстрой диагностики филовирусов для их определения на уровне семейства или родов.

Разработаны экспериментальные методы терапии вирус-

ных заболеваний на основе моноклональных антител, которые показывают положительные результаты и находятся на стадии клинических испытаний. Разработка вакцин – важнейшее стратегическое направление, нацеленное на предотвращение распространения вирусов. В настоящее время существуют три вакцины против лихорадки Эбола, которые находятся на заключительной стадии разработки и уже демонстрируют безопасность и эффективность. ■

■ **Summary.** The article considers representatives of the *Filoviridae* family, some of which are the causative agents of hemorrhagic fever, which is fatal to humans. The current state of development of immunobiological drugs for the treatment and medical prevention of diseases caused by filoviruses has been analyzed.

■ **Keywords:** filoviruses, ebolaviruses, structural proteins of the virus, taxonomy, vaccination.

■ <https://doi.org/10.29235/1818-9857-2023-02-30-37>

#### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. J. E. Carette et al. Ebola virus entry requires the cholesterol transporter Niemann–Pick C1 // *Nature*. 2011. Vol. 477, №7364. P. 340–343.
2. M.R. Gaudinski [et al]. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and immunogenicity of the therapeutic monoclonal antibody mAb114 targeting Ebola virus glycoprotein (VRC 608): an open-label phase 1 study // *The Lancet*. 2019. Vol. 393, №10174. P. 889–898.
3. A.M. Henao-Restrepo [et al]. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!) // *The Lancet*. 2017. Vol. 389, №10068. P. 505–518.
4. G. Kemenesi [et al]. Isolation of infectious Lloviu virus from Schreiber's bats in Hungary // *Nat Commun*. 2022. Vol. 13, №1. P. 5246.
5. A. Markham. REGN-EB3: First Approval // *Drugs*. 2021. Vol. 81, №1. P. 175–178.
6. H. Ogawa [et al]. Detection of all known filovirus species by reverse transcription-polymerase chain reaction using a primer set specific for the viral nucleoprotein gene // *Journal of Virological Methods*. 2011. Vol. 171, №1. P. 310–313.
7. A.C. Shurtleff [et al]. Pre-symptomatic diagnosis and treatment of filovirus diseases // *Front. Microbiol*. 2015. Vol. 6. P. 1–12.
8. A. Takada. Filovirus Tropism: Cellular Molecules for Viral Entry // *Front. Microbio*. 2012. Vol. 3. P. 1–8.
9. C. Woolsey, T.W. Geisbert. Current state of Ebola virus vaccines: A snapshot // *PLoS Pathog*. 2021. Vol. 17, №12.
10. World Health Organization. Therapeutics for Ebola virus disease, 19 August 2022 / World Health Organization.— Geneva: World Health Organization, 2022.
11. X.L. Yang [et al]. Characterization of a filovirus (Měnglà virus) from Rousettus bats in China // *Nat Microbiol*. 2019. Vol. 4, №3. P. 390–395.
12. А. А. Петров и др. Молекулярно-генетические особенности строения генома представителей рода *Ebolavirus* // *Проблемы особо опасных инфекций*. 2015. №3. С. 77–82.
13. А. М. Поршаков, Ю. В. Кононова, Т. М. Лыонг. Филовирусы Юго-Восточной Азии, Китая и Европы // *Журнал инфектологии*. 2019. Т. 11, №2. С. 5–13.
14. Рустамова Л. М. Разработка средств диагностики и профилактики особо опасных вирусных инфекций в Республике Беларусь / Л. М. Рустамова, Л. П. Родионова, С. Ф. Семенов и др. // *Сборник научных трудов Междунар. науч.-практ. конф. «Здоровье и окружающая среда» (Минск, 28 октября 2016 г.)*. Санитарно-эпидемиологическая служба Республики Беларусь.— Минск, 2016.
15. С. И. Сыромятникова, А. П. Пирожков. Геморрагическая лихорадка Марбург // *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение*. 2015. №1 С. 45–49.

Статья поступила в редакцию 09.01.2023 г.