



Лихорадка Марбург в Экваториальной Гвинее, Танзании и Руанде – глобальный кризис здравоохранения или рабочая ситуация?

М.В. Супотницкий✉, Н.В. Шачнева

Федеральное государственное бюджетное учреждение «27 Научный центр имени академика Н.Д. Зелинского» Министерства обороны Российской Федерации, 111024, Российская Федерация, г. Москва, проезд Энтузиастов, д. 19
✉ e-mail: 27nc_1@mil.ru

Основные моменты

Болезнь, вызванная вирусом Марбург (Marburg virus disease, MVD), эпидемической опасности для России не представляет, но она может быть использована для целей биологической войны и глобальных информационных манипуляций.

Актуальность. В настоящее время вместо COVID-19 на роль глобального «эпидемического убийцы» ВОЗ продвигает MVD. Предлогом стали зафиксированные в Экваториальной Гвинее, Танзании и Руанде в 2023–2024 гг. вспышки этой болезни.

Цель исследования – дать объективную оценку эпидемического потенциала MVD.

Источниковая база исследования. Статьи из полнотекстовых англоязычных научных журналов, доступных через сеть Интернет.

Метод исследования. Аналитический. Использовались рекомендации Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Проанализировано 50 обзорных статей.

Обсуждение. В работе обобщены данные по истории вспышек MVD; таксономии, биологии, экологии и эпидемиологии вируса Марбург (Marburg virus, MARV). С 1967 г. на конец октября 2024 г. зафиксировано 692 случая MVD с летальностью заболевших 81,2 %. Вспышки MVD возникают отдельными и растянутыми во времени случаями болезни в открытых сухих районах Восточной и юга Центральной Африки без формирования эпидемических цепочек, сопоставимых с пандемиями гриппа или COVID-19. В основе патогенеза MVD – гиперреакция фагоцитирующих клеток иммунной системы на размножение MARV, проявляющаяся у человека шоковым состоянием, диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови, некротическими поражениями органов и феноменом антитело-зависимого усиления инфекции. Вопреки тому, что все звенья иммунной системы человека работают на MARV, разработка вакцин идет по шаблону, предполагающему участие иммунной системы человека в противодействии вирусу. Лечение патогенетическое и симптоматическое.

Заключение. Появление MVD в Экваториальной Гвинее, Танзании и Руанде не является глобальным кризисом. Однако в природе самой болезни остается много неизвестного и неправильно понятого. Судя по ее патогенезу первичный резервуар MARV целесообразно искать среди простейших организмов пещер, в которых происходит заражение летучих мышей. Мы предполагаем, что торможение инфекционного процесса происходит не в результате активации иммунной системы, а благодаря системе врожденных клеточных сенсоров, индуцирующих расщепление мРНК вируса в цитоплазме клетки. Получение вакцины маловероятно. Наиболее эффективным способом сдерживания распространения MVD в настоящее время остаются эпиднадзор, изоляция заболевших, обсервация бывших с ними в контакте лиц, и соблюдение специальной техники безопасности.

Ключевые слова: болезнь, вызванная вирусом Марбург (Marburg virus disease); вирус Марбург; Вирус Ravn; геморрагическая лихорадка; патогенез; разработка вакцин; филовирус; экология

Для цитирования: Супотницкий М.В., Шачнева Н.В. Лихорадка Марбург в Экваториальной Гвинее, Танзании и Руанде – глобальный кризис здравоохранения или рабочая ситуация? Вестник войск РХБ защиты. 2024;8(4):334–355. EDN:twugcg.
<https://doi.org/10.35825/2587-5728-2024-8-4-334-355>

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов: М.В. Супотницкий является заместителем главного редактора журнала с 2017 г. Это не повлияло на процесс рецензирования и окончательное решение.
Н.В. Шачнева является редактором журнала с 2024 г. Это не повлияло на процесс рецензирования и окончательное решение.

Финансирование: федеральное государственное бюджетное учреждение «27 Научный центр имени академика Н.Д. Зелинского» Министерства обороны Российской Федерации (27 НЦ МО РФ).

Поступила 20.11.2024 г. После доработки 03.12.2024 г. Принята к публикации 27.12.2024 г.

Marburg Fever in Equatorial Guinea, Tanzania, and Rwanda: Global Crisis in Public Health Service or Standard Situation?

Mikhail V. Supotnitskiy✉, Natalia V. Shachneva

27 Scientific Centre Named after Academician N.D. Zelinsky
of the Ministry of Defence of the Russian Federation
Entuziastov Passage, 19, Moscow 111024, Russian Federation
✉ e-mail: 27nc_1@mil.ru

Highlights

Marburg virus disease (MVD) doesn't pose any epidemiological risks for the Russian Federation, but it can be used for the purposes of biological warfare and global information manipulations.

Relevance. Nowadays the WHO may proclaim a new killer that could trigger a deadly global epidemic soon (instead of COVID-19). The newcomer is the MVD. The outbreaks of this disease in Equatorial Guinea, Tanzania and Rwanda in 2023–2024 have become quite a plausible pretext for such a proclamation.

Purpose of the study is to make an impartial assessment of MVD epidemic capabilities.

Source base of the study. Articles, retrieved from full-text academic periodicals, written in English and available on the Internet.

Materials and methods. The analytical method. The suggestions of Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) have been employed. The author has analyzed 50 reviews.

Discussion. The paper summarizes data on history and scale of MVD outbreaks, dwells on taxonomical, biological, ecological and epidemiological properties of Marburg virus (MARV). From 1967 to the end of October 2024 have been registered 692 MVD cases with the mortality rate of 81.2%. The MVD outbreaks emerge in unprotected dry regions of East, South and Central Africa. They are separate and long-term cases. These cases haven't provoked complex epidemic chains, comparable to spreading of viruses that trigger influenza or COVID-19 pandemics. The MVD pathogenesis is based on the overreaction of the immune system phagocytes on MARV multiplication. For people it results in shock, disseminated intravascular coagulation, different necroses and antibody-dependent enhancement of infection. Despite the fact that all parts of human immune system are targeted at MARV, the vaccines are developed in such a way that human immune system is supposed to work against virus. The treatment is pathogenic and symptomatic one.

Conclusions. The fact that MARV has emerged in Equatorial Guinea, Tanzania and Rwanda doesn't mean that a global crisis has come. However, the nature of this disease is still quite known and provokes misunderstandings. The pathogenesis of this disease indicates that it is worth looking for the MARV primary focus among one-celled organisms in caves, where the bats are infected. We suppose that the infection hinders, because there is a system of innate cellular sensors that induce mRNA virus disintegration in cytoplasm. The immune system activation has nothing to do with it. It is unlikely that we will obtain a vaccine someday. The most efficient tools to stop MVD are surveillance, quarantines and observation periods for the infected and persons who stayed in touch with them. People also should follow particular safety rules.

Keywords: ecology; filovirus; hemorrhagic fever; Marburg virus (MARV); Marburg virus disease; pathogenesis; Ravn virus; vaccine development; viral zoonosis

For citation: : Supotnitskiy M.V. Shachneva N.V. Marburg Fever in Equatorial Guinea, Tanzania, and Rwanda: Global Crisis in Public Health Service or Standard Situation? *Journal of NBC Protection Corps.* 2024;8(4):334–355. EDN:mwugcg.
<https://doi.org/10.35825/2587-5728-2024-8-4-334-355>

Financial disclosure: The authors have no financial interests in the submitted materials or methods.

Conflict of interest statement: Mikhail V. Supotnitskiy is deputy Editor-in-Chief of the journal (since 2017). This had no impact on the peer review process and the final decision.

Natalia V. Shachneva is editor of the journal (since 2024). This had no impact on the peer review process and the final decision.

Funding: 27 Scientific Centre Named after Academician N.D. Zelinsky of the Ministry of Defence of the Russian Federation (27 SC MD RF).

Received November 20, 2024. Revised December 3, 2024. Accepted December 27, 2024

За последние два десятилетия не раз возникала ситуация, когда поднималась информационная волна о надвигающейся на человечество катастрофической пандемии. Вскоре оказывалось, что эти угрозы, мягко говоря, были преувеличенными. Но пандемическая катастрофа все же произошла, только другая – пандемия COVID-19. Все что происходило дальше, больше походило на паническую импровизацию противоэпидемических мероприятий, чем действия по научно обоснованному плану. Дезинформация в эпидемиологии и профанация самой этой науки делают нас незащитными перед эпидемиями. В настоящее время на роль глобального «эпидемического убийцы» продвигается лихорадка с геморрагическим синдромом – «болезнь, вызванная вирусом Марбург» (Marburg virus disease, MVD), зафиксированная в Экваториальной Гвинее, Танзании и Руанде в 2023–2024 гг. Панические заголовки статей¹ и нагнетаемое беспокойство всеобщей незащитности², возвращают нас в 2020–2021 гг., в панические настроения первых вспышек COVID-19.

Цель исследования – дать объективную оценку эпидемического потенциала MVD.

Для достижения данной цели в работе были проанализированы:

- история и масштабы вспышек MVD;
- таксономия, биология, экология и эпидемиология вируса Марбург (Marburg virus, MARV);
- патогенез, клиника и диагностика MVD;

- имеющийся научный потенциал, который сегодня может быть противопоставлен распространению MARV за пределы ее традиционных природных очагов.

Источниковая база исследования – статьи из полнотекстовых англоязычных научных журналов, доступных через сеть Интернет.

Метод исследования. Аналитический. Использовались рекомендации по анализу научной литературы Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)³.

1. История и масштабы вспышек MVD

MVD вызывается MARV из семейства филовирусов (*Filoviridae*). В основном распространен в Африке. Центрами по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) США он классифицирован как патоген категории А, что означает его способность вызывать разрушительную для системы здравоохранения трансмиссивную болезнь с высокой летальностью и быть использованным в террористических и иных враждебных целях. Эффективное противодействие эпидемиям, вызванным патогенами группы А, требует реагирования всей системы здравоохранения страны [1]. Специалисты по биологическому оружию (БО) его относят к потенциальным агентам БО [2]. Австралийской группой⁴ MARV и все члены рода *Marburgvirus* внесены в список биологических агентов, подлежащих экспортному контролю⁵.

¹ Игнатова О. ВОЗ предупредила, что обнаруженный в Африке вирус Марбург может превзойти COVID-19. RG.RU. 2023. 17.02. URL: <https://rg.ru/2023/02/17/voz-predupredila-cto-obnaruzhennyj-v-afrike-virus-marburg-mozhet-prevzoi-ti-covid-19.html> (дата обращения: 10.08.2024).

² Callaway E. Marburg virus outbreak: researchers race to test vaccines. Nature. 2023. 15 February. URL: <https://www.nature.com/articles/d41586-023-00468-5> (дата обращения: 10.08.2024).

³ PRISMA. URL: <https://www.prisma-statement.org/> (дата обращения: 05.04.2024).

⁴ Австралийская группа – неформальная коалиция стран, действующая в режиме многостороннего экспортного контроля. Создана для оказания помощи государствам-участникам в выявлении и контроле за веществами с целью пресечь распространение химического и биологического оружия.

⁵ Export Controlled Bio Agents. Bioagent Export Control List. This list is subject to change (Current as of March 2024). URL: <https://research.oregonstate.edu/ori/export/export-controlled-bio-agents> (дата обращения: 10.09.2024).

На апрель 2024 г. в научной литературе описано около 643 подтвержденных случая MVD, летальность заболевших составила 81,2 % [4], к концу октября 2024 г. к ним добавились 49 подтвержденных случаев с 12 смертями в Руанде⁶.

MARV впервые обнаружил свой смертоносный потенциал в августе 1967 г. среди лабораторного персонала немецких городов Марбург и Франкфурт, а также Белграда (Югославия). Источником инфекции оказались маргышки-верветки (*Cercopithecus aethiops*). Обезьян привезли из региона озера Кьоба в Уганде для исследовательских целей. Первичное инфицирование произошло, когда обезьяны были вскрыты с целью получения клеток почек для культивирования штаммов полиомиелитной вакцины. Погибли 7 человек из 31 контактировавшего с инфицированными MARV культурами клеток, органами или кровью этих животных (25 первичных случаев и 6 вторичных случаев). Среди врачей, среднего медперсонала и членов семей первичных пациентов произошли вторичные заражения. В течение трех месяцев этиологический агент был выделен, охарактеризован и идентифицирован совместными усилиями ученых в Марбурге и Гамбурге. Основную роль в идентификации возбудителя болезни сыграла электронная микроскопия. Так как в Марбурге погибли наибольшее количество людей (трое), то вирус получил название этого города [3].

После первой вспышки MVD они не повторялись в течение 8 лет. В феврале 1975 г. болезнь появилась в ЮАР. В больнице Йоханнесбурга от тяжелой геморрагической лихорадки скончался молодой турист из Австралии, путешествовавший по Зимбабве. От него заразились медсестра и попутчик. Первый пациент умер на седьмой день от начала симптомов болезни. Причина смерти – кровотечение, возникшее в результате сочетания диссеминированного внутрисосудистого свертывания и печеночной недостаточности. Двум другим пациентам была назначена энергичная поддерживающая терапия и гепарин, они выздоровели после острой фазы, длившейся около семи дней. В этот период у одного пациента развился панкреатит, у другого через два месяца – односторонний увеит, MARV был высеян из передней камеры глаза. Но ясности, с какой проблемой столкнулось здравоохранение, еще не было [5].

Только в 1976 г. в Африке впервые появился более известный в настоящее время представитель семейства, вирус Эбола (Ebola virus, EBOV). MARV и EBOV были объединены в новое семейство под названием *Filoviridae*, названное так из-за их отличительной нитевидной структуры («filum» на латыни означает нить) [6].

С 1975 г. по 1985 г. на африканском континенте MARV вызывал только спорадические вспышки, поражавшие небольшое количество людей. В 1980 г. и в 1987 г. зафиксированы вспышки в Западной Кении – в обоих случаях первопричина заражения была связана с посещением пещеры Китум, заполненной летучими мышами. Однако MARV по-прежнему игнорировался эпидемиологами и считался представляющим меньшую угрозу для здравоохранения, поскольку показатели летальности, связанные с MVD, были ниже, чем те, которые наблюдались при смертоносных вспышках, связанных с болезнью EBOV, достигавших 90 %. Так продолжалось до 1998 г., когда значительное количество летальных случаев геморрагической лихорадки, вызванной MARV, зафиксировано в регионе Дурба, Демократическая Республика Конго (ДРК) [6]. В 2004–2005 гг. – вторая крупная вспышка, на этот раз в Западной Африке, в провинции Уиже, Ангола. Летальность составил 83 % в ДРК с общим количеством случаев 154; в Анголе – 90 % с общим количеством случаев 252, различавшихся по степени тяжести [7].

Вспышка в ДРК была уникальной. У обследованных пациентов циркулировало по меньшей мере девять различных вариантов вируса, что указывает на несколько различных событий распространения из естественного резервуара в человеческую популяцию. Напротив, данные о последовательности вспышки в Анголе предполагают однократное введение MARV неустановленному индексному пациенту и последующее распространение через контакт от человека к человеку. Вирусные геномы показали высокую генетическую стабильность в рамках этой вспышки. Идентичные геномы MARV были выделены у пациентов даже после двух-трех передач от человека к человеку [6, 7].

Так как вспышка MVD в ДРК была прослежена до золотого рудника в Дурбе, ее изначально называли «геморрагическим синдромом Дурбы», позже было установлено, что

⁶ WHO appeal Marburg virus disease outbreak Rwanda 2024. URL: <https://www.who.int/emergencies/situations/mvd-rwanda-2024> (дата обращения: 04.11.2024).

такие случаи на руднике были раньше, но не регистрировались [6, 8].

Единичные случаи MVD, зарегистрированные в Уганде, связывают с посещением Пещеры Питона в период с 2007 г. по 2012 г.; один случай экспортирован в Соединенные Штаты (Колорадо); а другой, оказавшийся смертельным, в Нидерланды (Хелмонд); два лабораторных случая имели место в России в 1988 г. (смертельный) и 1990 г. [6].

В Республике Гвинея в Западной Африке первая вспышка MVD произошла в августе 2021 г. В следующем году – в другой западноафриканской стране Гане (регион Ашанти). Министерство здравоохранения и социального обеспечения Экваториальной Гвинеи

объявило о вспышке MVD 13 февраля 2023 г. в провинции Кие Нтем, расположенной на северо-западе страны. Подтверждено 17 случаев, 12 случаев со смертельным исходом, и 23 предполагаемых случая, закончившихся смертью заболевших. В том же году в Танзании произошла первая вспышка MVD в районе Букоба северо-западного региона Кагера. До 24 марта 2023 г. в Танзании было зарегистрировано 8 подтвержденных случаев, 5 из них со смертельным исходом. В 2024 г. MVD появилась в Руанде [9]. Источник текущих вспышек MVD в этих странах неизвестен [3]. В таблице 1 приведена общая статистика вспышек на 2023 г. с добавлением сведений по Руанде за 2024 г. [10].

Таблица 1 – Общая статистика вспышек MVD*
Table 1. Overall statistics of MVD outbreaks*

Год вспышки / The year of MVD outbreak	Страна / Location	Передача / Mode of transmission	Количество погибших / Number of deaths	Количество случаев / Number of cases	Летальность, % / Mortality rate, %
1967	Германия, Сербия / Germany, Serbia	Контакт с обезьянами <i>Chlorocebus aethiops</i> / Contact with grivets	7	31	22,6
1975	ЮАР / The Republic of South Africa	От человека к человеку / Person-to-person	3	3	100
1980	Кения / Kenya	От человека к человеку / Person-to-person	1	1	100
1987	Кения / Kenya	Неизвестно / Unknown	1	1	100
1988	Россия (Кольцово) / Russia (Koltsova)	Лабораторное заражение / Laboratory infection	1	1	100
1990	Россия (Кольцово) / Russia (Koltsova)	Лабораторное заражение / Laboratory infection	0	1	0,0
1998 и 2000	ДРК / The Democratic Republic of the Congo	Неизвестно / Unknown	128	154	83,1
2004–2005	Ангола / Angola	От человека к человеку / Person-to-person	227	252	90,1
2007	Уганда (рудник Кита- ка в районе Камвен- ге) / Uganda (Kitaka Mine in Kamwenge District)	Неизвестно / Unknown	4	4	100
2012	Уганда / Uganda	Контакт с летучими мыша- ми <i>Rousettus aegyptiacus</i> / Contact with <i>Rousettus</i> <i>aegyptiacus</i> bats	15	23	65,2
2017	Уганда / Uganda	Неизвестно / Unknown	3	4	75,0
2021	Гвинея / Guinea	Неизвестно / Unknown	1	1	100,0
2023	Экваториальная Гвинея, Танзания / Equatorial Guinea, Tanzania	Неизвестно / Unknown	27	29	86,0

Продолжение таблицы 1

Год вспышки / The year of MVD outbreak	Страна / Location	Передача / Mode of transmission	Количество погибших / Number of deaths	Количество случаев / Number of cases	Летальность, % / Mortality rate, %
2024**	Руанда / Rwanda	Неизвестно / Unknown	12	49	24

Примечание.
*Данные за период с 1967 г. по 2023 г. собраны по работам K.D. Brauburger с соавт. [6] и D. Srivastava с соавт. [10].
**WHO appeal Marburg virus disease outbreak Rwanda 2024. URL: <https://www.who.int/emergencies/situations/mvd-rwanda-2024> (дата обращения: 04.11.2024).
*The data from 1967 to 2023 are collected using the scientific papers of K.D. Brauburger et al. [6] and D. Srivastava et al. [10].
**WHO appeals Marburg virus disease outbreak Rwanda 2024. <https://www.who.int/emergencies/situations/mvd-rwanda-2024> (date of access: 04.11.2024).

2. Таксономия, биология, экология и эпидемиология MARV

Таксономия MARV⁷. Филовирусы образуют семейство в порядке гапловирикотиновых *Mononegavirales*⁸. В этом порядке филовирусы наиболее тесно связаны с членами семейств *Paramyxoviridae*, *Pneumoviridae* и *Sunviridae*. На ноябрь 2021 г. семейство *Filoviridae* включало 6 родов: *Cuevavirus* (1 вид); *Ebolavirus* (6 видов); *Marburgvirus* (1 вид); *Striavirus* (1 вид); *Thamnovirus* (1 вид); *Dianlovirus* (1 вид) [11].

MARV (*Marburg marburgvirus*), а также четыре представителя рода *Ebolavirus* (*Zaire ebolavirus*, *Sudan ebolavirus*, *Tai Forest ebolavirus*, *Bundibugyo ebolavirus*) вызывают у человека лихорадку с геморрагическим синдромом. *Cuevavirus* поражает летучих мышей и, предположительно, неопасен для человека [11].

У MARV (*Lake Victoria marburgvirus*) субтипы не известны, но от больных людей и животных выделены, как минимум, девять генетически отличающихся изолятов (C16777 – от первой вспышки 1967 г., Rorr, Musoke, Ravn, Angola и др.). Представители линий идентичны по порядку генов, количеству и положению перекрестных генов и другим структурным и организационным признакам. Все они перекрестно реагируют серологически [12]. Пять линий марбургвируса были рекласифицированы как два вируса: Вирус Ravn (RAVV) и MARV – приблизительно 79 % гомологии [3]. Геномы дивергентных вариантов из других четырех линий составляют MARV,

они отличаются друг от друга всего на 0,0–7,8 %. RAVV впервые описан в 1987 г. и назван по имени 15-летнего датского мальчика, умершего от MVD. Сегодня вирус классифицируется как один из двух представителей вида *Marburgvirus*, входящего в род *Marburgvirus*, семейство *Filoviridae*, порядок *Mononegavirales*. Болезнь, вызванная RAVV, так же, как и в случае заражения MARV, называется «болезнь, вызванная вирусом Марбург» (MVD) [12].

EBOV и MARV имеют сходную геномную организацию, но их геномы отличаются друг от друга на ≥50 % по нуклеотидной последовательности и лишены антигенной перекрестной реактивности. Они происходят от одного предка, но принадлежат к разным родам [12]. Несинонимические замены в гене *gp* EBOV и MARV оцениваются как $3,6 \times 10^{-5}$ на сайт/год (per site per year). Что в сотни раз медленнее, чем у ВИЧ или у вируса гриппа, но примерно соответствует скорости несинонимических замен у вируса гепатита В, имеющего ДНК-геном. Дивергенция EBOV и MARV произошла тысячи лет назад [13]. Их филогенетическое древо приведено на рисунке 1.

Наиболее вирулентным для человека среди субтипов EBOV является Zaire, среди изолятов MARV – Angola. Основываясь на сопоставлении летальных исходов среди заболевших людей, D.A. Alves⁹ с соавт. [14] считают изолят Angola MARV более вирулентным для людей, чем субтип Zaire EBOV.

⁷ Таксономия семейства *Filoviridae* (марбургвирусы и эболавирусы) менялась несколько раз с момента открытия его членов, что привело к появлению множества видовых названий вирусов и сокращений. Текущая таксономия принята большинством вирусологов лишь частично [12].

⁸ *Mononegavirales* – отряд вирусов с отрицательной цепью РНК, которые имеют несегментированные геномы. Некоторые члены, вызывающие заболевания человека в этом отряде, включают EBOV, респираторно-синцициальный вирус человека, вирус кори, вирус эпидемического паротита, вирус Нипах и вирус бешенства.

⁹ Сотрудники US Army Medical Research Institute of Infectious Diseases, Fort Detrick, Maryland, США.

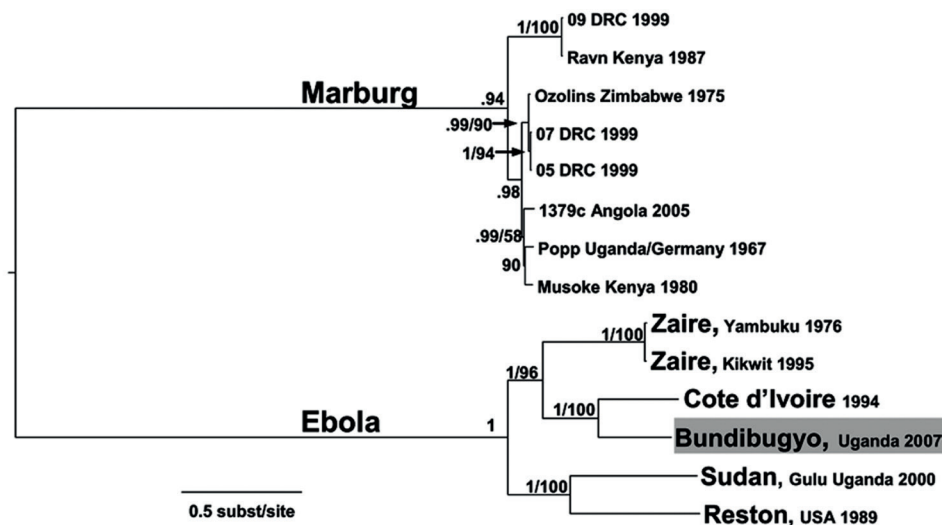


Рисунок 1 – Филогенетическое древо вирусов Эбола и Марбург. Сравнение полных геномов обоих вирусов разного географического происхождения выполнено с помощью Bayesian analysis (байесовский анализ). Субтипы филовирюсов выделяются в том случае, если их геномы различаются один от другого, по крайней мере, на 30–40 % (рисунок адаптирован авторами из [13])

Figure 1: Phylogenetic tree of Ebola and Marburg viruses. Entire genomes of both viruses, which have different geographic origin, have been compared by Bayesian analysis. Phylovirus subtypes are segregated, if the difference of their genomes from each other is at least 30–40 % (the figure is adapted by the authors from [13])

Биология MARV. Филовирюсы – это нитевидные, оболочечные, одноцепочечные РНК-вирусы с отрицательным смыслом. Вирионы имеют оболочку и разнообразную форму и могут выглядеть как разветвленные, тороидальные, U- или 6-образные и длинные нитевидные формы. Чаще всего на электронных микрофотографиях филовирюсные вирионы представляют собой длинные нити (рисунок 2).

Длина частиц филовирюсов варьирует в пределах от 800 до 1400 нм, но они имеют постоянный диаметр, равный 80 нм. Длина MARV ≈ 800 нм. Филовирюсы – относительно простые вирусы, имеющие неинфекционный геном 19 тыс. нуклеотидов, без 5'-кэпа или 3'-поли(А). в геноме MARV закодировано, по меньшей мере, 8 белков: нуклеопротеид (NP), вирионные белки (VP35, VP40, VP30 и VP24), белок с полимеразной активностью (L), трансмембранный гликопротеид (GP), состоящий из двух субъединиц (GP1 и GP2). Концевые лидерные и концевые последовательности содержат промоторы репликации и транскрипции. Геном MARV содержит семь отдельных непрерывных открытых рамок считывания (ОРС), окруженных 3'- и 5'-концевыми некодирующими областями с сайтами инициации и терминации транскрипции. Эти ОРС кодируют структурные белки вириона. Все гены расположены в одной цепи –

3'-UTR-NP-VP35-VP40-GP-VP30-VP24-L-5'-UTR. Доминирующим продуктом гена является гликопротеид GP. Синтез GP происходит в результате корректировки РНК. Белки NP30, VP30, VP35 и L объединяются с вирусной геномной РНК, образуя рибонуклеопротеидный комплекс (центральный рибонуклеопротеидный кор), белки VP40, VP24 и

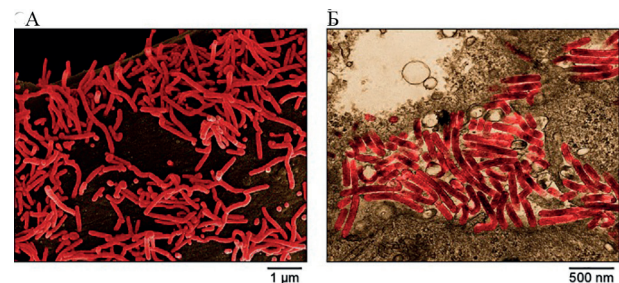


Рисунок 2 – Электронно-микроскопические изображения частиц вируса Марбург, отпочковывающихся от инфицированных клеток Vero E6, (А) сканирующая ЭМ, (Б) трансмиссионная ЭМ. Изображения раскрашены для наглядности (рисунок адаптирован авторами из [11])

Figure 2: The electron microscope images of Marburg virus particles that are budding from infected Vero E6, (A) scanning electron microscope, (Б) transmitting electron microscope. The images are colored for better visualization (the figure is adapted by the authors from [11])

GP участвуют в создании вирусной мембраны [6, 11, 15]¹⁰. Структура генома MARV показана на рисунке 3, функции генов приведены в таблице 2.

Инфекционный процесс начинается с прикрепления MARV к рецептору на поверхности клетки. Связывание филовируса с клетками-хозяевами связано с несколькими факторами прикрепления, включая гликопротеин (GP) на поверхности вируса, который опосредует связывание и проникновение в клетку. Поверхностная единица GP (GP1) связывается с клеточными рецепторами, а внутренняя петля слияния (GP2)

встраивается в клеточную мембрану¹¹. Проникновение в клетку MARV, по-видимому, связано с внутривезикулярным расщеплением гликопротеина протеазами хозяина, такими как катепсины, а также со слиянием вирусного GP с белком Ниманна-Пика¹² [16]. Этот процесс облегчает высвобождение вирусного ядра в цитоплазму клетки, где происходит репликация MARV. Благодаря своему расположению на поверхности вируса и участию в его проникновении в клетку, GP стал ключевой мишенью для разработки вакцин против MARV, а также терапевтических средств на основе моноклональных антител [16].

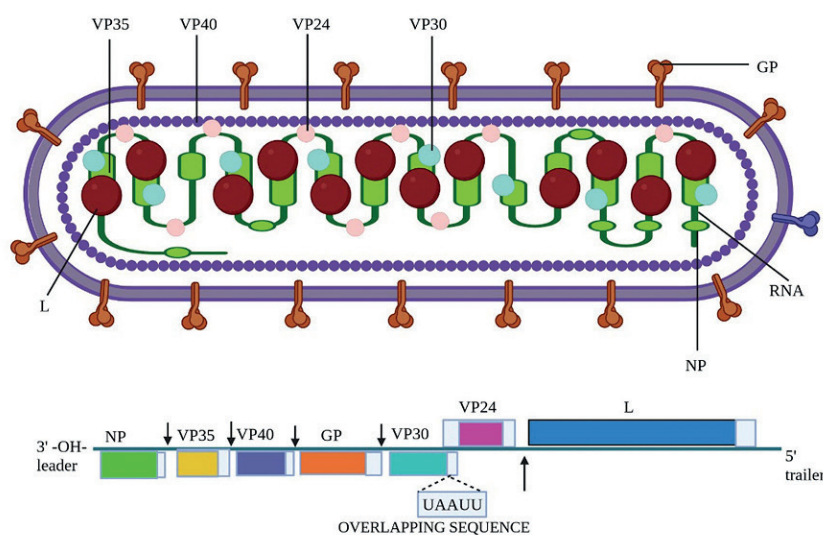


Рисунок 3 – Структура и организация генома вируса Марбург. Верхняя часть рисунка показывает структуру вируса и идентифицирует структурные белки. Геномная организация штамма MARV, включающая 7 генов, изображена в нижней части рисунка (масштаб не соблюден). Светло-голубые прямоугольники обозначают некодирующие области, тогда как цветные прямоугольники изображают кодирующие участки генов. За исключением перекрытия между VP24 и VP30, которое изображено в виде черного треугольника, гены разделены межгенными областями, как показано черными стрелками. На концах генома также отображены последовательности концевых участков 3' и 5' (рисунок адаптирован авторами из [10])

Figure 1: Marburg virus structure. The upper part of the figure shows the virus structure and identifies structural proteins. Genomic structure of MARV strain that contains 7 genes is depicted in the lower part of the figure (the scale isn't kept). Light-blue boxes are non-coding regions and the colored ones are coding regions of genes. Excluding an overlap between VP24 and VP30 that is depicted as a black triangle, the genes are separated by intergenic regions, as it is shown by black arrows. At genomes ends there are sequences for terminal sections 3' and 5' (the figure is adapted by the authors from [10])

¹⁰ Для исследования эволюционных отношений MARV на Портале вирусов NCBI (National Center for Biotechnology Information. Virus portal) собраны описания всех геномов, принадлежащих MARV. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/virus/vssi/#/> (дата обращения: 01.11.2024). Представлены 86 полных геномов MARV, включающие штаммы вируса из 11 стран.

¹¹ Такая последовательность действий характерна для белков слияния класса I. Точно также в клетку проникают коронавирусы.

¹² Это мембранный белок, опосредующий внутриклеточный транспорт холестерина у млекопитающих. У людей он кодируется геном NPC1 (расположен на хромосоме 18q11). NPC1 имеет решающее значение для проникновения MARV, поскольку связывается напрямую с гликопротеином вирусной оболочки. Генетические мутации в гене NPC1 у людей могут сделать их устойчивыми к MARV. URL: <https://en.wikipedia.org/wiki/NPC1> (дата обращения: 13.10.2024).

Таблица 2 – Характеристики генов и белков MARV*
Table 2. Features of MARV genes and proteins*

Гены по порядку расположения в геноме / GeneS no	Ген (последовательность) / Gene (sequence)	Белок (аббревиатура) / Protein (abbreviation)	Описание / Description	Аминокислоты / Aminoacid	Функции / Functions	Длина гена, нуклеотиды / Gene length, nucleotides
1	NP	Нуклеопротеин (NP) / Nucleoprotein (NP)	Связывается с белками VP35, VP40, VP30 и VP24 и является компонентом комплекса RNP. Он также подвергается фосфорилированию и гомоолигомеризуется с образованием спирального полимера. Кроме того, это второй по распространенности белок, обнаруженный в вирионах / Binds to proteins VP35, VP40, VP30 and VP24. It forms part of RNP complex It also undergoes phosphorylation and homooligomerizes, to form a helical polymer. Besides, it is the second-most prevalent protein found in virions	695	Создание NC и клеточного тельца включения; Инкапсуляция РНК-генома, а также антигенома; Репликация и транскрипция; Почкование / To create NC and cell inclusion body; to incapsulate RNA genome and antigenome; to replicate and to transcribe; to bud	2796/2088
2	VP35	Вирусный белок 35 / Viral protein 35	Компоненты комплекса RNP, которые связываются с dsRNA, NP и L и гомоолигомеризуются. Они также слабо фосфорилированы / RNP complex components that bind to dsRNA, NP, and L and homooligomerize. They are also slightly phosphorylated	329	Формирование NC; Кофактор RdRp; Кофактор транскриптазы репликазы; Антагонист IFN / To form NC; RdRp cofactor; Transcriptase and replicase cofactor; IFN antagonist	1557/990
3	VP40	Вирусный белок 40 / Viral Protein 40	Р40 гомоолигомеризуется, образуя димеры, кольцевые гексамеры и октамеры, связывает одноцепочечную РНК и VP35 и является одним из наиболее распространенных белков в вирионах и инфицированных клетках. VP40 играет важную роль в формировании вирионов, перераспределяя нуклеокапсиды из перинуклеарной области в плазматическую мембрану, привлекая GP к местам почкования и опосредуя высвобождение частиц / VP40 homooligomerizes to form dimers, circular hexamers, and octamers, binds ssRNA and VP35,	303	Отрицательный регулятор транскрипции и репликации; почкование и адаптация хозяина; регуляция морфогенеза вириона и выхода; препятствует пути JAK-STAT / Negative regulator of transcription and replication; Responsible for budding and host adaption; regulates morphogenesis of the virion and egress; hinders J A K - S T A T pathway	1405/912

Продолжение таблицы 2

Гены по порядку расположения в геноме / GeneS no	Ген (последовательность) / Gene (sequence)	Белок (аббревиатура) / Protein (abbreviation)	Описание / Description	Аминокислоты / Aminoacid	Функции / Functions	Длина гена, нуклеотиды / Gene length, nucleotides
3	VP40	Вирусный белок 40 / Viral Protein 40	<i>and is one of the most common proteins in virions and infected cells.VP40 is crucial for virions formation, due to the fact that it redistributes nucleocapsids from perinuclear area to cytolemma, recruiting GP to the sites of budding, and mediating particle release</i>	303		
4	GP	Гликопротеин (GP1,2) / Glycoprotein (GP1,2)	Использует субъединицы GP1 и GP2 для создания гетеродимеров; зрелый белок находится в виде тримера гетеродимеров GP 1,2; может встраиваться в мембраны; ацилирован, в значительной степени N- и O-гликозилирован и фосфорилирован. Белок слияния класса I и трансмембранный белок типа I вместе с металлопротеазой ADAM17 преобразуют GP 1,2 в растворимый GP1,2 / <i>Uses GP1 and GP2 subunits to create heterodimers; the mature protein is found as a trimer of GP 1,2 heterodimers; can insert into membranes; Acylated, substantially N- and O-glycosylated and phosphorylated. Class I fusion and type I transmembrane protein, along with ADAM17, convert GP 1,2 into soluble GP1,2</i>	681	Прикрепление вирионов к восприимчивым клеткам с использованием клеточного фактора прикрепления: определение тропизма клеток и тканей; Связывание с рецептором; индукция вирусно-клеточной мембраны; Антагонист тетерина / <i>To attach virions to susceptible cells using cellular attachment factor: to detect tropism of cells and tissues; to bind with receptor to induce virus-cell membrane; Tetherin antagonist</i>	2846/2046
5	VP30	Вирусный белок 30 активатор / Viral protein 30 activator	Компоненты комплекса RNP с высоким уровнем фосфорилирования, связыванием одноцепочечной РНК, NP и L, а также доменом связывания цинка / <i>RNP complex components with high phosphorylation, ssRNA, NP, and L binding, as well as a zinc binding domain</i>	281	Формирование НК; Инициация, реинициация и антитерминация и усиление транскрипции / <i>To form NC; to initiate, to reinitiate and to make antitermination, to enhance transcription</i>	1249/846

Гены по порядку расположения в геноме / GeneS no	Ген (последовательность) / Gene (sequence)	Белок (аббревиатура) / Protein (abbreviation)	Описание / Description	Аминокислоты / Aminoacid	Функции / Functions	Длина гена, нуклеотиды / Gene length, nucleotides
6	VP24	Вирусный белок 24 / Viral protein 24	Компоненты комплекса RNP; гомотетрамеризуются; связаны с гидрофобной мембраной. VP24 обычно рассматривается как второй, второстепенный матричный белок / The RNP complex components homo-tetramerize; they are connected with the hydrophobic membrane. VP24 is generally deemed as a secondary, minor matrix protein	253	Формирование и созревание NC; Отрицательная регуляция транскрипции; регуляция репликации; регуляторная функция морфогенеза вириона / To form NC and monitor its maturation; To perform negative transcription regulation; to regulate replication; to regulate morphogenesis of a virion	1287/762
7	L	Большой белок (L)/ Large protein (L)	Компоненты комплекса RNP, которые связываются с VP35, VP30, геномной и антигеномной РНК, а также ферментами, кэпирующими мРНК, и гомодимеризуются / The RNP complex components that bind to VP35, VP30, genomic, and antigenomic RNA, as well as mRNA capping enzymes, and are able to homodimerize	VP24	Каталитический домен RdRp; Репликация генома; Транскрипция мРНК / Catalytic domain of RdRp; replicates genome, transcribes mRNA	7745/6996

Примечание.
RNP complex – рибонуклеопротеиновая частица (ribonucleoprotein particle). Представляет собой комплекс, образованный между РНК и РНК-связывающими белками.
RNP complex (ribonucleoprotein particle) – is a complex formed between RNA and RNA-binding proteins
* Таблица составлена D. Srivastava с соавт. [10] по работам разных авторов.
Note.
RNP complex (ribonucleoprotein particle). It is a complex that includes RNA and RNA-binding proteins.
*The table is compiled by D. Srivastava et al. [10] per various scientific papers of different authors.

Транскрипция начинается на 3'-конце генома посредством вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы и приводит к синтезу лидерной РНК и семи полиаденилированных мРНК. Аккумуляция первых двух белков, кодируемых на 3'-конце генома (NP и VP35), стимулирует продуцирование положительно-смысловых «антигеномов» полной длины, которые, в свою очередь служат в качестве матриц для синтеза генома вируса. Вирион состоит из центрального рибонуклеопротеидного кора, связанного двумя матричными

белками, VP24 и VP40, покрытого гликопротеид-несущим двойным липидным слоем, полученным от клетки-хозяина. Гликопротеид (GP1,2) образует на поверхности вириона тримерные шипы, имеющие диаметр приблизительно 7 нм и покрывающие поверхность вириона с интервалом приблизительно 10 нм [17].

Экология MARV. MVD считается зоонозной болезнью, возбудитель которой, как полагают, сохраняется у здорового хозяина-резервуара в эндемичных районах Африки

в виде хронической/персистирующей инфекции. В настоящее время общепринята точка зрения, что резервуаром MARV, из которого происходит инфицирование людей, являются обитающие в пещерах египетские фруктовые летучие мыши (*Rousettus aegyptiacus*). Она основывается на выделении MARV от здоровых *R. aegyptiacus* [18]. Но ей противоречит то обстоятельство, что границы ареалов *R. aegyptiacus* не всегда совпадают с территориями, эндемичными по MVD. Для многих случаев болезни у людей контакт с летучими мышами не установлен. Нет полной ясности и об источнике массового инфицирования обезьян. Люди и приматы не могут быть первичными резервуарами MARV, они быстро погибают от инфекции. Летучих мышей *R. aegyptiacus* при современном уровне знаний экологии филовирусов можно отнести к промежуточному резервуару – индикатору контактов с их первичным природным резервуаром (естественным хозяином). Несколько крупномасштабных попыток определить такого хозяина, предпринятые по всей Африке к югу от Сахары, не увенчались успехом [6, 19–21]. Причина, возможно, заключается в том, что MARV искали не там и не у тех.

Патогенез болезни подсказывает первичный природный резервуар MARV и других филовирусов – фагоцитирующие клетки человека и приматов – эволюционные потомки свободно живущих простейших (Protozoa)¹³. Макрофаги, клетки Купфера, дендритные клетки (ДК) и другие были идентифицированы как основные ранние и постоянные мишени инфекции EBOV и MARV, отвечающие за распространение вируса из первоначального места заражения в региональные лимфатические узлы через лимфатическую систему, а также в печень и селезенку через кровь [23]. Макрофаги и свободно живущие амёбы (Free-Living Amoebae) обладают широким спектром сходных рецепторов, которые распознают патогены и другие клетки, подлежащие поглощению. Их поверхностные рецепторы: рецепторы-мусорщики (LIMP-2), толл-подобные рецепторы (tirA, tirB), лейцинобогатые повторы рецепторов (LrrA) и лектиновые рецепторы С-типа, демонстрируют существенную гомологию. Активация этих рецепторов запускает сходные внутриклеточные сигнальные каскады, инициру-

ющие фагоцитоз, а также каскады, связанные со стрессом – выброс сигнальных лимфокинов (провоспалительных факторов), одновременно являющихся сигналами тревоги и сбора амёб при нападении на их сообщества [22, 25].

Взаимоотношения между бактериями, вирусами и фагоцитирующими простейшим¹⁴ складывались в течение миллиардов лет одноклеточной жизни и в основном оформились в протерозое (1900–570 млн лет назад) до появления кольчатых червей в Среднем кембрии (500 и менее млн лет назад). Кольчатые черви значительно продвинуты в филогенетическом ряду, у них впервые наблюдается дивергенция клеток с иммунологическими потенциальными на два самостоятельных типа: неспецифически реагирующие макрофаги (нейтрофилы); и лимфоцитоподобные амёбоциты, способные к специфическому реагированию¹⁵. По этой причине лимфоциты не стали мишенями ни для предков современных филовирусов, ни для многих других патогенных микроорганизмов. По данным, собранным R.V. Martines с соавт. [24], истощение лимфоидной системы в ходе инфекционного процесса происходит в результате апоптоза лимфоцитов, вызванного повышенной экспрессией инфицированными макрофагами провоспалительных факторов – совершенно нелогичная опция врожденной иммунной системы, если не знать ее эволюционную историю.

Взаимодействие прокариот, вирусов и простейших, повсеместно распространено в окружающей среде и не зависит от того, хотим мы об этом знать или нет [23, 26, 27]. Показано поддержание свободно живущими амёбами бактериальных патогенов десятков видов следующих семейств: *Legionella*, *Chlamydia*, *Coxiella*, *Rickettsia*, *Francisella*, *Mycobacteria*, *Salmonella*, *Bartonella*, *Rhodococcus*, *Pseudomonas*, *Vibrio*, *Helicobacter*, *Campylobacter* и *Aliarcobacter*; грибов: *Candida*, *Fusarium*, *Cryptococcus* и *Asperigillus*, а также вирусов: гигантских (*Mimiviruses*, *Marseilleviruses*, *Pandoraviruses*, *Pithoviruses*, *Faustoviruses*), вируса Коксаки, аденовирусов, норовирусов [23, 27]. Также показано поддержание РНК-вирусов в нематодах [28]. Следовательно, огромный пласт возможных первичных резервуаров филовирусов среди простейших и многоклеточных беспозво-

¹³ Более подробно об эволюции простейших, ставших частью иммунной системы человека, см. в работах A. Bajgar, G. Krejčová [22] и C.T.D. Price с соавт. [23].

¹⁴ По своей природе эти организмы являются бессмертными, так как размножаются либо делением (простейшие и бактерии), либо копируются с матрицы (вирусы).

¹⁵ Annelid. URL: <https://en.wikipedia.org/wiki/Annelid> (дата обращения: 13.10.2024).

ночных организмов еще даже не начинали исследовать.

Эпидемиология MARV. Считается, что первичные пациенты MVD заражаются вирусом через контакт с инфицированным живыми или мертвыми летучими мышами, или обезьянами. Зараженные летучие мыши не проявляют никаких признаков или симптомов инфекции. Распространение вируса между людьми происходит в результате прямого контакта с кровью или другими жидкостями организма (слюной, потом, калом, мочой, спермой, слезами и грудным молоком) инфицированных пациентов. Передача может происходить при контакте с зараженными поверхностями или предметами (одежда или постельное белье умерших от MVD); путем чрескожной инокуляции (т.е. травмы) и через брызги на незащищенную слизистую оболочку. MARV способен долго сохраняться в жидкостях и более 3 недель при низких температурах на твердых поверхностях, таких как пластик и стекло. Следовательно, передача MARV через фомиты¹⁶ может быть значительным фактором в распространении вируса, особенно во время вспышки. Кроме того, близость к телу умершего человека во время похоронных ритуалов африканской глубинки способствует передаче MARV. Типичные риски заражения включают оказание медицинской

помощи инфицированным лицам, а также обращение с трупами без использования надлежащих средств защиты. Вирус был обнаружен в слезах, сперме и в биопсии печени переболевших MVD через несколько месяцев после появления симптомов, что подчеркивает важность наблюдения за выздоравливающими пациентами [3, 6, 8, 29]. Аэрозольная передача филовирусов в природных очагах не доказана [24].

3. Патогенез, клиника и диагностика MVD

Патогенез. В различных экспериментальных моделях животных и у заболевших людей было показано, что иммунная система человека на всех этапах болезни играет свою роль на стороне вируса. Фагоцитирующие клетки системы мононуклеарных фагоцитов, такие как макрофаги, моноциты и дендритные клетки, являются триггером MVD, способствуя распространению вируса и утяжелению болезни. Эндотелиальные клетки, как правило, являются поздними мишенями MARV, но и они способствуют репликации MARV. Поэтому у заболевших MVD наблюдается общее системное распространение вируса, что приводит к полиорганной недостаточности, тяжелому течению болезни и летальным исходам [6, 8] (рисунок 4).

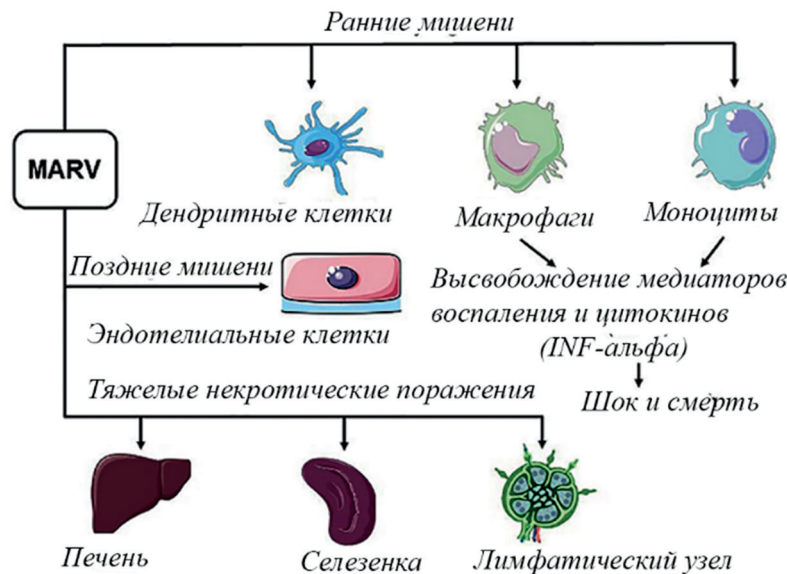


Рисунок 4 - Клеточные мишени и клеточные повреждения из-за MVD (рисунок адаптирован авторами из [3])

Figure 4: Target cells and cell damages, induced by MVD (the figure is adapted by the authors from [3])

¹⁶ Фомиты (англ. fomites) – любые предметы, контаминированные патогенными микроорганизмами или другими паразитами, при соприкосновении с которыми возникает риск заражения.

Геморрагический синдром развивается вследствие выделения инфицированными ДК, моноцитами, макрофагами многочисленных провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-1RA, IL-6, IL-8, IL-15 и IL-16), хемокинов, факторов роста (MIP-1 α , MIP-1 β , MCP-1, M-CSF, MIF, IP-10, GRO- α и эотаксин), фактор некроза опухоли- α (TNF- α) и тканевого фактора тромбоцитов (фактор свертывания III). Их массивный выброс приводит больного к шоку на фоне резкого падения артериального давления и вызывает апоптоз в популяциях лимфоцитов, сопровождающийся иммуносупрессией и лимфопенией. Инфицирование эндотелиальных клеток проявляется повышением проницаемости кровеносных сосудов. Параллельно развивающееся поражение паренхиматозных клеток печени снижает выработку ингибиторов свертывания крови, что в сочетании с повышенной проницаемостью сосудов и выбросом макрофагами тканевого фактора тромбоцитов, способствует развитию ДВС-синдрома (диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови) и кровоизлияниям. Повреждение адренкортикальных клеток надпочечников приводит к нарушению высвобождения гормонов коры надпочечников, что вызывает гиповолемию и гипотонию, и, соответственно, усугубляет шоковое состояние у заболевшего. Вскрытия погибших от MVD людей показали отек почек, сердца, мозга, лимфоидных тканей, кровоизлияния в мягкие ткани и слизистую оболочку. Также обнаружен очаговый некроз без воспаления в печени, селезенке, яичках, яичниках и поджелудочной железе, а также признаки геморрагического диатеза во всех органах. Глиальный узелковый энцефалит был отмечен по всему мозгу. Наблюдаются значительные повреждения почек и признаки канальцевой недостаточности. Лимфатическая ткань демонстрирует плазмацеллюлярную и моноцитоподобную трансформацию. Базофильные тельца были замечены около некротических клеток или как включения в паренхиматозных клетках [3, 6, 8, 24].

При филовиральных инфекциях ответы со стороны факторов приобретенного иммунитета мало похожи на те, что описаны в учебниках по иммунологии для студентов – они больше похожи на составную часть патогенеза болезни, чем на защитную реакцию. Основную роль играет феномен *антителозависимого усиления инфекции* (antibody-dependent enhancement, ADE). Он заключа-

ется в том, что вирусспецифические антитела усиливают проникновение вируса в фагоцитирующие клетки посредством взаимодействия с рецептором FcR и/или рецепторами комплемента на поверхности фагоцитирующих клеток. Поэтому феномен наблюдается в двух вариантах: а) комплемент-опосредованное антителозависимое усиление инфекции (complement-mediated ADE; C-ADE); и б) независимое от комплемента и связанное с Fc-рецептором макрофагов усиление инфекции (Fc-receptor-mediated ADE; FcR-ADE) [30, 31].

А. Takada с соавт. [32] была обнаружена способность сыворотки крови реконвалесцентов, переболевших лихорадкой Эбола (EBOV Zaire), увеличивать инфекционность вируса в отношении клеток HeLa линии 293, клеток почек обезьян и эндотелиальных клеток пупочной вены человека. Основную роль в этом процессе играют отдельные IgM, специфичные к GP, и что выраженность феномена ADE различна у сывороток, взятых от разных пациентов. Позже А. Takada с соавт. [33] показали в условиях *in vitro*, что ADE при инфекционном процессе, вызванном EBOV (Zaire), развивается в результате взаимодействия вирусспецифических антител с вирусом и Fc-рецептором макрофагов, или компонентом комплемента C1q и его рецептором (C-ADE вариант феномена). ADE GP-антисыворотки связана с уровнями IgG2a и IgM, но не с уровнями IgG1. Используя моноклональные антитела, они определили эпитопы GP вируса субтипа Zaire, отвечающие за индукцию антител, вызывающих ADE.

Для MVD феномен ADE был описан в 2011 г. Так же как для EBOV показана связь между ADE и вирулентностью штаммов MARV. Исследователями делается вывод, что феномен ADE лежит в основе патогенеза не только MVD и лихорадки Эбола, но и других филовиральных [34].

Вирулентность MARV и высокая летальность заболевших MVD связаны с неконтролируемым иммунной системой с размножением вируса и участием ADE в его распространении по фагоцитирующим клеткам [8, 29, 34]. Мы предполагаем, что торможение инфекционного процесса происходит не в результате задействования различных звеньев иммунной системы, а через активацию *клеточных сенсоров РНК*, запускающих механизм клеточной защиты, направленный на расщепление РНКазой мРНК вируса в цитоплазме клетки. Филогенетически

¹⁷ Феномен хорошо изучен. Желающим с ним ознакомиться мы рекомендуем обзоры S. Thomas с соавт. [35] и J. Sawant с соавт. [36].

он возник до появления адаптивного иммунитета у позвоночных организмов¹⁸.

Клиника болезни. Большинство имеющих клинических данных были получены из нескольких крупных вспышек, особенно вспышки 1967 г. в Германии и Белграде в Югославии, вспышки 1998–2000 гг. в ДРК и вспышки 2004–2005 гг. в Анголе. Клинические характеристики инфицированного MARV пациента могут различаться в зависимости от различных факторов, включая вирулентность штамма вируса, дозу заражения, физическое состояние и восприимчивость пациента, эффективность лечения. На сегодняшний день зарегистрированный инкубационный период болезни у людей составляет от 2 до 21 суток. В среднем ее продолжительность составляет от 5 до 9 суток, летальность колеблется от 22,6 до 100 % [6, 10, 29].

На ранней стадии клинического проявления болезни у пациентов, инфицированных филовирусом, симптомы неспецифичны и их трудно отличить от других эндемичных заболеваний, таких как лихорадка Ласса, малярия, холера или брюшной тиф. У пациентов также могут развиваться инфекции, вызванные другими патогенами, что еще больше усложняет диагностику [24].

Клиническое течение МНФ разделяют на 3 фазы: начальная фаза – генерализации, за которой следует ранняя органная фаза, а затем поздняя органная фаза или фаза выздоровления – в зависимости от прогрессирования болезни. Бессимптомное течение МНФ не доказано [6, 8, 29, 39].

Фаза 1. Фаза генерализации – с первого по четвертые сутки

Начало болезни внезапное. Ранние симптомы, которые присутствуют во время этой фазы, включают общие гриппоподобные характеристики, сопровождающиеся высокой температурой (39–40 °С). Кроме того, многие пациенты сообщали об изнуряющих симптомах, включая усталость, сильные головные боли, миалгию, озноб, недомогание, потерю аппетита, боли в животе, значительную потерю массы тела, сильную тошноту, рвоту, водянистую диарею и анорексию. Боль в животе, обильная водянистая диарея, тошнота и рвота могут следовать с третьих суток от начала симптомов. На разных частях тела появляется характерная макулопапулезная сыпь (особенно на шее, спине и животе), что является отличительной чертой филовирусной инфекции от гриппа или малярии. Сыпь начинается с отчетливо обозна-

ченной красной папулы размером с булавку вокруг корней волос. Конец этой фазы часто характеризуется конъюнктивитом, дисфагией, энантемой и фарингитом.

Фаза 2. Ранняя органная фаза (Early Organ Phase) – пятые–тринадцатые сутки

Устойчивая высокая температура и другие общие симптомы, которые длятся от пяти до тринадцати суток. Продолжается распространение по телу незудящей, эритематозной и макулопапулезной сыпи. Между пятыми и седьмыми сутками сыпь на ягодицах, туловище и внешней стороне обеих верхних частей рук. Может проявляться конъюнктивальная инфекция, прострация, одышка (диспноэ), вирусная экзантема, нерегулярная сосудистая проницаемость и отек. Зарегистрированы неврологические симптомы, такие как спутанность сознания, энцефалит, раздражительность, делирий и агрессия. Примерно у 75 % пациентов наблюдаются геморрагические проявления, включая кровотечение из слизистых оболочек, мелену, петехии, кровавую диарею, висцеральные геморрагические выпоты, неконтролируемое подтекание из мест венепункции, кровавая рвота и экхимозы. Также были зарегистрированы кровотечения из носа, десен и влагища. В тяжелых случаях летальные исходы из-за большой потери крови и шока на 8–9 сутки. Во время этой фазы инфекции поражаются несколько органов, включая почки, надпочечники, печень и поджелудочную железу.

Фаза 3. Поздняя органная фаза (Late Organ Phase) и фаза выздоровления – тринадцатые сутки и более

Инфекция либо становится фатальной, либо пациенты вступают в длительную фазу восстановления. Обычно основными причинами смерти являются шок и полиорганная недостаточность. Поздняя органная фаза (в нелетальных случаях) начинается на 13-е сутки и длится до двадцатых суток и иногда дольше. Тяжелые метаболические нарушения, включая судороги и сильное обезвоживание, приводят к полиорганной дисфункции и анурии. В некоторых случаях на этой фазе сообщалось об орхите. Неврологические симптомы сохраняются. Дополнительным осложнением у беременных женщин является спонтанный аборт. Гепатит, миалгия, артралгия, частичная амнезия, астения, психозы, потливость, шелушение кожи, вторичные инфекции – распространенные осложнения на стадии выздоровления от инфекции [6].

¹⁸ Более подробно об этих механизмах клеточной защиты от патогенных микроорганизмов см. в работах G.P. Amarante-Mendes с соавт. [37] и M.I. Khan с соавт. [38].

Типичные *предагональные симптомы* включают беспокойство, спутанность сознания, деменцию, судороги, нарушение кровообращения из-за сильного обезвоживания, метаболические нарушения, тяжелую диффузную коагулопатию, полиорганную недостаточность, шок и кому. Смерть наступает на фоне сочетания гипотонии (из-за перераспределения жидкости), внутрисосудистого свертывания и гипоксии тканей. К особенностям МНФ, наблюдаемым в летальных случаях, относятся высокая вирусная нагрузка и выраженный рост количества нейтрофилов в крови, падение лимфоцитов и тромбоцитов, коагулопатия. Большинство смертельных исходов приходится на вторую неделю болезни, в среднем через 9 суток после ее начала. Те, кто выживает в этот период, скорее всего, выздоравливают [6, 24, 40, 41].

Выздоровление длительное. Последствия МНФ включали миалгию, истощение, гипергидроз, шелушение кожи, амнезию, атрофию яичек, снижение либидо и выпадение волос. Инфекционный вирус был выделен из образцов спермы через 3 месяцев после болезни. Также обнаружено, что MARV сохраняется в яичках нечеловекообразных приматов, которые выжили. Один из выживших пациентов передал инфекцию своей супруге половым путем более чем через 2 месяца после болезни [41].

Диагностика. Клинический диагноз МНФ часто упускается на ранних стадиях из-за сходства клинических проявлений с другими лихорадочными болезнями, распространенными в Африке. Поэтому быстрая и точная лабораторная диагностика имеет решающее значение. Доступны или находятся в стадии разработки несколько методов тестирования в зависимости от течения инфекции, включая: электронную микроскопию (ЭМ); тесты амплификации нуклеиновых кислот (ОТ-ПЦР, qRT-ПЦР, RT-LAMP и т. д.) и секвенирование; иммуноферментный анализ антигенов и антител (ELISA, иммунохроматографический тест с латеральным потоком); а также выделение вируса/иммуногистохимию. Диагностическими образцами являются кровь больного, его биологические жидкости и ткани, полученные в результате аутопсии.

MARV обнаруживаются в крови больного с появлением лихорадки [29, 42].

IgM могут появляться уже через 2 суток после появления симптомов и исчезать через

3–6 месяцев. Специфические IgG вырабатываются через 6–18 суток после появления симптомов и сохраняются в течение нескольких лет. ОТ-ПЦР обычно обнаруживает вирус через 3–10 суток после появления симптомов. Вирусный антиген и нуклеиновая кислота могут быть обнаружены в крови с 3 суток до 7–16 суток после появления симптомов [24].

Патологические изменения, выявляемые на вскрытии у людей, умерших от геморрагических лихорадок, ни по отдельности, ни в комбинации не характерны, и не дают возможности составить определенную картину болезни. При каждой аутопсии, наряду с определением основной болезни, возможных осложнений и сопутствующих, у патологоанатомов встает вопрос о непосредственной причинесмерти. Ею можно установить методом иммуногистохимии на фиксированных формалином тканях с использованием специфических поликлональных и моноклональных антител. Эти методы играют уникальную роль в случаях, когда фиксированные формалином ткани являются единственными образцами, доступными для диагностического тестирования. Критическим и окончательным инструментом в диагностике и дифференциации филовирусов считается ЭМ¹⁹ [29].

Модели животных, обычно используемые для моделирования инфекции MARV, включают грызунов (мышь, хомяк и морская свинка) и нечеловекообразных приматов. Лучшее воспроизводят болезнь и патологию человека после заражения дикими типами MARV яванские макаки и резус-макаки. Модели грызунов обычно требуют адаптированного к грызунам MARV, чтобы вызвать болезнь и имитировать инфекцию у человека [42].

Исключение аэрозольного заражения. Такое заражение в природе не возможно [24], но оно может произойти в результате применения MARV в качестве биологического поражающего агента, что в современной геополитической обстановке вполне реально. Любой случай выявления MVD за пределами его природных очагов и без прослеженной цепочки заражений, ведущей в африканские природные очаги, необходимо рассматривать как искусственно вызванный. Аэрозольное заражение группы людей может свидетельствовать о применении БО, т.е. либо специальных боеприпасов, либо устройств,

¹⁹ Обстоятельно современные методы выявления возбудителей лихорадок с геморрагическим синдромом показаны на примере EBOV в работе A. Bettini с соавт. [43].

способных формировать аэрозоль с дисперсностью частиц менее 5 мкм²⁰.

При заражении обезьян-циномолгусов (*Cynomolgus tacaques*) аэрозолями MARV (Angola) у животных развились характерные поражения легких и выраженная макулопапулярная кожная сыпь. К девятым суткам после заражения все животные погибли. Патологические изменения отличались от тех, что наблюдали у людей и обезьян, погибших в природных очагах (таблица 3).

4. Научный потенциал, который мы можем сегодня противопоставить распространению MARV за пределы ее традиционных природных очагов

MARV долгое время не считался представляющим такую же опасность, как его «родственник» – EBOV. Только в 2015 г. ВОЗ обозначила MVD как приоритетную инфекционную болезнь с потенциалом крупной вспышки; в список приоритетных чрезвычайных опасных вирусов MARV был включен в 2018 г. [44, 45].

Разработка вакцины против MARV началась вскоре после открытия вируса, но до сих пор нет ни вакцин, ни специфических методов лечения MVD [29, 46, 47, 48].

Анализ научной литературы показывает, что разработка таких вакцин идет по шаблону, т.е. путем перебора различных известных вариантов представления антигенов вируса иммунной системе без учета патогенеза самой болезни, в котором иммунная система человека играет ключевую роль. Разработчиками вакцин игнорируется феномен ADE, являющийся частью патогенеза болезни. Появление IgM, специфичных к GP, на вторые-третьи сутки фазы генерализации и дальнейшее ухудшение состояния пациента, показывают участие ранних антител в утяжелении болезни, а не наоборот. Такое очень трудно представить, если пользоваться схематическими представлениями об иммунитете. Однако феномен ADE является частью природы, а не схемы из учебника. Он хорошо изучен и его игнорирование приведет сначала к научным фальсификациям и подлогам, имеющим целью оправдать полученные гранты, затем к краху всей работы по созданию вакцин против возбудителей лихорадок с геморрагическим синдромом.

ВОЗ считает, что шансы на успешное применение вакцин против MARV невелики, поскольку необходимые меры по борьбе со

Таблица 3 – Патологические изменения в легких при инфицировании в природных очагах и мелкодисперсным аэрозолями MARV (экспериментальная модель)

Table 3. Pathologic changes in lungs (the infection has emerged in natural foci vs the infection has been provoked by a fine aerosol that contained MARV) (experimental pattern)

Заражение в природном очаге* / Natural foci infection*	Заражение мелкодисперсным аэрозолями обезьян-циномолгусов** / The cynomolgus monkeys have been infected with a fine aerosol**
<p>В легких находят мало последствий патологического процесса, за исключением небольших геморрагий и признаков эндартериита, особенно в небольших артериолах. Микроскопическое исследование легких у смертельных случаев показывает застой, очаговый внутриальвеолярный отек и кровоизлияние без значительного воспаления / There are few signs of pathologic process in lungs. There are only small hemorrhages and signs of endarteritis, mostly in small arterioles. During the microscopic scrutiny of lungs of the dead pulmonary congestion, local intra-alveolar edema bleeding without significant inflammation</p>	<p>Поверхность легких гиперемична и отекает, лимфатические узлы увеличены, уплотнены, имеют геморрагии. В легких фибринозная интерстициальная пневмония, внутриальвеолярные геморрагии, разрушение альвеолярных перегородок различной выраженности, фокальное перибронхиальное/перибронхиолярное воспаление / Pulmonary surface is hyperemic and edematous, lymphatic nodes are enlarged and hardened, there are hemorrhages there. There is fibrinous interstitial pneumonia. There are intra-alveolar hemorrhages, focal peribronchial/ peribronchiolar inflammation, the destruction of alveolar septa of different degrees can be observed</p>
<p>*Адаптировано из работы R.B. Martines с соавт. [24]. **Адаптировано из работы D.A. Alves с соавт. [14]. *Adapted from R.B. Martines et al. [24]. **Adapted from D.A. Alves et al. [14].</p>	

²⁰ Основы биологической безопасности. Учебное пособие. Мохов АА., отв. ред. М.; 2024. С. 16.

вспышкой MVD (например, карантин) потенциально могут положить ей конец до того, как будет проведена вакцинация. Даже если применение вакцины уже началось, количество случаев болезни для точной оценки ее противоэпидемической эффективности может оказаться недостаточным – оно должно достигать в исследуемых группах нескольких тысяч человек, но за 57 лет количество заболевших не достигло 700 [49, 50].

Противовирусные препараты, такие как Фавипиравир, Ремдесивир и Галидесивир, показали многообещающие результаты при приеме в соответствии с предписанным режимом дозирования. В дополнение к другим лекарствам, комбинированная терапия с использованием моноклональных антител (mAbs) и противовирусных препаратов продемонстрировала положительные результаты для лечения MVD. Эффективная (80 %) защита достигается, когда Ремдесивир сочетается с человеческим mAb (MR186-YTE), тем самым расширяя окно лечения [3, 46].

Разрабатываются многочисленные препараты, включая иммунотерапевтические средства, инкапсулированные в липиды малые интерферирующие РНК, фосфородиамидатные морфолиноолигомеры (РМО), низкомолекулярные ингибиторы, аналоги противовирусных нуклеозидов и интерфероны, но пока радикального улучшения в лечении MVD нет²¹.

К настоящему времени нет других способов лечения MVD, одобренных регулирующими органами, кроме регидратации пероральными или внутривенными жидкостями, оксигенации и купирования определенных симптомов, которые улучшают выживаемость заболевших [29, 46, 47, 48].

Пока нет других методов управления вспышками MVD кроме раннего выявления случаев болезни и изоляции заболевших; отслеживания контактов заболевших людей; избегания контактов с животными-носителями; соблюдения надлежащей гигиены рук; использования безопасных методов захоронения погибших; а также формирования общественной осведомленности о факторах риска передачи MARV. Заболевший должен находиться в изолированной комнате с отрицательным давлением воздуха, а любой другой человек, входящий в комнату, должен надевать одноразовые халаты, перчатки и маски FFP2, чтобы снизить риск заражения. Рекомендуется всегда использовать однора-

зовые расходные материалы. Утилизируемый материал из комнаты пациента следует обрабатывать отдельно, а не утилизируемый материал следует очищать и дезинфицировать хлорсодержащими жидкостями [3].

Заключение

Научный потенциал, который сегодня можно противопоставить распространению МНФ, по своим возможностям мало отличается от используемого на момент открытия вируса в августе 1967 г. Анализ географической локализации и масштабов вспышек MVD показал, что они возникают отдельными и растянутыми во времени случаями болезни в открытых, сухих районах Восточной, юга Центральной Африки (в отличие от EBOV, эндемичного в дождевых лесах Центральной и Западной Африки). Ввозные случаи и лабораторные заражения были исключительно редкими и не давали длинных эпидемических цепочек, сопоставимых с распространением вирусов, вызывающих эпидемии гриппа или COVID-19. Особенностью вспышек MVD 2023–2024 гг. стало их появление на территориях южнее тех, где они встречались ранее (Экваториальная Гвинея, Руанда), однако и их масштаб был ограничен десятками случаев. По сравнению с предполагаемыми миллионами смертей, вызванных за эти годы ВИЧ/СПИДом только в странах Африки к югу от Сахары, MVD остается редкой инфекционной болезнью даже в эндемичных районах. Для России MARV может представлять опасность в случае завоза туристами, либо диверсионного применения в качестве биологического поражающего агента. Серьезную политическую опасность создаст запугивание MVD населения России и принуждение его к «вакцинации», как это было в начале пандемии COVID-19 в 2020–2021 гг.

Из-за изменения климата существует риск появления новых эпидемических очагов MVD в Африке, что требует постоянного мониторинга эпидситуации и поиска первичного природного резервуара MARV. Но сегодня уже ясно, что его поиски среди позвоночных животных зашли в тупик. Их целесообразно переключить на простейшие и многоклеточные беспозвоночные организмы, с которыми MARV имеет симбиотические отношения. Они могут обитать в почве пещер, где находятся колонии летучих мышей *R. aegyptiacus*. Технически это возможно при использовании молекулярно-генети-

²¹ World Health Organization. Prioritizing disease for research and development in emergency contexts. 2018. Accessed October 30, 2023. URL: <https://www.who.int/activities/prioritizing-diseases-for-research-and-development-in-emergencycontexts> (дата обращения: 13.10.2024).

ческих методов для исследования образцов почвы, отобранных на территориях, где отмечается носительство вируса летучими мышами и вспышки болезни среди людей и обезьян.

Необходимо признать, что практических сдвигов в специфической профилактике MVD и ее лечении за годы, прошедшие от момента первой вспышки в 1967 г., не произошло. Это означает, что многое в патогене-

незе болезни еще неизвестно, и оно останется неизвестным, если патогенез болезни подогнать под известные шаблоны. В настоящее время эффективным способом сдерживания распространения MVD остаются: эпиднадзор; изоляция заболевших; обсервация людей, бывших с ними в контакте; и соблюдение специальной техники безопасности при работе с MARV, зараженными людьми и животными.

Ограничения исследования / Limitations of the study

Обусловлены анализом только англоязычных статей из полнотекстовых англоязычных научных журналов, доступных через сеть Интернет / The limitations of the study are stipulated by the analysis of the articles retrieved from full-text academic periodicals, written in English and available on the Internet.

Список источников / References

1. Guarner J, Zaki SR. Histopathology and immunohistochemistry in the diagnosis of bioterrorism agents. *J Histochem Cytochem.* 2006;54(1):3–11. <https://doi.org/10.1369/jhc.5R6756.2005>
2. Geissler E. *Biological and Toxin Weapons Today* (SIPRI Monograph Series) First Edition. Oxford University Press; 1986.
3. Mitu RA, Islam MR. The Current Pathogenicity and Potential Risk Evaluation of Marburg Virus to Cause Mysterious “Disease X” – An Update on Recent Evidences. *Environ Health Insights.* 2024;18:11786302241235809. <https://doi.org/10.1177/11786302241235809>
4. Lyu Y, Li W, Guo Q, Wu H. Mapping knowledge landscapes and emerging trends of Marburg virus: A text-mining study. *Heliyon.* 2024;10(8):e29691. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e29691>
5. Gear JS, Cassel GA, Gear AJ, Trappler B, Clausen L, Meyers AM, et al. Outbreak of Marburg virus disease in Johannesburg. *Br Med J.* 1975;4(5995):489–93. <https://doi.org/10.1136/bmj.4.5995.489>
6. Brauburger K, Hume AJ, Mühlberger E, Olejnik J. Forty-five years of Marburg virus research. *Viruses.* 2012;4(10):1878–927. <https://doi.org/10.3390/v4101878>
7. Towner JS, Khristova ML, Sealy TK, Vincent MJ, Erickson BR, Bawiec DA, et al. Marburgvirus genomics and association with a large hemorrhagic fever outbreak in Angola. *J Virol.* 2006;80(13):6497–516. <https://doi.org/10.1128/JVI.00069-06>
8. Mane Manohar MP, Lee VJ, Chinedum Odunukwe EU, Singh PK, Mpofo BS, Oxley Md C. Advancements in Marburg (MARV) Virus Vaccine Research with Its Recent Reemergence in Equatorial Guinea and Tanzania: A Scoping Review. *Cureus.* 2023;15(7):e42014. <https://doi.org/10.7759/cureus>
9. Rwagasore E, Mambo Muvunyi C, Butera Y, Nsanzimana S, Condo J. Rwanda's seven steps in seven days for managing Marburg virus. *Nature.* 2024;634(8034):545. <https://doi.org/10.1038/d41586-024-03328-y>
10. Srivastava S, Sharma D, Kumar S, Sharma A, Rijal R, Asija A, et al. Emergence of Marburg virus: a global perspective on fatal outbreaks and clinical challenges. *Front Microbiol.* 2023;14:1239079. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1239079>
11. Kuhn JH, Amarasinghe GK, Basler CF, Bavari S, Bukreyev A, Chandran K, et al. Report Consortium. ICTV Virus Taxonomy Profile: Filoviridae. *J Gen Virol.* 2019;100(6):911–912. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001252>
12. Volchkov VE, Jahrling PB. Proposal for a revised taxonomy of the family Filoviridae: classification, names of taxa and viruses, and virus abbreviations. *Arch Virol.* 2010;155(12):2083–103. <https://doi.org/10.1007/s00705-010-0814-x>
13. Suzuki Y, Gojobori T. The origin and evolution of Ebola and Marburg viruses. *Mol Biol Evol.* 1997;14(8):800–6. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.molbev.a025820>

14. Alves DA, Glynn AR, Steele KE, Lackemeyer MG, Garza NL, Buck JG, et al. Aerosol exposure to the Angola strain of Marburg virus causes lethal viral hemorrhagic fever in *Cynomolgus macaques*. *Vet Pathol*. 2010;47(5):831–51.
<https://doi.org/10.1177/0300985810378597>
15. Melito PL, Qiu X, Fernando LM, deVarenes SL, Beniac DR, Booth TF, et al. The creation of stable cell lines expressing Ebola virus glycoproteins and the matrix protein VP40 and generating Ebola virus-like particles utilizing an ecdysone inducible mammalian expression system. *J Virol Methods*. 2008;148(1–2):237–43.
<https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2007.12.004>
16. Cross RW, Mire CE, Feldmann H, Geisbert TW. Post-exposure treatments for Ebola and Marburg virus infections. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17(6):413–34.
<https://doi.org/doi:10.1038/nrd.2017.251>
17. Bray M, Paragas J. Experimental therapy of filovirus infections. *Antiviral Res*. 2002;54(1):1–17.
[https://doi.org/10.1016/s0166-3542\(02\)00005-0](https://doi.org/10.1016/s0166-3542(02)00005-0)
18. Reiter P, Turell M, Coleman R, Miller B, Maupin G, Liz J, et al. Field investigations of an outbreak of Ebola hemorrhagic fever, Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995: arthropod studies. *J Infect Dis*. 1999;179(Suppl 1):S148–54.
<https://doi.org/10.1086/514304>
19. Monath TP. Ecology of Marburg and Ebola viruses: speculations and directions for future research. *J Infect Dis*. 1999;179(Suppl 1):S127–38.
<https://doi.org/10.1086/514281>
20. Peterson AT, Carroll DS, Mills JN, Johnson KM. Potential mammalian filovirus reservoirs. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(12):2073–81.
<https://doi.org/10.3201/eid1012.040346>
21. Towner JS, Amman BR, Sealy TK, Carroll SA, Comer JA, Kemp A, et al. Isolation of genetically diverse Marburg viruses from Egyptian fruit bats. *PLoS Pathog*. 2009;5(7):e1000536.
<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000536>
22. Bajgar A, Krejčová G. On the origin of the functional versatility of macrophages. *Front Physiol*. 2023;14:1128984.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1128984>
23. Price CTD, Hanford HE, Al-Quadan T, Santic M, Shin CJ, Da'as MSJ, Abu Kwaik Y. Amoebae as training grounds for microbial pathogens. *mBio*. 2024;15(8):e0082724.
<https://doi.org/10.1128/mbio.00827-24>
24. Martines RB, Ng DL, Greer PW, Rollin PE, Zaki SR. Tissue and cellular tropism, pathology and pathogenesis of Ebola and Marburg viruses. *J Pathol*. 2015;235(2):153–74.
<https://doi.org/10.1002/path.4456>
25. Dunn JD, Bosmani C, Barisch C, Raykov L, Lefrançois LH, Cardenal-Muñoz E, et al. Eat prey, live: *Dictyostelium discoideum* as a model for cell-autonomous defenses. *Front Immunol*. 2023;8:1906.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01906>
26. Husnik F, Tashyreva D, Boscaro V, George EE, Lukeš J, Keeling PJ. Bacterial and archaeal symbioses with protists. *Curr Biol*. 2021;31:R862–77.
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2021.05.049>
27. Balczun C, Scheid PL. Free-Living Amoebae as Hosts for and Vectors of Intracellular Microorganisms with Public Health Significance. *Viruses*. 2017;9(4):65.
<https://doi.org/10.3390/v9040065>
28. Quek S, Hadermann A, Wu Y, De Coninck L, Hegde S, Boucher JR, et al. Diverse RNA viruses of parasitic nematodes can elicit antibody responses in vertebrate hosts. *Nat Microbiol*. 2024;9(10):2488–505.
<https://doi.org/10.1038/s41564-024-01796-6>
29. Abir MH, Rahman T, Das A, Etu SN, Nafiz IH, Rakib A, et al. Pathogenicity and virulence of Marburg virus. *Virulence*. 2022;13(1):609–33.
<https://doi.org/10.1080/21505594.2022.2054760>
30. Takada A, Feldmann H, Ksiazek TG, Kawaoka Y. Antibody-dependent enhancement of Ebola virus infection. *J Virol*. 2003;77(13):7539–44.
<https://doi.org/10.1128/jvi.77.13.7539-7544.2003>
31. Tirado SM, Yoon KJ. Antibody-dependent enhancement of virus infection and disease. *Viral Immunol*. 2003;16(1):69–86.
<https://doi.org/10.1089/088282403763635465>
32. Takada A, Watanabe S, Okazaki K, Kida H, Kawaoka Y. Infectivity-enhancing antibodies to Ebola virus glycoprotein. *J Virol*. 2001;75(5):2324–30.
<https://doi.org/10.1128/jvi.75.5.2324-2330.2001>

33. Takada A, Ebihara H, Feldmann H, Geisbert TW, Kawaoka Y. Epitopes required for antibody-dependent enhancement of Ebola virus infection. *J Infect Dis.* 2007;196 Suppl 2:S347–56.
<https://doi.org/10.1086/520581>
34. Nakayama E, Tomabeche D, Matsuno K, Kishida N, Yoshida R, Feldmann H, et al. Antibody-dependent enhancement of Marburg virus infection. *J Infect Dis.* 2011;204(Suppl 3):S978–85.
<https://doi.org/10.1093/infdis/jir334>
35. Thomas S, Smatti MK, Ouhtit A, Cyprian FS, Almaslamani MA, Thani AA, et al. Antibody-Dependent Enhancement (ADE) and the role of complement system in disease pathogenesis. *Mol Immunol.* 2022;152:172–82.
<https://doi.org/10.1016/j.molimm.2022.11.010>
36. Sawant J, Patil A, Kurle S. A Review: Understanding Molecular Mechanisms of Antibody-Dependent Enhancement in Viral Infections. *Vaccines (Basel).* 2023;11(7):1240.
<https://doi.org/10.3390/vaccines11071240>
37. Amarante-Mendes GP, Adjemian S, Branco LM, Zanetti LC, Weinlich R, Bortoluci KR. Pattern Recognition Receptors and the Host Cell Death Molecular Machinery. *Front Immunol.* 2018;9:2379.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02379>
38. Khan MI, Nur SM, Adhami V, Mukhtar H. Epigenetic regulation of RNA sensors: Sentinels of immune response. *Semin Cancer Biol.* 2022:413–21.
<https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.12.028>
39. Sibomana O, Kubwimana E. First-ever Marburg virus disease outbreak in Equatorial Guinea and Tanzania: An imminent crisis in West and East Africa. *Immun Inflamm Dis.* 2023;11(8):e980.
<https://doi.org/10.1002/iid3.980>
40. Mehedi M, Groseth A, Feldmann H, Ebihara H. Clinical aspects of Marburg hemorrhagic fever. *Future Virol.* 2011;6(9):1091–106.
<https://doi.org/10.2217/fvl.11.79>
41. Kortepeter MG, Dierberg K, Shenoy ES, Cieslak TJ. Medical Countermeasures Working Group of the National Ebola Training and Education Center's (NETEC) Special Pathogens Research Network (SPRN). Marburg virus disease: A summary for clinicians. *Int J Infect Dis.* 2020;99:233–42.
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.07.042>
42. Munyeku-Bazitama Y, Edidi-Atani F, Takada A. Non-Ebola Filoviruses: Potential Threats to Global Health Security. *Viruses.* 2024;16(8):1179.
<https://doi.org/10.3390/v16081179>
43. Bettini A, Lapa D, Garbuglia AR. Diagnostics of Ebola virus. *Front Public Health.* 2023;11:1123024.
<https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1123024>
44. Ashique S, Chaudhary V, Pal S, Panwar J, Kumar M, Pramanik S, et al. Marburg Virus- A Threat During SARS-CoV-2 Era: A Review. *Infect Disord Drug Targets.* 2023;23(5):e280223214111.
<https://doi.org/10.2174/1871526523666230228103845>
45. Jonkmans N, D'Acremont V, Flahault A. Scoping future outbreaks: a scoping review on the outbreak prediction of the WHO Blueprint list of priority diseases. *BMJ Glob Health.* 2021;6(9):e006623.
<https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-006623>
46. Ahmed I, Salsabil L, Hossain MJ, Shahriar M, Bhuiyan MA, Islam MR. The recent outbreaks of Marburg virus disease in African countries are indicating potential threat to the global public health: Future prediction from historical data. *Health Sci Rep.* 2023;6(7):e1395.
<https://doi.org/10.1002/hsr2.1395>
47. Asad A, Aamir A, Qureshi NE, Bhimani S, Jatoti NN, Batra S, et al. Past and current advances in Marburg virus disease: a review. *Infez Med.* 2020;28(3):332–45. PMID: 32920568
48. Scarpa F, Bazzani L, Giovanetti M, Ciccozzi A, Benedetti F, Zella D, et al. Update on the Phylodynamic and Genetic Variability of Marburg Virus. *Viruses.* 2023;15(8):1721.
<https://doi.org/10.3390/v15081721>
49. Flaxman A, Sebastian S, Appelberg S, Cha KM, Ulaszewska M, Purushotham J, et al. Potent immunogenicity and protective efficacy of a multi-pathogen vaccination targeting Ebola, Sudan, Marburg and Lassa virus. *PLoS Pathog.* 2024;20(6):e1012262.
<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1012262>
50. Callaway E. Marburg virus outbreak: researchers race to test vaccines. *Nature.* 2023;614(7949):603.
<https://doi.org/10.1038/d41586-023-00468-5>

Вклад автора / Author contribution

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: **М.В. Супотницкий** – разработка концепции статьи; сбор, анализ и система-

тизация научной литературы; написание статьи; **Н.В. Шачнева** – подготовка рисунков и редактирование текста / All the authors confirm that they meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. **M.V. Supotnitskiy** – elaboration of the concept of the paper; collection, analysis, and systematization of scientific literature; writing and edition of paper; **N.V. Shachneva** – preparation of drawings, editing of the text.

Сведения о рецензировании / Peer review information

Статья прошла двустороннее анонимное «слепое» рецензирование двумя рецензентами, специалистами в данной области. Рецензии находятся в редакции журнала и в РИНЦе / The article has been doubleblind peer reviewed by two experts in the respective field. Peer reviews are available from the Editorial Board and from Russian Science Citation Index database.

Об авторе / Author

Федеральное государственное бюджетное учреждение «27 Научный центр имени академика Н.Д. Зелинского» Министерства обороны Российской Федерации, 111024, Российская Федерация, г. Москва, проезд Энтузиастов, д. 19.

Супотницкий Михаил Васильевич. Главный специалист, канд. биол. наук, ст. науч. сотр.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3193-1032>

Шачнева Наталья Владимировна. Научный сотрудник отдела.

Контактная информация автора: 27nc_1@mil.ru

Контактное лицо: Супотницкий Михаил Васильевич; 27nc_1@mil.ru

27 Scientific Centre Named after Academician N.D. Zelinsky of the Ministry of Defence of the Russian Federation. Entuziastov Passage, 19, Moscow 111024, Russian Federation.

Mikhail V. Supotnitskiy. Senior Researcher. Chief Specialist. Cand. Sci. (Biol.).

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3193-1032>

Natalia V. Shachneva. Researcher at the Department.

Contact information for all authors: 27nc_1@mil.ru

Contact person: Mikhail V. Supotnitskiy; 27nc_1@mil.ru