

DOI: 10.21055/0370-1069-2018-3-8-15

УДК 616.98:578.833.29

Н.В. Волкова, Е.И. Казачинская, Д.Н. Щербаков

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ВАКЦИНЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ МАРБУРГ И БИОМОДЕЛИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ЕЕ ПАТОГЕНЕЗА

ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Кальцово, Российская Федерация

Лихорадка Марбург – острое природно-очаговое заболевание, характеризующееся тяжелым течением, геморрагическим синдромом, высоким уровнем контагиозности и летальности. Возбудителем заболевания является РНК-содержащий вирус, принадлежащий к семейству филовирусов (*Filoviridae*). Отсутствие вакцин и профилактических препаратов является основной проблемой, с которой сталкиваются врачи и ученые, участвующие в борьбе с лихорадкой Марбург. Разработка эффективных вакцин актуальна для защиты населения, проживающего в природных очагах и медицинского персонала в очагах эпидемий, а также для обеспечения безопасной научной работы в лабораториях BSL-4. В обзоре рассматриваются биомодели, подходящие для изучения патогенеза филовирусных инфекций, доклинического исследования специфической активности и безвредности кандидатных вакцин против лихорадки Марбург, а также различные варианты этих вакцин.

Ключевые слова: вирус Марбург (MARV), биомодели, вакцины.

Корреспондирующий автор: Волкова Наталья Вячеславовна, e-mail: tasha_wolkowa11.93@mail.ru.

Для цитирования: Волкова Н.В., Казачинская Е.И., Щербаков Д.Н. Экспериментальные вакцины для профилактики геморрагической лихорадки Марбург и биомодели для изучения ее патогенеза. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2018; 3:8–15. DOI: 10.21055/0370-1069-2018-3-8-15

N.V. Volkova, E.I. Kazachinskaya, D.N. Shcherbakov

Experimental Vaccines for Prevention of Marburg Hemorrhagic Fever and Animal Models for Studying Pathogenesis

State Scientific Centre of Virology and Biotechnology “Vector”, Kol'tsovo, Russian Federation

Abstract. Marburg fever is an acute natural-focal disease characterized by severe course, hemorrhagic syndrome, high level of contagiousness and lethality. The causative agent of the disease is the RNA-containing virus belonging to the family of filoviruses (*Filoviridae*). The main problem faced by doctors and scientists involved in the fight against Marburg fever is the lack of vaccines and preventive drugs against this disease. The development of effective vaccines against filovirus infection is relevant for protecting the population living in natural foci and medical personnel during epidemic outbreaks, as well as for ensuring safe research work in BSL-4 laboratories. In this regard, this review considers biomodels suitable for studying the pathogenesis of filovirus infections, preclinical studies of specific activity and harmlessness of prototype Marburg virus vaccines and variants of these vaccines.

Key words: Marburg virus (MARV), animal models, vaccines.

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

Corresponding author: Natal'ya V. Volkova, e-mail: tasha_wolkowa11.93@mail.ru.

Citation: Volkova N.V., Kazachinskaya E.I., Shcherbakov D.N. Experimental Vaccines for Prevention of Marburg Hemorrhagic Fever and Animal Models for Studying Pathogenesis. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2018; 3:8–15. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2018-3-8-15

Received 05.09.18. *Accepted* 13.09.18.

Вирус Марбург впервые выявлен в 1967 г. в Германии и Югославии у научных сотрудников, контактировавших с тканями инфицированных африканских зеленых марышек (*Cercopithecus aethiops*), импортированных из Уганды [1]. В настоящее время семейство *Filoviridae* объединяет два рода вирусов с однотипной морфологией вирионов и структурой генома – *Marburgvirus* (MARV) и *Ebolavirus* (EBOV), опасных для человека и приматов, а также род *Suevavirus*, патогенность которого для людей и приматов пока не изучена [2].

В 1988 и 1990 гг. в России произошло два случая лабораторного инфицирования MARV (штамм

Popp), первый оказался смертельным [3, 4]. Крупная вспышка лихорадки Марбург (ЛМ) зарегистрирована в 1998–1999 гг. в Восточной провинции Республики Конго, смертность составила 83 %. В ходе вспышки ЛМ 2005 г. в Анголе заболели в основном дети, медицинский персонал госпиталя, родственники, участвовавшие в традиционных ритуальных процедурах похорон, а также сельские целители. Из 252 заболевших погибло 227 человек (90 %) [5]. Случаи ЛМ со смертельными исходами зафиксированы в 2007–2014 гг. [6]. Таким образом, с момента открытия MARV от лихорадки погибло более 500 человек [7], что кажется немного по сравнению с числом по-

гибших (11000 человек) в результате самой крупной вспышки лихорадки Эбола (ЛЭ) Африке в 2014–2015 гг. [8]. Однако никто не может гарантировать, что вирус Марбург в будущем не окажется причиной более масштабной вспышки [7].

Основной путь инфицирования людей при вспышках филовиральных геморрагических лихорадок – контактный, через кровь и другие биологические жидкости инфицированных животных или заболевших людей [4, 9]. Экспериментально доказанный аэрозольный путь инфицирования приматов, морских свинок [10, 11], домашних свиней [12, 13] и, возможно, летучих мышей [14] может способствовать распространению филовирусов в популяции людей, а также стать основой для использования этих патогенов в качестве биологического оружия. В связи с этим разработка эффективных вакцин против филовиральных инфекций актуальна для защиты жителей эндемичных территорий и медицинского персонала, работающего в очагах эпидемии, а также для обеспечения безопасной научной работы в лабораториях BSL-4 [15]. Учитывая, что ареалы циркуляции филовирусов MARV и EBOV в Центральной Африке перекрываются [16] и, вероятно, имеют один природный резервуар в крыланах *Rousettus aegyptiacus* из семейства *Pteropodidae* [14, 17], особый интерес вызывают работы, направленные на получение би- и поливалентных вакцин, содержащих антигены обоих видов филовирусов.

Учитывая высокую патогенность филовирусов для человека, актуальной задачей является выбор экспериментальных моделей животных, имитирующих развитие филовиральной инфекции у человека. Это важно как для изучения патогенеза филовиральных инфекций, так и для доклинического исследования специфической активности и безвредности кандидатных вакцин. Поэтому вопросы оценки эффективности вакцин против филовирусов, в частности против вируса Марбург, в данном обзоре рассмотрены в контексте с существующими экспериментальными моделями животных, использующихся для воспроизведения патологического процесса, а также с симптомами, которые проявляются у людей, заболевших филовиральной инфекцией, вызванной EBOV.

Животные модели. На сегодняшний день не изучена роль домашних животных (собак, кошек и свиней) в циклах передачи филовирусов. Имеются сведения, что, поедая в лесу обезьян, погибших от ЛМ и ЛЭ, собаки могут служить источником заражения для людей, при этом у них болезнь может протекать бессимптомно [18]. Исследование механизма проникновения EBOV в чувствительные клетки с использованием рекомбинантного вируса везикулярного стоматита, содержащего поверхностный гликопротеин (GP) EBOV, показало, что первичные фибробласты кошек менее восприимчивы к GP-опосредованному заражению, чем у человека и нечеловекообразных приматов (non-human primates, NHPs), но более восприимчивы, чем у собак

[18]. Исследование сывороток крови, полученных от свиней на двух фермах во время вспышки на Филиппинах в 2008 г. филовиральной инфекции, вызванной штаммом *Reston EBOV*, показало наличие специфических антител [19]. Возможность аэрозольной передачи EBOV (*Zaire*) между домашними свиньями подтверждена экспериментально [12]; также показана межвидовая аэрозольная передача EBOV (*Zaire*) между домашними свиньями и NHPs [13].

Рукокрылые наиболее вероятный носитель возбудителя ЛМ, что подтверждается популяционным исследованием, показавшим, что процент заражения людей, посетивших пещеры (места обитания этих животных), выше, чем в среднем по всей популяции местных жителей. Недавно продемонстрирована экспериментальная бессимптомная инфекция, вызванная MARV (*Angola*) у *Rousettus aegyptiacus*. Начиная с пятых суток, у инфицированных животных после подкожного заражения наблюдалась вирусемия ($1,4-3,0 \log \text{ТЦПД}_{50}$), которая прекращалась спустя 12 суток. При помощи ПЦР в образцах мочи, оральных и ректальных мазках, выявили генетический материал возбудителя. У здоровых животных, посаженных позже к инфицированным, вирус выявлялся в смывах из полости рта, что подтверждает гипотезу о персистенции MARV в резервуаре, представленном видом *Rousettus aegyptiacus* [14].

Иммунная система кроликов, овец, коз и лошадей в ответ на введение даже больших доз филовирусов реагируют лишь формированием специфических комплементсвязывающих или нейтрализующих антител без явных признаков болезни [20–22].

«Золотой стандарт» животной модели для ЛМ и ЛЭ – нечеловекообразные приматы (non-human primates, NHPs), так как только эта группа животных восприимчива к неадаптированным изолятам филовирусов, а клиническая картина этих инфекций сходна с той, которая наблюдается у человека. Но из-за этических и практических (нет инбредных линий), а также и финансовых соображений, более распространенными исследовательскими моделями являются мелкие инбредные животные (мыши и морские свинки), у которых, как правило, болезнь развивается только при заражении адаптированными штаммами филовирусов [7].

Патогенез филовирусов, адаптированных к грызунам отличается от патологических состояний, развивающихся у человека и NHPs. Лихорадка и кожная сыпь, которые являются основными клиническими признаками ЛМ и ЛЭ у человека и NHPs, отсутствуют у мышей, инфицированных адаптированными к ним штаммами филовирусов. У мышей так же не всегда развиваются дефекты коагуляции. Лихорадка появляется у морских свинок, инфицированных адаптированными к ним филовирусами. У этих животных отсутствует сыпь, но проявляются дефекты коагуляции, включающие снижение количества тромбоцитов и увеличение времени данного процесса.

Из-за этих отличий патогенеза, развивающегося у разных биомоделей, вакцины и терапевтические препараты, которые продемонстрировали эффективность на зараженных адаптированными вирусами грызунах, не защищали NHPs, инфицированных вирусами дикого типа. Поэтому подбор новых моделей грызунов, болезнь у которых лучше бы повторяла симптомы ЛЭ и ЛМ, описанные у людей, по-прежнему является актуальной задачей в исследовании патогенеза филовиральных инфекций и высокопроизводительного скрининга профилактических и терапевтических препаратов до их тестирования на NHPs [23]. Недавно было показано, что у сирийских золотистых хомяков, инфицированных штаммом *Angola* MARV, адаптированным к хомякам, проявились почти все клинические особенности ЛМ, наблюдаемые у людей и NHPs, включая аномалии коагуляции, геморрагические проявления, сыпь и нарушения иммунного ответа. Таким образом, эта биомодель ЛМ представляет собой подходящий инструмент для дальнейшего анализа патогенеза MARV и ускорения разработки терапевтических препаратов для лечения заболевших ЛМ людей [24].

Экспериментальные вакцины против ЛМ. MARV и EBOV относятся к одному семейству на основании строения вирионов и геномной РНК, но по антигенной структуре вирусных белков они имеют значительные отличия. При этом в 2001 г. появились сообщения о перекрестной активности антител с гетерологичными нативными антигенами в реакциях ИФА и иммунофлуоресценции. Исследования с использованием белковых микрочипов показали, что антитела сывороток крови людей, переболевших ЛМ или ЛЭ, обладают разной степенью перекрестного взаимодействия с гетерологичными инактивированными MARV и EBOV, а также рекомбинантными белками GP, NP и VP40 [26].

Гликопротеин (GP) формирует шипики на поверхности вириона, обеспечивающие проникновение филовirusа в чувствительные клетки путем рецепторного связывания и слияния с мембраной клеток. В составе белка GP выявлено наличие иммуногенных эпитопов, являющихся мишенью нейтрализующих антител. Наличие гуморального иммунного ответа, направленного на GP, является необходимым и достаточным для защиты организма, поэтому усилия разработчиков вакцин против филовirusов сконцентрированы именно на этом белке [23]. Перекрывание природных ареалов циркуляции MARV и EBOV заставляют ученых обратить внимание на создание двух- (против MARV и EBOV) или трехвалентных (против одного штамма MARV и двух штаммов EBOV) вакцин [14, 16, 17].

Инактивированные вирусные препараты. Серьезным препятствием для производства вакцин против филовirusов на основе инактивированных вирусных препаратов для научных сотрудников является высокий риск заражения, вызванный вероятностью неполной инактивации вирусом [26]. Кроме

того, вакцины на основе инактивированных вирусом показали противоречивые результаты в отношении защиты животных. На основе MARV (штамм *Popp*) получен вирусный препарат, выращенный на диплоидных клетках легкого эмбриона человека (L68), сконцентрированный, очищенный и инактивированный 0,05 % раствором формалина или гамма облучением. Показано, что двукратная иммунизация с интервалом 14 сут при дозе 7 мкг, вызвала формирование специфического гуморального иммунитета у морских свинок и обезьян *Macaca mulatta*, но при этом антитела иммунизированных животных не обладали нейтрализующим действием и не защищали животных от гибели. Более того, зафиксировано усугубление патологического процесса у инфицированных морских свинок, предварительно иммунизированных инактивированным MARV. Показано также, что продолжительность жизни иммунных животных была ниже, чем у контрольных животных, зараженных той же дозой вируса [27, 28]. Другие исследования демонстрируют, что иммунизация морских свинок цельновирионным MARV (штамм *Musoke*), инактивированным гамма облучением, вызвала наработку нейтрализующих антител и обеспечивала 80 % выживание животных при подкожном и аэрозольном заражении летальной дозой вируса [26].

ДНК-вакцины. ДНК-вакцина – генно-инженерная конструкция, кодирующая протективные антигены возбудителя. ДНК-вакцины дешевле в разработке и безопасны, в отличие от инактивированных вакцин, а также просты в конструировании и могут быть быстро приготовлены в ответ на эпидемическую угрозу. Значительным преимуществом является стабильность таких препаратов, что может быть существенным фактором в Африке, где жаркий климат и слабое развитие инфраструктуры. Кроме того, иммунизированные лица не имеют иммунитета против ДНК-вакцин (как в случае вирусных векторов, см. ниже) и из-за профиля безопасности их можно вводить иммунодефицитным пациентам, что чрезвычайно важно, учитывая высокий процент ВИЧ-инфицированных в странах Африки [29]. Плазмиды, кодирующие GP MARV (*Musoke* или *Ravn*), при введении подкожно в дозе 10 мкг трех- и четырехкратно, продемонстрировали эффективную защиту морских свинок против летальной дозы каждого гомологичного штамма, адаптированного к этим животным. При трехкратном подкожном введении по 20 мкг ДНК-вакцины, кодирующей GP MARV *Musoke*, защита зафиксирована только в 67 % от числа инфицированных *Cynomolgus macaques* [30]. Четырехкратное введение внутримышечно по 4 мг ДНК-вакцины, кодирующей GP MARV *Angola*, позволило добиться 100 % защиты *Cynomolgus macaques* [31].

Проведены исследования безопасности и иммуногенности трехвалентной ДНК-вакцины против MARV (*Angola*) и EBOV (*Zaire* и *Sudan*) на добровольцах в возрастном диапазоне 18–60 лет. При трехкратном внутримышечном введении 4 мг пре-

парата у всех добровольцев наблюдался анти-GP ответ. Показано, что уровень CD8+-клеточного ответа был выше, чем ответ, обусловленный CD4+ клетками. Важно отметить, что ДНК-вакцины не вызвали у добровольцев серьезных побочных эффектов [32]. Исследования моно- и трехвалентной ДНК-вакцины против MARV (*Angola*) и EBOV (*Zaire* и *Sudan*) в Уганде на добровольцах в возрастном диапазоне 18–50 лет, также показало, что эти вакцины хорошо переносятся и вызывают гуморальный и клеточный иммунные ответы [33].

Иммуногены на основе репликонов вируса венесуэльского энцефалита лошадей (*Venezuelan equine encephalitis virus, VEEV*). Одним из направлений создания вакцинных конструкций против филовирюсов является использование конструкций на основе репликонов вируса венесуэльского энцефалита лошадей, содержащих гены, кодирующие гликопротеин (GP) или нуклеопротеин (NP) MARV. Показано, что подобные конструкции защищали морских свинок от летальной дозы адаптированного штамма MARV (штамм *Musoke*). Макаки *Cynomolgus*, иммунизированные репликонами VEEV, экспрессирующими GP MARV (штамм *Musoke*), отдельно или в сочетании с NP, были защищены от летальной инфекции, вызванной гомологичным штаммом, но не гетерологичным MARV (штамм *Ravn*). Кроме того, несмотря на наличие виремии, защита наблюдалась в случае использования вектора, кодирующего только NP MARV. От летальной дозы EBOV и MARV были также защищены *Cynomolgus macaques*, иммунизированные трехвалентной вакциной на основе репликона VEEV, экспрессирующего GP EBOV (*Zaire* и *Sudan*) и MARV [23].

Модифицированный вирус осповакцины Анкара (*Modified Vaccinia Ankara, MVA*). Несмотря на то, что рекомбинантный вирус осповакцины, кодирующий GP EBOV (*Zaire*) показал свою низкую эффективность при испытаниях на животных [24, 31], идут исследования иммуногенности и безопасности многовалентной вакцины против филовирюсов на основе MVA, кодирующий GP EBOV (*Zaire* и *Sudan*), MARV и NP *Tai Forest* EBOV на людях. В ходе фазы I клинических испытаний задействовано 87 добровольцев. Вакцинация препаратами Ad26.ZEBOV или MVA-BN-Filo не привела к каким-либо серьезным нежелательным последствиям, иммунный ответ наблюдался после первой вакцинации [34].

Аденовирусный вектор (*Adeno-based vaccines, AdV*). Аденовирусы (семейство ДНК-содержащих вирусов позвоночных, лишенных липопротеиновой оболочки) – весьма привлекательная система для генной терапии из-за их широкого тропизма и способности активировать как врожденный, так и индуцировать специфичный иммунный ответ у млекопитающих. Наиболее часто используемая вакцинная платформа – рекомбинантный аденовирус человека серотипа 5 (rAd5), дефектный по репликации. Двукратная подкожная иммунизация морских

свинок трехвалентным вектором rAd5, содержащим последовательности генов GP трех штаммов MARV (*Musoke*, *Ci67* и *Ravn*) в дозе $5 \cdot 10^{7-8}$ БОЕ, защитила животных от летальных доз гомологичных вирусов на 100 %. Единичная внутримышечная иммунизация вектором rAd5, содержащим последовательность гена GP MARV (*Angola*) в дозе 10^{11} вирусных частиц, позволила полностью защитить обезьян от высокой дозы (1000 БОЕ) гомологичного вируса. Комплексное использование ДНК-вакцинации и аденовирусного вектора также обеспечило 100 % выживаемость обезьян. Пятивалентная вакцина rAd5, содержащая белки GP трех штаммов MARV (*Musoke*, *Ci67* и *Ravn*), а также двух штаммов EBOV (*Zaire* и *Sudan*), индуцировала 100 % защиту обезьян *Cynomolgus macaques* от заражения гомологичными штаммами. Однако использование rAd5 имеет серьезные препятствия из-за распространенности ранее существовавшего иммунитета к природному Ad5, который может существенно снизить иммуногенность вакцин и их клиническую полезность. По оценкам экспертов, распространенность антител к Ad5 в общей популяции людей составляет до 60 %, а в Африке до 83 %. Показано, что у макак, предварительно иммунизированных нативным Ad5, не вырабатывался защитный иммунитет против летальной дозы EBOV [23]. Наличие антител к нативному Ad5 приводит к индукции более низкого GP-специфического гуморального и клеточного ответа после вакцинации людей rAd5-GP EBOV [35]. Тем не менее, вакцина на основе rAd5, кодирующая полно-размерный ген GP EBOV (изолята *Makona*, выделенного в 2014 г. в Гвинее), прошла фазу I клинических испытаний в Китае. В обсуждении результатов исследования указывается, что высокая доза вакцины ($1,6 \cdot 10^{11}$ вирусных частиц) позволила снизить у добровольцев негативное влияние предшествующего иммунитета к нативному вектору [36].

Вектор на основе вируса везикулярного стоматита (*Vesicular stomatitis virus, VSV*). Вирус везикулярного стоматита является естественным патогеном домашнего скота, вызывая потерю молока, везикулярные поражения вокруг сосков, рта и копыт. Люди могут заразиться при контакте с животными в сельской местности. VSV – инфекция, у людей обычно протекает бессимптомно, иногда вызывает лихорадку с миалгией, головной болью и тошнотой. Ряд успешно проведенных исследований на животных позволили разработать эффективную вакцину против EBOV (*Zaire*) на основе рекомбинантного вируса везикулярного стоматита (rVSV). Безопасность rVSV для людей показана недавно в отношении ЛЭ в Западной Африке в фазе III клинических испытаний [37]. Получение аналогичной вакцины против MARV пока находится на стадии исследования на животных. Однократная внутримышечная иммунизация *Cynomolgus macaques* rVSV, экспрессирующего ген GP MARV (*Musoke*) в дозе $2 \cdot 10^7$ БОЕ, вызвала сильный иммунный ответ и полную защиту от внутри-

мышечного заражения (через 28 дней) дозой 10^3 БОЕ как гомологичного MARV (*Musoke*), так и гетерологичных штаммов *Popp*, *Angola* и *Ravn*. Показано, что вакцинная платформа rVSV на 100 % эффективна на модели NHPs против аэрозольного заражения MARV (*Musoke*) [38]. В этой же работе продемонстрировано, что трехвалентная однократная вакцина, состоящая из равных количеств трех векторов rVSV (каждый из которых содержал гены GP EBOV (*Zaire* и *Sudan*) и MARV (*Musoke*)), защищала *Cynomolgus macaques* от заражения летальными дозами EBOV (*Zaire*, *Sudan* и *Tai Forest*) и MARV (*Musoke*) [38].

С использованием модели NHPs проведена оценка длительности иммунного ответа после иммунизации rVSV-GP MARV. Иммунизация дозой $2 \cdot 10^7$ БОЕ привела к индукции антител (в титре 1/12800), которые сохранялись в сыворотке крови у животных через год после вакцинации, что позволило обеспечить защиту этих животных при заражении летальной дозой MARV (*Musoke*). При этом уровень нейтрализующих антител сохранялся на среднем уровне, что может говорить об участии в защите от вирусов механизмов антителозависимой клеточно- или комплемент-опосредованной цитотоксичности [6].

Для снижения побочных явлений, таких как артрит и кожные высыпания, которые наблюдались при испытании вакцины против EBOV на основе rVSV, для конструирования трехвалентной вакцины против EBOV (*Zaire*, *Sudan*) и MARV (*Angola*) использовали аттенуированный rVSV. Анализ этой вакцины, состоящей из равной смеси трех векторов аттенуированного rVSV, каждый из которых содержал гены GP EBOV (*Zaire*, *Sudan*) и MARV (*Angola*), проводили на мышах и NHPs. У животных, иммунизированных внутримышечно, на 14-й день развивался сильный гуморальный иммунный ответ, специфичный в отношении белка GP всех вирусных штаммов, и сбалансированный Т-клеточный иммунитет. Однако специфический иммунный ответ в отношении белка GP MARV значительно ниже при иммунизации трехвалентной вакциной по сравнению с соответствующим моновалентным вариантом, что может быть следствием векторной интерференции или иммунологической конкуренции между различными филовирусными белками GP, когда они представлены в виде мультивалентной вакцины [16].

Вирусоподобные частицы (virus-like particle, VLPs). VLPs структурно имитируют аутентичные вирионы, но не содержат генетического материала, поэтому не являются инфекционными и более безопасны, чем репликативные вакцины [23]. Матриксный белок VP40 филовирусов играет ключевую роль в процессе почкования вирионов. Экспрессия полноразмерного гена VP40 EBOV, клонированного в составе экспрессионного вектора, после трансфекции клеток приводит к выходу вирусоподобных частиц, состоящих только из одного белка [39]. Показано также, что белок VP40 не только самостоятельно формирует VLPs, но и повышает их выход при ко-

экспрессии с другими генами. Комбинация белка VP40 с GP или NP в пять раз увеличивала выход VLPs. Сочетание VP40+GP+NP обеспечивало максимальный урожай VLPs EBOV [40]. Иммуногенность VLPs, состоящих из белков GP и VP40 MARV (*Musoke*), полученных в культуре клеток 293T, оценена на морских свинках и *Cynomolgus macaques*. Морские свинки, иммунизированные внутримышечно трехкратно по 50 мкг с адъювантами RIBI или QS-21 полностью защищены от заражения адаптированными штаммами *Musoke*, *Ci67* и *Ravn*. Защита *Cynomolgus macaques* также была достигнута при внутримышечной иммунизации тремя дозами VLPs в концентрации 1 мг в сочетании с адъювантом, QS-21 [41]. VLPs, полученные с использованием бакуловиральной системы, содержащие белки GP, NP и VP40 MARV (*Angola*), защищали макак *Cynomolgus* от летальной аэрозольной инфекции MARV (*Angola*) [42].

На основе представленных литературных данных можно сделать заключение, что подходящей моделью для дальнейшего анализа патогенеза MARV является сирийский хомяк, демонстрирующий тяжесть коагулопатии, отсутствующую у мышей и морских свинок, но схожую с картиной нарушения свертываемости крови, наблюдаемой у людей и NHPs.

Среди разработанных вакцин – кандидатов против ЛЭ и ЛМ, самыми успешными оказались вакцины на основе вируса везикулярного стоматита. Безопасность для людей rVSV в качестве вакцинного вектора, псевдотипированного GP EBOV, недавно показана в отношении ЛЭ в Западной Африке в фазе III клинических испытаний. Возможно, что в скором времени появится подобная вакцина и против MARV.

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликта финансовых/нефинансовых интересов, связанных с написанием статьи.

Работа выполнена в рамках темы ГЗ-№ 2904-р плана основных мероприятий ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора на 2018 г.

Список литературы

1. Siegert R., Shu H.L., Slenczka W., Peters D., Müller G. On the etiology of an unknown human infection originating from monkeys. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1967; 92(51):2341–3. DOI: 10.1055/s-0028-1106144.
2. Negrodo A., Palacios G., Vazquez-Moron S., Gonzalez F., Dopazo H., Molero F., Juste J., Quetglas J., Savji N., dela CruzMartinez M., Herrera J.E., Pizarro M., Hutchison S.K., Echevarria J.E., Lipkin W.I., Tenorio A. Discovery of an Ebolavirus-Like Filovirus in Europe. *PLoS Pathog.* 2011; 7(10):e1002304. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002304.
3. Beer B., Kurth R., Bukreyev A. Characteristics of *Filoviridae*: Marburg and Ebola viruses. *Naturwissenschaften.* 1999; 86(1):8–17. DOI: 10.1007/s001140050562.
4. Никифоров В.В., Туровской Ю.И., Калинин П.П. Случай лабораторного заражения лихорадкой Марбург. *Микробиология.* 1994; 63(3):104–10.
5. Towner J.S., Khristova M.L., Sealy T.K., Vincent M. J., Erickson B. R., Bawiec D.A., Hartman A. L., Comer J. A., Zaki S.R., Ströher U., Gomes da Silva F., del Castillo F., Rollin P. E., Ksiazek T. G., Nichol S. T. Marburgvirus genomics and association with a large hemorrhagic fever outbreak in Angola. *J. Virol.* 2006; 80(13):6497–6. DOI: 10.1128/JVI.00069-06.
6. Mire C.E., Geisbert J.B., Agans K.N., Satterfield B.A., Versteeg K.M., Fritz E.A., Feldmann H., Hensley L.E., Geisbert T.W. Durability of a vesicular stomatitis virus based Marburg vi-

- rus vaccine in nonhuman primates. *PLoS One*. 2014; 9(4):e94355. DOI: 10.1371/journal.pone.0094355.
7. Qiu X., Wong G., Audet J., Cutts T., Niu Y., Booth S., Kobinger G.P. Establishment and characterization of a lethal mouse model for the Angola strain of Marburg virus. *J. Virol.* 2014; 88(21):12703–14. DOI: 10.1128/JVI.01643-14.
8. Sridhar S. Clinical development of Ebola vaccines. *Ther. Adv. Vaccines*. 2015; 3(5–6):125–38. DOI: 10.1177/2051013615611017.
9. Baron R.C., McCormick J.B., Zubeir O.A. Ebola virus disease in southern Sudan. Hospital dissemination and intrafamilial spread. *Bull World Health Organ.* 1983; 61(6):997–1003. PubMed PMID: 6370486.
10. Походаев В.А., Гончар Н.И., Ппеничнов В.А. Экспериментальное изучение контактной передачи вируса Марбург. *Вопросы вирусологии*. 1991; (6):506–8.
11. Johnson E., Jaax N., White J. Lethal experimental infection of rhesus monkeys by aerosolized Ebola virus. *Int. J. Exp. Pathol.* 1995; 76(4):227–36. PMID: PMC1997182.
12. Kobinger G.P., Leung A., Neufeld J., Richardson J.S., Falzarano D., Smith G., Tierney K., Patel A., Weingartl H.M. Replication, pathogenicity, shedding, and transmission of Zaire ebolavirus in pigs. *J. Infect. Dis.* 2011; 204(2):200–8. DOI: 10.1093/infdis/jiu077.
13. Weingartl H.M., Embury-Hyatt C., Nfon C., Leung A., Smith G., Kobinger G. Transmission of Ebola virus from pigs to non-human primates. *Sci. Rep.* 2012; 2:811. DOI: 10.1038/srep00811.
14. Schuh A.J., Amman B.R., Jones M.E.B., Sealy T.K., Uebelhoer L.S., Spengler J.R., Martin B.E., Coleman-McCray J.A.D., Nichol S.T., Towner J.S. Modelling filovirus maintenance in nature by experimental transmission of Marburg virus between Egyptian roussette bats. *Nat. Commun.* 2017; 8:14446. DOI: 10.1038/ncomms14446.
15. Телесманич Н.Р., Микашинович З.И., Ломаковский Н.С., Лосева Т.Д., Чайка С.О. Биохимия вируса Эбола и молекулярные аспекты биологической защиты. *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2015; (3):28–34.
16. Matassov D., Mire C.E., Latham T., Geisbert J.B., Xu R., Ota-Setlik A., Agans K.N., Kobs D.J., Wendling M.Q.S., Burnaugh A., Rudge T.L. Jr., Sabourin C.L., Egan M.A., Clarke D.K., Geisbert T.W., Eldridge J.H. Single dose trivalent vesiculovax vaccine protects macaques from lethal Ebola virus and Marburgvirus challenge. *J. Virol.* 2017; 92(3):e01190–17. DOI: 10.1128/JVI.01190-17.
17. Paweska J. T., Storm N., Grobbelaar A.A., Markotter W., Kemp A., van Vuren P.J. Experimental inoculation of Egyptian fruit bats (*Rousettus aegyptiacus*) with Ebola virus. *Viruses*. 2016; 8(2):E29. DOI: 10.3390/v802029.
18. Han Z., Bart S.M., Ruthel G., VandeBurgt N.H., Haines K.M., Volk S.W., Vite C.H., Freedman B.D., Bates P., Harty R.N. Ebola virus mediated infectivity is restricted in canine and feline cells. *Vet. Microbiol.* 2016; 182:102–7. DOI: 10.1016/j.vetmic.2015.11.011.
19. WHO Report. Ebola Reston virus detected pigs in the Philippines. 2009; 14(4):19105. PubMed PMID: 19215709.
20. Краснянский В.П., Михайлов В.В., Борисевич И.В., Градобоев В.Н., Евсеев А.А., Ппеничнов В.А. Получение гипериммунной лошадиной сыворотки против вируса Эбола. *Вопросы вирусологии*. 1994; 39(2):91–2.
21. Чепурнов А.А., Мерзлякин Н.В., Чепурнова Т.С., Воробьева М.С. Получение кроличьих антисывороток к вирусу Эбола. *Вопросы вирусологии*. 1994; 39(6):286–8.
22. Чепурнов А.А., Кудоярова-Зубовичине Н.М., Дедкова Л.М. Разработка методов получения специфических иммуноглобулинов для экстренной профилактики лихорадки Эбола и изучение их свойств. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 1998; 68(4):24–9.
23. Nakayama E., Saijo M. Animal models for Ebola and Marburg virus infections. *Front. Microbiol.* 2013; 4:267. DOI: 10.3389/fmicb.2013.00267.
24. Marzi A., Banadyga L., Haddock E., Thomas T., Shen K., Horne E.J., Scott D.P., Feldmann H., Ebihara H. A hamster model for Marburg virus infection accurately recapitulates Marburg hemorrhagic fever. *Sci. Rep.* 2016; 6:39214. DOI: 10.1038/srep39214.
25. Natesan M., Jensen S.M., Keasey S.L., Kamata T., Kuehne A.I., Stonier S.W., Lutwama J.J., Lobel L., Dye J.M., Ulrich R.G. Human survivors of disease outbreaks caused by Ebola or Marburg virus exhibit cross-reactive and long-lived antibody responses. *Clin. Vaccine Immunol.* 2016; 23(8):717–24. DOI: 10.1128/CVI.00107-16.
26. Hevey M., Negley D., VanderZanden L., Tammariello R.F., Geisbert J., Schmaljohn C., Smith J.F., Jahrling P.B., Schmaljohn A.L. Marburg virus vaccines: comparing classical and new approaches. *Vaccine*. 2001; 20(3–4):586–93. PubMed PMID: 11672925.
27. Игнатъев Г.М., Агафонов А.П., Стрельцова М.А., Кузьмин В.А. Сравнительное изучение некоторых иммунологических показателей при введении инактивированного вируса Марбург морским свинкам. *Вопросы вирусологии*. 1991; 36(2):421–3.
28. Ignat'ev G.M., Agafonov A.P., Streltsova M.A., Kashentseva E. A. Inactivated Marburg virus elicits a nonprotective immune response in Rhesus monkeys. *J. Biotechnol.* 1996; 44(1–3):111–18. DOI: 10.1016/0168-1656(95)00104-2.
29. Grant-Klein R.J., Altamura L.A., Badger C.V., Bounds C.E., VanDeusen N.M., Kwilas S.A., Vu H.A., Warfield K.L., Hooper J.W., Hannaman D., Dupuy L.C., Schmaljohn C.S. Codon-optimized filovirus DNA vaccines delivered by intramuscular electroporation protect cynomolgus macaques from lethal Ebola and Marburg virus challenges. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2015; 11(8):1991–2004. DOI: 10.1080/21645515.2015.1039757.
30. Riemenschneider J., Garrison A., Geisbert J., Jahrling P., Hevey M., Negley D., Schmaljohn A., Leea J., Harta M. K., Vanderzanden L., Custer A., Braya M., Ruffa A., Ivins B., Bassettb A., Rossic C., Schmaljohn C. Comparison of individual and combination DNA vaccines for *B. anthracis*, Ebola virus, Marburg virus and Venezuelan equine encephalitis virus. *Vaccine*. 2003; 21(25–26):4071–80. DOI: 10.1016/S0264-410X(03)00362-1.
31. Geisbert T. W., Bailey M., Geisbert J. B., Asiedu C., Roederer M., Grazia-Pau M., Custers J., Jahrling P., Goudsmit J., Koup R., Nancy J., Sullivan N.J. Vector choice determines immunogenicity and potency of genetic vaccines against Angola Marburg virus in nonhuman primates. *J. Virol.* 2010; 84(19):10386–94. DOI: 10.1128/JVI.00594-10.
32. Sarwar U.N., Costner P., Enama M.E., Berkowitz N., Hu Z., Hendel C.S., Sitar S., Plummer S., Mulangu S., Bailer R.T., Koup R.A., Mascola J.R., Nabel G.J., Sullivan N.J., Graham B.S., Ledgerwood J.E.; VRC 206 Study Team. Safety and immunogenicity of DNA vaccines encoding Ebola virus and Marburgvirus wild-type glycoproteins in a phase I clinical trial. *J. Infect. Dis.* 2015; 211(4):549–57. DOI: 10.1093/infdis/jiu511.
33. Kibuuka H., Berkowitz N.M., Millard M., Enama M.E., Tindikahwa A., Sekizivivu A.B., Costner P., Sitar S., Glover D., Hu Z., Joshi G., Stanley D., Kunchai M., Eller L.A., Bailer R.T., Koup R.A., Nabel G.J., Mascola J.R., Sullivan N.J., Graham B.S., Roederer M., Michael N.L., Robb M.L., Ledgerwood J.E.; RV 247 Study Team. Safety and immunogenicity of Ebola virus and Marburg virus glycoprotein DNA vaccines assessed separately and concomitantly in healthy Ugandan adults: a phase 1b, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2015; 385(9977):1545–54. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62385-0.
34. Milligan I.D., Gibani M.M., Sewell R., Clutterbuck E.A., Campbell D., Pledsted E., Nuthall E., Voysey M., Silva-Reyes L., Mc Elrath M.J., DeRosa S.C., Frahm N., Cohen K.W., Shukarev G., Orzabal N., van Duijnhoven V., Truysers C., Bachmayer N., Splinter D., Samy N., Pau M.G., Schuitemaker H., Luhn K., Callendret B., Van Hoof J., Dougouih M., Ewer K., Angus B., Pollard A.J., Snape M.D. Safety and immunogenicity of novel adenovirus type 26- and modified vaccinia Ankara-vectored Ebola vaccines: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016; 315(15):1610–23. DOI: 10.1001/jama.2016.4218.
35. Dolzhikova I.V., Tokarskaya E.A., Dzharullaeva A.S., Tukhvatulina I., Shcheblyakov D.V., Voronina O.L., Syromyatnikova S.I., Borisevich S.V., Pantyukhov V.B., Babira V.F., Kolobukhina L.V., Naroditsky B.S., Logunov D.Y., Gintsburg A.L. Virus-vectored Ebola vaccines. *Acta Naturae*. 2017; 9(3):4–12.
36. Li J.X., Hou L.H., Meng F.Y., Wu S.P., Hu Y.M., Liang Q., Chu K., Zhang Z., Xu J.J., Tang R., Wang W.J., Liu P., Hu J.L., Luo L., Jiang R., Zhu F.C., Chen W. Immunity duration of a recombinant adenovirus type-5 vector-based Ebola vaccine and a homologous prime-boost immunisation in healthy adults in China: final report of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *Lancet Glob. Health*. 2017; 5(3):e324–e334. DOI: 10.1016/S2214-109X(16)30367-9.
37. Collier B.G., Blue J., Das R., Dubey S., Finelli L., Gupta S., Helmond F., Grant-Klein R.J., Liu K., Simon J., Troth S., Van Rheeën S., Waterbury J., Wivel A., Wolf J., Heppner D.G., Kemp T., Nichols R., Monath T.P. Clinical development of a recombinant Ebola vaccine in the midst of an unprecedented epidemic. *Vaccine*. 2017; 35(35 Pt A):4465–4469. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.05.097.
38. Geisbert T.W., Geisbert J.B., Leung A., Daddario-Dicaprio K.M., Hensley L.E., Grolla A., Feldmann H. Single-injection vaccine protects nonhuman primates against infection with Marburg virus and three species of Ebola virus. *J. Virol.* 2009; 83(14):7296–304. DOI: 10.1128/JVI.00561-09.
39. Noda T., Sagara H., Suzuki E., Takada A., Kida H., Kawaoka Y. Ebola virus VP40 drives the formation of virus-like filamentous particles along with GP. *J. Virol.* 2002; 76(10):4855–65. PubMed PMID: 11967302.
40. Licata J., Johnson R.F., Han Z., Harty R.N. Contribution of Ebola virus glycoprotein, nucleoprotein, and VP24 to budding of VP40 virus-like particles. *J. Virol.* 2004; 78(14):7344–51. DOI: 10.1128/JVI.78.14.7344-7351.2004.
41. Swenson D.L., Warfield K.L., Larsen T., Alves D.A., Coberley S.S., Bavari S. Monovalent virus-like particle vaccine protects guinea pigs and nonhuman primates against infection with multiple Marburg viruses. *Expert. Rev. Vaccines*. 2008; 7(4):417–29. DOI: 10.1586/14760584.7.4.417.
42. Dye J.M., Warfield K.L., Wells J.B., Unfer R.C., Shulenin S., Vu H., Nichols D.K., Aman M.J., Bavari S. Virus-Like Particle Vaccination Protects Nonhuman Primates from Lethal Aerosol

Exposure with Marburgvirus (VLP Vaccination Protects Macaques against Aerosol Challenges). *Viruses*. 2016; 8(4):94. DOI: 10.3390/v8040094.

References

- Siebert R., Shu H.L., Slenczka W., Peters D., Müller G. On the etiology of an unknown human infection originating from monkeys. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1967; 92(51):2341–3. DOI: 10.1055/s-0028-1106144.
- Negredo A., Palacios G., Vazquez-Moron S., Gonzalez F., Dopazo H., Molero F., Juste J., Quetglas J., Savji N., dela Cruz-Martinez M., Herrera J.E., Pizarro M., Hutchison S.K., Echevarria J.E., Lipkin W.I., Tenorio A. Discovery of an Ebolavirus-Like Filovirus in Europe. *PLoS Pathog.* 2011; 7(10):e1002304. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002304.
- Beer B., Kurth R., Bukreyev A. Characteristics of *Filoviridae*: Marburg and Ebola viruses. *Naturwissenschaften*. 1999; 86(1):8–17. DOI: 10.1007/s001140050562.
- Nikiforov V.V., Turovskoi Yu.I., Kalinin P.P. [A case of laboratory infection with Marburg fever]. *Mikrobiologiya*. 1994; 63(3):104–10. (In Russ.)
- Towner J.S., Khristova M.L., Sealy T.K., Vincent M.J., Erickson B.R., Bawiec D.A., Hartman A.L., Comer J.A., Zaki S.R., Ströher U., Gomes da Silva F., del Castillo F., Rollin P.E., Ksiazek T.G., Nichol S.T. Marburg virus genomics and association with a large hemorrhagic fever outbreak in Angola. *J. Virol.* 2006; 80(13):6497–6. DOI: 10.1128/JVI.00069-06.
- Mire C.E., Geisbert J.B., Agans K.N., Satterfield B.A., Versteeg K.M., Fritz E.A., Feldmann H., Hensley L.E., Geisbert T.W. Durability of a vesicular stomatitis virus based Marburg virus vaccine in nonhuman primates. *PLoS One*. 2014; 9(4):e94355. DOI: 10.1371/journal.pone.0094355.
- Qiu X., Wong G., Audet J., Cutts T., Niu Y., Booth S., Kobinger G.P. Establishment and characterization of a lethal mouse model for the Angola strain of Marburg virus. *J. Virol.* 2014; 88(21):12703–14. DOI: 10.1128/JVI.01643-14.
- Sridhar S. Clinical development of Ebola vaccines. *Ther. Adv. Vaccines*. 2015; 3(5–6):125–38. DOI: 10.1177/2051013615611017.
- Baron R.C., McCormick J.B., Zubeir O.A. Ebola virus disease in southern Sudan. Hospital dissemination and intrafamilial spread. *Bull World Health Organ.* 1983; 61(6):997–1003. PubMed PMID: 6370486.
- Pokhodae V.A., Gonchar N.I., Pshenichnov V.A. [Experimental study of Marburg virus contact-type transmission]. *Voprosy Virusologii*. 1991; (6):506–8. (In Russ.)
- Johnson E., Jaax N., White J. Lethal experimental infection of rhesus monkeys by aerosolized Ebola virus. *Int. J. Exp. Pathol.* 1995; 76(4):227–36. PMID: PMC1997182.
- Kobinger G.P., Leung A., Neufeld J., Richardson J.S., Falzarano D., Smith G., Tierney K., Patel A., Weingartl H.M. Replication, pathogenicity, shedding, and transmission of Zaire ebolavirus in pigs. *J. Infect. Dis.* 2011; 204(2):200–8. DOI: 10.1093/infdis/jir077.
- Weingartl H.M., Embury-Hyatt C., Nfon C., Leung A., Smith G., Kobinger G. Transmission of Ebola virus from pigs to nonhuman primates. *Sci. Rep.* 2012; 2:811. DOI: 10.1038/srep00811.
- Schuh A.J., Amman B.R., Jones M.E.B., Sealy T.K., Uebelhoer L.S., Spengler J.R., Martin B.E., Coleman-McCray J.A.D., Nichol S.T., Towner J.S. Modelling filovirus maintenance in nature by experimental transmission of Marburg virus between Egyptian rousette bats. *Nat. Commun.* 2017; 8:14446. DOI: 10.1038/ncomms14446.
- Telesmanich N.R., Mikashinovich Z.I., Lomakovskiy N.S., Loseva T.D., Chaika S.O. [Biochemistry of Ebola virus and molecular aspects of biological protection]. *Zhurnal Fundamental'noi i Molekulyarnoi Meditsiny i Biologii*. 2015; (3):28–34. (In Russ.)
- Matassov D., Mire C.E., Latham T., Geisbert J.B., Xu R., Ota-Setlik A., Agans K.N., Kobs D.J., Wendling M.Q.S., Burnaugh A., Rudge T.L. Jr., Sabourin C.L., Egan M.A., Clarke D.K., Geisbert T.W., Eldridge J.H. Single dose trivalent vesiculovax vaccine protects macaques from lethal Ebolavirus and Marburgvirus challenge. *J. Virol.* 2017; 92(3):e01190–17. DOI: 10.1128/JVI.01190-17.
- Paweska J. T., Storm N., Grobbelaar A.A., Markotter W., Kemp A., van Vuren P.J. Experimental inoculation of Egyptian fruit bats (*Rousettus aegyptiacus*) with Ebola virus. *Viruses*. 2016; 8(2):E29. DOI: 10.3390/v8020029.
- Han Z., Bart S.M., Ruthel G., VandeBurg N.H., Haines K.M., Volk S.W., Vite C.H., Freedman B.D., Bates P., Hartly R.N. Ebola virus mediated infectivity is restricted in canine and feline cells. *Vet. Microbiol.* 2016; 182:102–7. DOI: 10.1016/j.vetmic.2015.11.011.
- WHO Report. Ebola Reston virus detected pigs in the Philippines. 2009; 14(4):19105. PubMed PMID: 19215709.
- Krasnyansky V.P., Mikhailov V.V., Borisevich I.V., Gradoboev V.N., Evseev A.A., Pshenichnov V.A. [Production of hyper-immune equine serum against Ebola virus]. *Voprosy Virusologii*. 1994; 39(2):91–2. (In Russ.)
- Chepurnov A.A., Merzlikin N.V., Chepurnova T.S., Vorob'eva M.S. [Production of rabbit anti-sera to Ebola virus]. *Voprosy Virusologii*. 1994; 39(6):286–8. (In Russ.)
- Chepurnov A.A., Kudoyarova-Zubovichina N.M., Dedkova L.M. [Development of the methods for specific immunoglobulin production for emergency prophylaxis of Ebola fever and investigation of the immunoglobulin properties]. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences (Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk)*. 1998; 68(4):24–9. (In Russ.)
- Nakayama E., Saijo M. Animal models for Ebola and Marburg virus infections. *Front. Microbiol.* 2013; 4:267. DOI: 10.3389/fmicb.2013.00267.
- Marzi A., Banadyga L., Haddock E., Thomas T., Shen K., Horne E.J., Scott D.P., Feldmann H., Ebihara H. A hamster model for Marburg virus infection accurately recapitulates Marburg hemorrhagic fever. *Sci. Rep.* 2016; 6:39214. DOI: 10.1038/srep39214.
- Natesan M., Jensen S.M., Keasey S.L., Kamata T., Kuehne A.I., Stonier S.W., Lutwama J.J., Lobel L., Dye J.M., Ulrich R.G. Human survivors of disease outbreaks caused by Ebola or Marburg virus exhibit cross-reactive and long-lived antibody responses. *Clin. Vaccine Immunol.* 2016; 23(8):717–24. DOI: 10.1128/CVI.00107-16.
- Hevey M., Negley D., VanderZanden L., Tammariello R.F., Geisbert J., Schmaljohn C., Smith J.F., Jahrling P.B., Schmaljohn A.L. Marburg virus vaccines: comparing classical and new approaches. *Vaccine*. 2001; 20(3–4):586–93. PubMed PMID: 11672925.
- Ignat'ev G.M., Agafonov A.P., Strel'tsova M.A., Kuz'min V.A. [Comparative study of certain immunological features in case of inoculation of guinea pigs with inactivated Marburg virus]. *Voprosy Virusologii*. 1991; 36(2):421–3. (In Russ.)
- Ignat'ev G.M., Agafonov A.P., Strel'tsova M.A., Kashentseva E.A. Inactivated Marburg virus elicits a nonprotective immune response in Rhesus monkeys. *J. Biotechnol.* 1996; 44(1–3):111–18. DOI: 10.1016/0168-1656(95)00104-2.
- Grant-Klein R.J., Altamura L.A., Badger C.V., Bounds C.E., VanDeusen N.M., Kwilas S.A., Vu H.A., Warfield K.L., Hooper J.W., Hannaman D., Dupuy L.C., Schmaljohn C.S. Codon-optimized filovirus DNA vaccines delivered by intramuscular electroporation protect cynomolgus macaques from lethal Ebola and Marburg virus challenges. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2015; 11(8):1991–2004. DOI: 10.1080/21645515.2015.1039757.
- Riemenschneider J., Garrison A., Geisbert J., Jahrling P., Hevey M., Negley D., Schmaljohn A., Leea J., Harta M. K., Vanderzanden L., Custer D., Braya M., Ruffa A., Ivins B., Bassetb A., Rossic C., Schmaljohn C. Comparison of individual and combination DNA vaccines for *B. anthracis*, Ebola virus, Marburg virus and Venezuelan equine encephalitis virus. *Vaccine*. 2003; 21(25–26):4071–80. DOI: 10.1016/S0264-410X(03)00362-1.
- Geisbert T. W., Bailey M., Geisbert J. B., Asiedu C., Roederer M., Grazia-Pau M., Custers J., Jahrling P., Goudsmit J., Koup R., Nancy J. Sullivan N.J. Vector choice determines immunogenicity and potency of genetic vaccines against Angola Marburg virus in nonhuman primates. *J. Virol.* 2010; 84(19):10386–94. DOI: 10.1128/JVI.00594-10.
- Sarwar U.N., Costner P., Enama M.E., Berkowitz N., Hu Z., Hendel C.S., Sitar S., Plummer S., Mulangu S., Bailer R.T., Koup R.A., Mascola J.R., Nabel G.J., Sullivan N.J., Graham B.S., Ledgerwood J.E. VRC 206 Study Team. Safety and immunogenicity of DNA vaccines encoding Ebolavirus and Marburgvirus wild-type glycoproteins in a phase I clinical trial. *J. Infect. Dis.* 2015; 211(4):549–57. DOI: 10.1093/infdis/jiu511.
- Kibuuka H., Berkowitz N.M., Millard M., Enama M.E., Tindikahwa A., Sekiziyivu A.B., Costner P., Sitar S., Glover D., Hu Z., Joshi G., Stanley D., Kunchai M., Eller L.A., Bailer R.T., Koup R.A., Nabel G.J., Mascola J.R., Sullivan N.J., Graham B.S., Roederer M., Michael N.L., Robb M.L., Ledgerwood J.E. RV 247 Study Team. Safety and immunogenicity of Ebola virus and Marburg virus glycoprotein DNA vaccines assessed separately and concomitantly in healthy Ugandan adults: a phase 1b, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2015; 385(9977):1545–54. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62385-0.
- Milligan I.D., Gibani M.M., Sewell R., Clutterbuck E.A., Campbell D., Pledest E., Nuthall E., Voysey M., Silva-Reyes L., Mc Elrath M.J., DeRosa S.C., Frahm N., Cohen K.W., Shukarev G., Orzabal N., van Duijnhoven W., Truys C., Bachmayer N., Splinter D., Samy N., Pau M.G., Schuitemaker H., Luhn K., Callendret B., Van Hoof J., Douoguih M., Ewer K., Angus B., Pollard A.J., Snape M.D. Safety and immunogenicity of novel adenovirus type 26- and modified vaccinia Ankara-vectored Ebola vaccines: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016; 315(15):1610–23. DOI: 10.1001/jama.2016.4218.
- Dolzhiikova I.V., Tokarskaya E.A., Dzharrullaeva A.S., Tukhvatulina A.I., Shcheblyakov D.V., Voronina O.L., Syromyatnikova S.I., Borisevich S.V., Pantyukhov V.B., Babira V.F., Kolobukhina L.V., Naroditsky B.S., Logunov D.Y., Gintsburg A. L. Virus-vectored Ebola vaccines. *Acta Naturae*. 2017; 9(3):4–12.
- Li J.X., Hou L.H., Meng F.Y., Wu S.P., Hu Y.M., Liang Q., Chu K., Zhang Z., Xu J.J., Tang R., Wang W.J., Liu P., Hu J.L., Luo L., Jiang R., Zhu F.C., Chen W. Immunity duration of a recombinant

adenovirus type-5 vector-based Ebola vaccine and a homologous prime-boost immunisation in healthy adults in China: final report of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *Lancet Glob. Health.* 2017; 5(3):e324–e334. DOI: 10.1016/S2214-109X(16)30367-9.

37. Collier B.G., Blue J., Das R., Dubey S., Finelli L., Gupta S., Helmond F., Grant-Klein R.J., Liu K., Simon J., Troth S., Van Rheenen S., Waterbury J., Wivel A., Wolf J., Heppner D.G., Kemp T., Nichols R., Monath T.P. Clinical development of a recombinant Ebola vaccine in the midst of an unprecedented epidemic. *Vaccine.* 2017; 35(35 Pt A):4465–4469. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.05.097.

38. Geisbert T.W., Geisbert J.B., Leung A., Daddario-Dicaprio K.M., Hensley L.E., Grolla A., Feldmann H. Single-injection vaccine protects nonhuman primates against infection with Marburg virus and three species of Ebola virus. *J. Virol.* 2009; 83(14):7296–304. DOI: 10.1128/JVI.00561-09.

39. Noda T., Sagara H., Suzuki E., Takada A., Kida H., Kawaoka Y. Ebola virus VP40 drives the formation of virus-like filamentous particles along with GP. *J. Virol.* 2002; 76(10):4855–65. PubMed PMID: 11967302.

40. Licata J., Johnson R.F., Han Z., Harty R.N. Contribution of Ebola virus glycoprotein, nucleoprotein, and VP24 to budding of VP40 virus-like particles. *J. Virol.* 2004; 78(14):7344–51. DOI: 10.1128/JVI.78.14.7344-7351.2004.

41. Swenson D.L., Warfield K.L., Larsen T., Alves D.A., Coberley S.S., Bavari S. Monovalent virus-like particle vaccine

protects guinea pigs and nonhuman primates against infection with multiple Marburg viruses. *Expert. Rev. Vaccines.* 2008; 7(4):417–29. DOI: 10.1586/14760584.7.4.417.

42. Dye J.M., Warfield K.L., Wells J.B., Unfer R.C., Shulenin S., Vu H., Nichols D.K., Aman M.J., Bavari S. Virus-Like Particle Vaccination Protects Nonhuman Primates from Lethal Aerosol Exposure with Marburgvirus (VLP Vaccination Protects Macaques against Aerosol Challenges). *Viruses.* 2016; 8(4):94. DOI: 10.3390/v8040094.

Authors:

Volkova N.V., Kazachinskaya E.I., Shcherbakov D.N. State Scientific Centre of Virology and Biotechnology “Vector”. Kol'tsovo, Novosibirsk Region, 630559, Russian Federation. E-mail: vector@vector.nsc.ru.

Об авторах:

Волкова Н.В., Казачинская Е.И., Щербakov Д.Н. Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор». Российская Федерация, 630559, Новосибирская обл., п. Кольцово. E-mail: vector@vector.nsc.ru.

Поступила 05.09.18.

Принята к публ. 13.09.18.