

DOI: 10.21055/0370-1069-2023-1-27-36

УДК 578.831:616.07

Е.И. Кривошеина¹, М.Ю. Карташов¹, Tran Thi Nhai², Е.В. Найденова³**Новые данные о распространении вируса Нипах (*Henipavirus. Paramyxoviridae*) и методах его индикации и идентификации**¹ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», р.п. Кольцово, Российская Федерация;²Российско-Вьетнамский тропический научно-исследовательский и технологический центр, Ханой, Социалистическая Республика Вьетнам; ³ФКУН «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов, Российская Федерация

Вирус Нипах (Nipah virus, NiV) – представитель рода *Henipavirus* семейства *Paramyxoviridae*, является возбудителем опасной инфекционной болезни с широким спектром клинических проявлений: от бессимптомной (субклинической) формы до тяжелого энцефалита со смертельным исходом. Несмотря на регистрацию заболевания, вызванного данным вирусом, только в странах Юго-Восточной Азии, не исключена возможность завоза возбудителя на неэндемичные территории. Также данный патоген способен инфицировать не только большое количество людей, но и животных, являясь причиной тяжелых заболеваний и нанося значительный экономический ущерб, поэтому представляет собой как медицинскую, так и ветеринарную проблему. В настоящем обзоре приведены имеющиеся в современной печати данные о строении и классификации вируса Нипах, возможных циклах его передачи, распространении, методах индикации и идентификации возбудителя в клиническом и биологическом материале, а также эффективности их применения в зависимости от сроков начала заболевания и об имеющихся коммерческих диагностических и профилактических препаратах.

Ключевые слова: вирус Нипах, методы индикации и идентификации, иммуноферментный анализ (ИФА), полимеразная цепная реакция (ПЦР).

Корреспондирующий автор: Кривошеина Екатерина Ильинична, e-mail: vector@vector.nsc.ru.

Для цитирования: Кривошеина Е.И., Карташов М.Ю., Tran Thi Nhai, Найденова Е.В. Новые данные о распространении вируса Нипах (*Henipavirus. Paramyxoviridae*) и методах его индикации и идентификации. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023; 1:27–36. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-1-27-36
Поступила 10.01.2023. Принята к публ. 17.02.2023.

E.I. Krivosheina¹, M.Yu. Kartashov¹, Tran Thi Nhai², E.V. Naidenova³**New Data on the Dissemination of the Nipah Virus (*Henipavirus. Paramyxoviridae*) and Methods of its Indication and Identification**¹State Scientific Center of Virology and Biotechnology “Vector”, Kol’sovo, Russian Federation;²Russian-Vietnamese Tropical Research and Technology Center, Hanoi, Socialist Republic of Vietnam;³Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe”, Saratov, Russian Federation

Abstract. Nipah virus (Nipah virus, NiV) is a representative of the genus *Henipavirus* of the *Paramyxoviridae* family, the causative agent of a dangerous infectious disease with a wide range of clinical manifestations – from an asymptomatic (subclinical) form to severe encephalitis with fatal outcome. Despite the fact that the disease caused by this virus is registered only in the countries of Southeast Asia, the possibility of importing the pathogen to non-endemic territories is not excluded. Also, this pathogen is able to infect not only a large number of people, but also animals, causing serious diseases and significant economic damage, posing both, a medical and veterinary problem. This review presents the data available in the modern press on the structure and classification of the Nipah virus, possible cycles of its transmission, spread, methods of indication and identification in clinical and biological material, as well as the effectiveness of their use depending on the timing of the onset of the disease and available commercial diagnostic and preventive drugs.

Key words: Nipah virus, methods of indication and identification, enzyme immunoassay (ELISA), polymerase chain reaction (PCR).

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

Funding: The work was carried out as part of the implementation of the Federal project “Sanitary shield – safety for health” in terms of maintaining the functioning of the extraterritorial center for monitoring of infectious diseases in the Socialist Republic of Vietnam.

Corresponding author: Ekaterina I. Krivosheina, e-mail: vector@vector.nsc.ru.

Citation: Krivosheina E.I., Kartashov M.Yu., Tran Thi Nhai, Naidenova E.V. New Data on the Dissemination of the Nipah Virus (*Henipavirus. Paramyxoviridae*) and Methods of its Indication and Identification. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2023; 1:27–36. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2023-1-27-36

Received 10.01.2023. Accepted 17.02.2023.

Krivosheina E.I., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5181-0415>
Kartashov M.Yu., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7857-6822>

Naidenova E.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6474-3696>

В ноябре 2022 г. на совещании, координируемом Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), инициирован процесс обновления приоритетного

списка патогенов – потенциальных возбудителей вспышек и пандемий [1]. Впервые данный перечень был опубликован в 2017 г. и в последний раз обнов-

лялся в 2018 г. Во вновь сформированный список, наряду с вирусами Эбола, Марбург, Ласса, Зика, Рифт-Валли, Крымской-Конго геморрагической лихорадки, SARS-CoV-2, включили и представителей хенипавирусов – Нипах и Хендра [2].

Несмотря на то, что вирусы Нипах и Хендра вызывают небольшое количество вспышек, которые отмечены только в странах Азии, они способны являться причиной тяжелых заболеваний людей со смертельным исходом, а также инфицировать большое количество домашних и диких животных, в результате чего представляют собой как медицинскую, так и ветеринарную проблему.

Цель обзора – систематизация имеющихся сведений о циркуляции вируса Нипах, методах его индикации и идентификации, а также эффективности их использования в зависимости от сроков начала заболевания.

Впервые вспышка заболевания людей, вызванного новым, ранее неизвестным вирусом Нипах, зарегистрирована в сентябре 1998 г. в Малайзии, где подтверждено 265 случаев, 105 из которых закончились смертельным исходом (летальность составила 38,5 %) [3]. В настоящее время, по данным ВОЗ, случаи инфицирования людей и животных зафиксированы в пяти азиатских странах: Малайзии, Республике Сингапур, Народной Республике Бангладеш, Республике Индия и Республике Филиппины (рис. 1, табл. 1). Наибольшее количество случаев заболеваний, вызванных данным патогеном, произошло с 2011 по 2015 год в Бангладеш – 17 вспышек с общим количеством лабораторно подтвержденных случаев – 261, из них с летальным исходом – 191 (75,9 %) [4, 5].

За последние пять лет случаи заболевания, вызванные вирусом Нипах, регистрировались только на территории Индии [6].

Патоген. Вирус Нипах (Nipah henipavirus, NiV) является представителем рода *Henipavirus* (сем. *Paramyxoviridae*), в который на сегодняшний момент входят еще четыре вида: близкородственный вирус Хендра (Hendra henipavirus, HeV) (AF017149), Cedar henipavirus (CedPV) (JQ001776), Ghanaian bat henipavirus (GhV) (HQ660129) и Mojiang henipavirus (MojV) (KF278639) [8]. Вирусы Хендра и Нипах, давшие название роду, отнесены ко II группе патогенности в соответствии с СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» и к четвертому уровню биобезопасности (BSL-4) в рамках международной классификации. Вирусному энцефалиту, вызываемому вирусом Нипах, согласно Международному классификатору болезней одиннадцатого пересмотра (МКБ-11) присвоен код 1D63.

Геном вируса Нипах представлен одноцепочечной РНК отрицательной полярности размером порядка 18,2 тыс. нуклеотидов, которая кодирует шесть основных вирусных белков: нуклеокапсид (N), фосфопротеин (P), матриксный (M) и белок слияния (F), гликопротеин (G) и РНК-зависимую РНК-полимеразу (L) [9]. Также геном имеет протяженные нетранслируемые области (НТО) на 3'- и 5'-концах. Несмотря на одинаковую длину 3'-концов как у вируса Хендра, так и Нипах, гомология последовательности составляет всего 40–45 % [10]. Схематическое строение вирусной частицы и генома представлено на рис. 2.

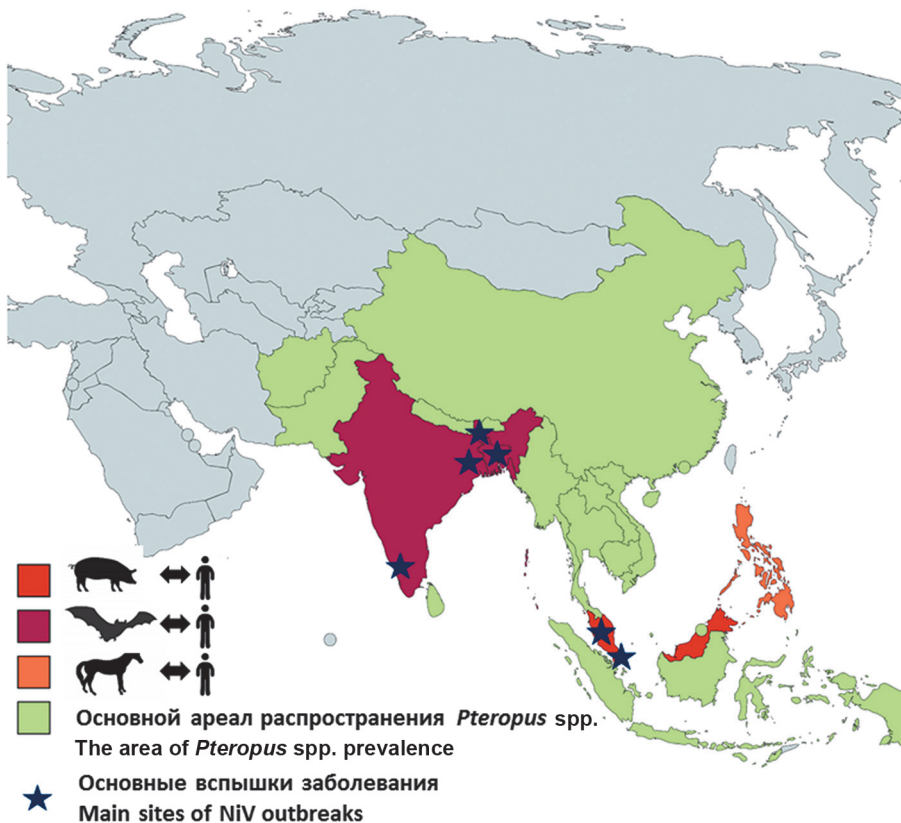


Рис. 1. Распространение вируса Нипах [7, с изменениями]

Fig. 1. Dissemination of the Nipah virus [7, with amendments]

Таблица 1 / Table 1

Характеристика вспышек заболевания, вызываемого вирусом Нипах
Characterization of outbreaks of the disease caused by the Nipah virus

Страна Country	Год Year	Механизм передачи вируса Primary route of transmission	Количество случаев Cases	Количество летальных случаев Lethal outcomes	Уровень летальности, % Fatality rate, %
Малайзия Malaysia	1998–1999	Контакт со свиньями Contact with pigs	265	105	39,6
Республика Сингапур Singapore	1999	Контакт со свиньями Contact with pigs	11	1	9
Республика Индия India	2001	Прямая передача от человека человеку. Контакт с летучими мышами рода <i>Pteropus</i> spp. Direct human-to-human transmission. Contact with bats of the <i>Pteropus</i> spp.	66	45	68,2
	2007		5	5	100
	2018		18	17	94,4
	2021		1	1	100
Народная Республика Бангладеш Bangladesh	2001	Употребление зараженных фруктов и пальмового сока. Прямая передача от человека человеку Consumption of contaminated fruits and palm sap. Direct person-to-person transmission	13	9	69,2
	2003–2007		99	78	78,8
	2008–2015		139	106	76,3
Республика Филиппины Philippines	2014	Контакт с лошадьми Contact with horses	17	9	52,3
Всего за время наблюдений Total number of cases over the whole period of observation			634	376	59,3 (средний уровень) 59,3 (mean value)

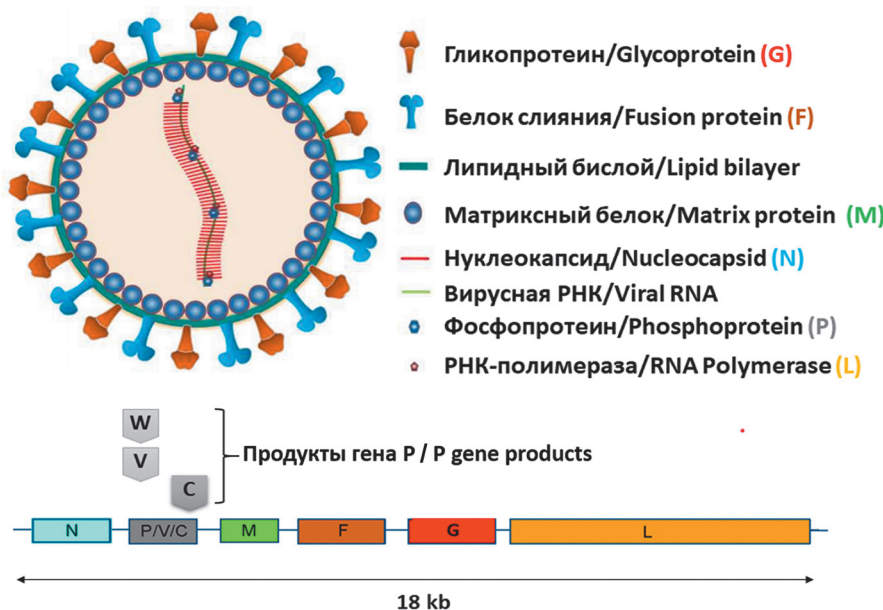


Рис. 2. Строение вирусной частицы вируса Нипах

Fig. 2. The structure of the viral particle of the Nipah virus

Белки N, P и L присоединены к вирусной РНК и образуют вирусный рибонуклеопротеин [11], F и G опосредуют прикрепление и последующее проникновение вируса в клетку [12]. Антитела к белку G способны нейтрализовать вирус и препятствовать его попаданию в клетку [13]. Ген белка P может давать несколько белковых продуктов за счет внутренних сайтов инициации трансляции, перекрывающихся рамок считывания и необычного процесса транскрипции, при котором встраиваются один или несколько нематричных нуклеотидов, что приводит к смещению рамки считывания во время трансляции [14]. Таким

образом, из гена белка P может транскрибироваться не только непосредственно сам фосфопротеин, но и еще три так называемых вспомогательных белка – V, W и C [15], которые препятствуют естественному иммунному ответу организма на вирус. Так, например, белок V способен подавлять выработку интерферона в организме заболевшего, что осложняет процесс выздоровления пациента [16].

Цикл передачи вируса Нипах. Естественными хозяевами вируса Нипах являются плоядянные летучие мыши семейства *Pteropodidae*, в частности виды, принадлежащие роду *Pteropus* [17]. Передача вируса

Нипах происходит в основном в местах, где человек, свиньи и летучие мыши находятся в непосредственной близости [18]. Так, обычно при разведении свиной люди выращивают фруктовые деревья на ферме и вокруг нее для создания тени. Летучие мыши рода *Pteropus*, зараженные вирусом Нипах, контаминируют плоды, которые потом падают с деревьев, где служат пищей для свиней [19]. У инфицированных свиней признаки заболевания могут не появляться, но у некоторых из них развиваются острое лихорадочное состояние, затрудненное дыхание и неврологические симптомы, такие как дрожь, подергивание и мышечные спазмы [20]. При этом симптоматика лихорадки, вызванной вирусом Нипах, не отличается значительным образом от других респираторных и неврологических болезней свиней. Животные представляют опасность во время инкубационного периода, который длится от 4 до 14 дней. Передача вируса человеку происходит при забое свиней и разделке мяса (рис. 3). Такой способ передачи возбудителя был характерен для вспышек в Малайзии (1998–1999 гг.) и Сингапуре (1999 г.). Также есть

информация о возможном инфицировании данным патогеном от больных коров в 2001 г. в Мехерпуре (Бангладеш) [21].

Для стран, население которых в меньшей степени употребляет в пищу свинину, характерен другой путь передачи вируса. Так, например, 13 вспышек в Бангладеш (2001–2013 гг.) и 2 в Индии (2001 и 2007 гг.) происходили при передаче вируса через сок финиковой пальмы [23], способ сбора которого представляет собой прикрепление резервуара непосредственно к стволу растения и ожидание его наполнения. Во время этого процесса летучие мыши, зараженные вирусом Нипах, могут пить этот сок или испражняться в него, и так как сок после сбора не проходит никакой термической обработки, вероятность передачи вируса человеку очень высока (рис. 3) [24]. От человека к человеку вирус Нипах может передаваться при тесных контактах респираторным путем [25].

Характеристика заболевания. Рецептором для проникновения вируса Нипах в клетки является ephrinB2 и/или ephrinB3, связывающий гликопротеин

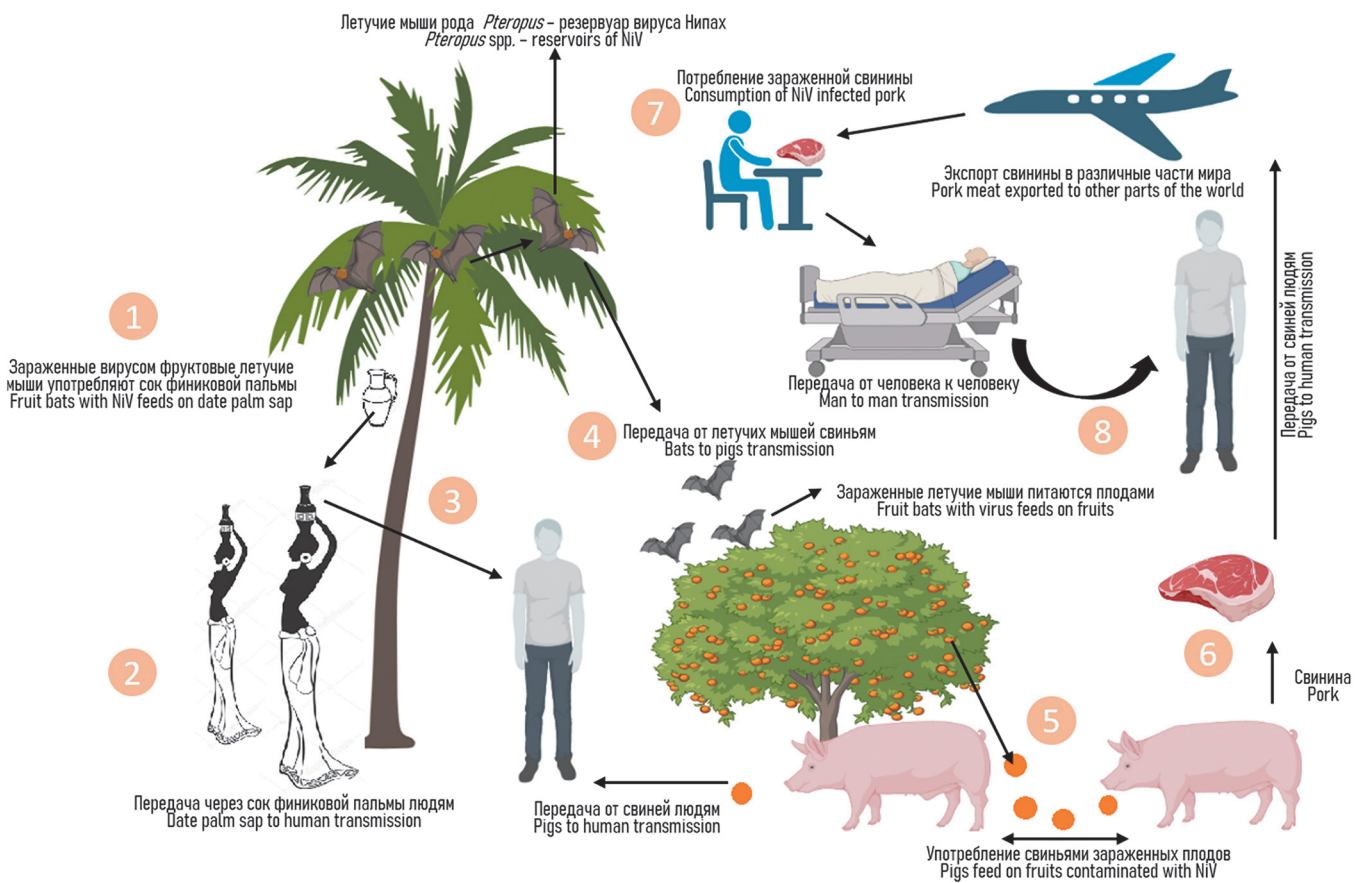


Рис. 3. Цикл передачи вируса Нипах:

1 – фруктовые летучие мыши питаются соком финиковой пальмы; 2 – сбор зараженного сока финиковой пальмы; 3 – передача вируса человеку через сок финиковой пальмы; 4 – зараженные летучие мыши питаются плодами фруктовых деревьев; 5 – употребление в пищу зараженных фруктовых плодов свиньями или другими животными; 6 – экспорт зараженной свинины в разные части мира; 7 – употребление в пищу зараженной вирусом Нипах свинины; 8 – передача вируса Нипах через тесные контакты между людьми. Рисунок адаптирован из [22]

Fig. 3. Nipah virus transmission cycle:

1 – fruit bats feed on date palm juice; 2 – collection of infected date palm juice; 3 – transmission of the virus to humans through date palm juice; 4 – infected bats feed on fruits of fruit trees; 5 – consumption of infected fruits by pigs or other animals; 6 – export of infected pork to different parts of the world; 7 – consumption of pork infected with the Nipah virus; 8 – transmission of the Nipah virus through close contact between people. Figure adapted from [22]

вируса [26]. Заболевание у человека характеризуется инкубационным периодом от 4 до 21 дня. У небольшого количества инфицированных людей болезнь протекает бессимптомно [27]. За инкубационным периодом следуют острая лихорадка, головная боль и миалгия [28]. В течение недели могут развиваться признаки энцефалита, изменение психического статуса, арефлексия, гипотония, эпилептические припадки, паралич зрения и слабость в конечностях. Ухудшение у пациентов с энцефалитом происходит очень быстро и перерастает в кому и последующую смерть в течение нескольких дней. У 20 % выживших наблюдается очаговый неврологический дефицит, который варьирует от усталости до тяжелой клинической депрессии [29]. Описано несколько случаев рецидивирующего или позднего начала энцефалита [30]. Факторы риска и развития тяжелого течения инфекционной болезни включают пожилой возраст, сопутствующие заболевания, тромбоцитопению и повышение уровня аминотрансфераз при поступлении, поражение ствола головного мозга и судороги [7]. Вовлечение органов дыхания может проявляться кашлем, респираторным дистресс-синдромом и атипичной пневмонией [18].

Воздействие вируса на организм хозяина зависит от типа штамма, ответственного за конкретную вспышку инфекции. На сегодняшний день выделяют два основных штамма вируса Нипах: малазийский штамм (NiV-MY) и из Бангладеш (NiV-BD) [31, 32]. Геном NiV-BD на шесть нуклеотидов длиннее, чем малазийский вариант, и составляет 18252 нуклеотидных основания. Различия между штаммами наблюдаются и в эпидемиологических характеристиках инфекции. Более высокий уровень смертности (до 70 %) регистрируется в Индии и Бангладеш, где респираторные проявления наблюдаются у 70 % заболевших, а в Малайзии значительного поражения органов дыхания у пациентов не наблюдалось и летальность составляет в среднем 40 % [33].

Препараты для лечения и профилактики.

В настоящее время специализированных препаратов для лечения инфекции, вызванной вирусом Нипах, не разработано. Для устранения тяжелых респираторных и неврологических последствий рекомендуется интенсивная симптоматическая терапия [34]. Имеются данные об использовании при лечении инфекции рибавирина, цефтриаксона и ацикловира, но они достоверно не влияли на уровень смертности [35–37]. Такие препараты, как фавипиравир и ремдесивир, показали активность против генипавирусов в условиях *in vitro* и на модели сирийского хомяка [38, 39]. При изучении эффективности использования аналога цитидина и его производного – балапиравира доказана активность как против вируса Нипах, так и Хендра, однако исследования возможности применения данного препарата при лечении гепатита С и лихорадки денге продемонстрировали выраженные токсические эффекты [40]. Также в ряде экспериментов показано, что растворимый эф-

рин В2, функциональный рецептор гликопротеина G вируса Нипах, ингибирует слияние вирусов *in vitro* [41].

На конец 2022 г. известно о разработке 9 вакцин, 8 из которых – векторные. В качестве векторов указана возможность использования аденовируса (вакцина ChAdOx1), вируса везикулярного стоматита (rVSV-ΔG-NIVB/F-GFP, rVSV-ΔG-NIVB/G-GFP и комбинированная вакцина rVSV-EBOV-GP-NiV-G), вируса бешенства (rRABV/NIV(NIPARAB) [46], вируса кори (rMV-NiV-G), бычьего герпесвируса (BoHV-4-A-CMV-NiV-GΔTK и BoHV-4-A-CMV-NiV-FΔT). Также в Австралии для вакцинопрофилактики лошадей с 4-месячного возраста применяется ветеринарная субъединичная вакцина HeV-sG (Equivac®HeV, Zoetis Australia Pty Ltd.), которая, как показали исследования, способствует выработке антител как к вирусу Хендра, так и к вирусу Нипах [42].

Одним из приоритетных направлений, которое требует проведения большого количества научных исследований, является создание современных препаратов для выявления маркеров вируса Нипах и антител к нему. Своевременное обнаружение возбудителя в клиническом и биологическом материале от людей и животных позволит не допустить широкого распространения этого опасного патогена на неэндемичные территории, поэтому вопросы, связанные с разработкой эффективных и доступных тестов для диагностики инфекции, вызываемой данным представителем хенипавирусов, являются актуальными.

Методы индикации и идентификации вируса.

Диагностировать инфекционную болезнь, вызванную вирусом Нипах, как и большинство вирусных инфекций, на основании клинических признаков достаточно проблематично, так как заболевание не имеет специфичных характерных симптомов, кроме того, латентная его форма может проявиться спустя месяцы и годы после первичного заражения [22]. Индикацию и идентификацию вируса Нипах в клиническом и биологическом материале, а также выявление специфических антител к нему проводят с использованием вирусологических, иммуносерологических и молекулярно-генетических методов.

Образцы материала, не исключающие наличие вируса Нипах, должны быть собраны с соблюдением правил биологической безопасности и транспортированы с соблюдением условий «холодовой цепи».

Доказано, что вирус может сохранять свою активность до 18 ч в моче фруктоядных летучих мышей, до 3 суток – в некоторых фруктовых соках или плодах манго и не менее 7 дней – в соке финиковой пальмы, хранящемся при температуре выше 22 °С. Вирус относительно стабилен в окружающей среде и сохраняет жизнеспособность при температуре 70 °С в течение 1 ч (снижается только его концентрация) и может быть полностью инактивирован в течение 15 минут при нагревании до температуры 100 °С [43].

Изоляция вируса. Выделить вирус возможно из мокроты, мазков из зева, мочи, спинномозговой жидкости и других образцов тканей и органов больных людей и животных [44]. Работы по изоляции вируса могут проводиться в лабораториях, имеющих разрешение на работу с вирусами I–II групп патогенности или уровня биологической безопасности BSL-4 [45].

В ряде экспериментов показано, что вирус хорошо размножается на некоторых культурах клеток: Vero (фибробласты почек обезьян) [46], VHK21 [47] и HeLa (клетки раковой опухоли шейки матки) [48].

Цитопатические эффекты могут наблюдаться начиная с 3-го дня. Клетки образуют цитоплазматические мостики, а затем в монослое образуются точечные отверстия по мере того, как синцитии поднимаются с поверхности [49]. Синцитии вируса Нипах более крупные, чем у вируса Хендра, и различия в распределении ядер могут быть использованы для их дифференциации [46].

В качестве биологических моделей используют хорьков (*Mustela furo*) [50], золотистых сирийских хомяков (*Mesocricetus auratus*) [51], африканских зеленых макак (*Chlorocebus sabaeus*) и других нечеловекообразных обезьян, свиней [52] и лабораторных мышей (например, линии Balb/c и C57BL/6) [53, 54].

Наличие вируса в культурах клеток и органах лабораторных животных возможно идентифицировать при помощи электронной микроскопии, иммуноферментного (ИФА) и иммунофлуоресцентного анализа для выявления антигенов и полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР).

Выявление РНК вируса с использованием молекулярно-генетических методов. Для выявления РНК вируса Нипах в мазке из зева, моче, спинномозговой жидкости и фрагментах тканей больных людей и животных чаще всего используют ОТ-ПЦР на ранних (до 5–7-го дня) стадиях развития болезни.

В литературе имеется информация о разработанных диагностических препаратах, включая классическую ПЦР с учетом результатов методом электрофореза в агарозном геле [3], ОТ-ПЦР с детекцией в режиме реального времени [55], с использованием интеркалирующих красителей (например, SYBR Green I) [46, 56], гнездовую (nested) [64–66] и количественную (qПЦР) [57]. Также имеются данные о разработанных мультикомплексных тестах, которые способны выявлять РНК как вируса Нипах, так и близкородственного вируса Хендра [58–60].

Основными генетическими мишенями для детекции вируса Нипах являются гены, кодирующие нуклеокапсидный белок (N) [3, 46, 55, 56], РНК-полимеразу (L) [57, 59] и фосфопротеин (P) [57]. Чаще всего используют комбинацию олигонуклеотидных праймеров и зондов, которые соответствуют генам N и P [57–60].

В настоящее время диагностические наборы для выявления РНК вируса Нипах производят 10 коммерческих компаний (табл. 2). Девять препаратов

основаны на ОТ-ПЦР с детекцией в режиме реального времени с использованием TaqMan-зондов. По данным разработчиков, чувствительность этих тестов варьирует от 102 до 104 копий вируса в 1 мл образца.

Рядом исследователей для быстрого обнаружения вируса Нипах разработан и апробирован метод петлевой изотермической амплификации с обратной транскрипцией (RT-LAMP), нацеленный на ген нуклеокапсидного белка (N). Показано, что чувствительность RT-LAMP была в 10 раз выше, чем при обычной ОТ-ПЦР. Тесты на специфичность доказывали отсутствие перекрестных реакций с геномом нуклеокапсидного белка вирусов Хендра, болезни Ньюкасла, японского энцефалита и вируса гриппа типа А. Анализ с использованием данного метода занимает 45 минут и не требует никакой сложной приборной базы. Анализ клинических образцов показал, что метод обладает достаточной стабильностью и позволяет выявлять все известные штаммы вируса Нипах [64].

Компанией Molbio Diagnostics Private Limited (Индия) заявлено о разработке чипов, представляющих собой пластину с лунками, на которые сорбированы сублимированные реагенты. Набор работает по принципу ОТ-ПЦР в реальном времени на основе зондов TaqMan. Перед анализом необходимо выделить РНК вируса с помощью автоматического прибора, реализуемого этой же компанией. После этого полученную РНК переносят в лунку на чипе, где и происходит реакция. Достоинством данного метода является быстрота выполнения исследования (порядка 1 часа) и возможность использования в полевых условиях, так как все реактивы высушены и приборы, поставляемые с чипами, работают от аккумуляторов. Недостатком является то, что выделение РНК и учет результатов ПЦР возможно произвести только при помощи автоматических приборов, предоставляемых этой же компанией [65].

Иммуносерологические методы. Серологическая диагностика основана на выявлении антигенов вируса и специфических антител к нему (IgM/IgG). Обнаружение антигенов вируса Нипах и антител класса IgM является ранним маркером активной инфекции в организме пациента. Концентрация специфических антител класса IgM в сыворотках крови больных людей достигает максимума на 9-е сутки после начала заболевания и может сохраняться до 3 месяцев [66]. Обнаружение иммуноглобулинов класса IgG к вирусу Нипах в сыворотках крови людей и животных используют для ретроспективных эпидемиологических исследований. Показано, что концентрация специфических антител класса IgG к вирусу Нипах достигает своего максимума к 17-му дню после начала заболевания и сохраняется в организме переболевших в течение 8 месяцев [67].

Так называемым «золотым стандартом» при выявлении антител к вирусу Нипах считается реакция нейтрализации (NT – neutralization test). Суть теста

Таблица 2 / Table 2

Наборы реагентов, предназначенных для выявления РНК вируса Нипах
Reagent kits for the detection of Nipah virus RNA

Название набора реагентов, производитель The reagent kit, manufacturer	Тип ПЦР-анализа Type of PCR assay	Уровень внедрения в диагностику Level of introduction into the diagnostics
HumPCR TM Nipah virus Detection Kit (Bioingentech Ltd., Chile)	ОТ-ПЦР с детекцией в агарозном геле RT-PCR with agarose gel detection	Сертифицирован за рубежом, не зарегистрирован на территории РФ Certified abroad, not registered in the Russian Federation
OneHumqPCR-realtimeTM Nipah virus RNA Real Time PCR Kit (Bioingentech Ltd., Chile)	ОТ-ПЦР с детекцией в режиме реального времени RT-PCR with real-time detection	Сертифицирован за рубежом, не зарегистрирован на территории РФ Certified abroad, not registered in the Russian Federation
Nipah Virus (NiV) Real Time RT-PCR Kit (Life Technologies) Для диагностики <i>in vitro</i> For <i>in vitro</i> diagnostics	ОТ-ПЦР с детекцией в режиме реального времени RT-PCR with real-time detection	Сертифицирован за рубежом, не зарегистрирован на территории РФ Certified abroad, not registered in the Russian Federation
Nipah Virus (NiV) Real Time RT-PCR Kit (Creative Biogene, USA)	ОТ-ПЦР с детекцией в режиме реального времени RT-PCR with real-time detection	Не зарегистрирован, применяется только в исследовательских целях Not registered, used for research purposes only
Nipah Virus (NiV) Real Time RT-PCR Kit (MyBioSource, USA)	ОТ-ПЦР с детекцией в режиме реального времени RT-PCR with real-time detection	Сертифицирован за рубежом, не зарегистрирован на территории РФ Certified abroad, not registered in the Russian Federation
Nipah henipavirus 150 tests genesis Standard Kit (Genesig, UK)	ОТ-ПЦР с детекцией в режиме реального времени RT-PCR with real-time detection	Не зарегистрирован, применяется только в исследовательских целях Not registered, used for research purposes only
Truenat Chip-based Real Time PCR test for Nipah Virus (Molbio Diagnostics Private Limited (India)	ОТ-ПЦР с детекцией в режиме реального времени RT-PCR with real-time detection	Не зарегистрирован, применяется только в исследовательских целях Not registered, used for research purposes only
Nipah Virus (NiV) RT-PCR (Liferiver, China)	ОТ-ПЦР с детекцией в режиме реального времени RT-PCR with real-time detection	Не зарегистрирован, применяется только в исследовательских целях Not registered, used for research purposes only
NiV dtec-RT-qPCR (Genetic PCR solutions, Spain)	ОТ-ПЦР с детекцией в режиме реального времени RT-PCR with real-time detection	Не зарегистрирован, применяется только в исследовательских целях Not registered, used for research purposes only
DiAGSure Nipah virus Detection Kit (GCC Biotech, India)	ОТ-ПЦР с детекцией в режиме реального времени RT-PCR with real-time detection	Не зарегистрирован, применяется только в исследовательских целях Not registered, used for research purposes only
Nipah Virus RT-PCR kit (Genekam Biotechnology AG, Germany)	ОТ-ПЦР с детекцией в режиме реального времени RT-PCR with real-time detection	Не зарегистрирован, применяется только в исследовательских целях Not registered, used for research purposes only

заключается в инкубировании исследуемых сывороток с вирусом и последующем заражении культуры клеток Vero. Сыворотки, содержащие нейтрализующие антитела к вирусу Нипах, блокируют развитие цитопатического эффекта. Данный метод индикации нейтрализующих антител имеет ряд недостатков. Во-первых, для исследования проб лаборатория, где проводят анализ, должна иметь уровень биобезопасности BSL-4, во-вторых, продолжительность теста составляет от 24 часов до 3 суток, что замедляет постановку диагноза и начало лечения пациента [68].

В литературе имеются данные о разработке псевдовиральных частиц для проведения реакции нейтрализации, представляющих собой оболочечные вирусы, в которых имеются один или несколько чужеродных белков. Вирус Нипах имеет два мембранных гликопротеина, участвующих в прикреплении вириона к клетке и последующем проникновении в клетку-хозяина, белок прикреплению (G) и белок слияния (F), являющиеся идеальными мишенями для нейтрализующих антител. Получение псевдовиральных частиц на основе вируса везикулярного сто-

матита или лентивируса, в оболочке которых имеются поверхностные белки вируса Нипах, позволит проводить реакцию нейтрализации в лаборатории уровня BSL-2 [69].

В настоящее время наиболее распространенным методом обнаружения специфических антител классов IgM и IgG к вирусу Нипах является иммуноферментный анализ (ИФА), основанный на выявлении специфического взаимодействия «антиген – антитело». В качестве антигенов в таких тестах обычно используют рекомбинантные белки или нативные инактивированные вирусы, содержащие вирусные эпитопы [70].

Имеются данные о тестах, основанных на использовании метода ИФА, разработанных научными организациями из Бангладеш (ICDDRБ и IEDCR), Малайзии (University Putra, Monash University и др.), Канады (Canadian Science Centre for Human and Animal Health), Китая (China Epidemiology Center и Chinese National Diagnostic Centre for Animal Diseases), Японии (Institute of Tropical Medicine), США (CDC), Индии (National Institute of High Security Animal

Diseases) и Австралии (CSIRO) [3]. Основными мишенями для выявления нейтрализующих антител являются рекомбинантные или нативные белки вируса: нуклеокапсидный белок (N), матриксный белок (M) и белок прикрепления (G).

Производством диагностических наборов, позволяющих выявлять как вирусный антиген, так и иммуноглобулины классов IgM или IgG к вирусу Нипах, официально занимаются компании Abbexa (Великобритания) и Alpha Diagnostic (США), которая помимо возможности исследовать сыворотки крови человека предоставляет наборы для обнаружения специфических антител в сыворотках крови кроликов, крыс, мышей и обезьян (табл. 3). Такое разнообразие тестов необходимо для изучения эффективности разрабатываемых вакцин при испытании их на различных животных моделях. К сожалению, все

описанные коммерческие тесты применяются только в исследовательских целях согласно прилагаемым инструкциям.

Таким образом, проблема распространения вируса Нипах и регистрация вызванных им заболеваний продолжает оставаться актуальной как для стран Азии, включая Социалистическую Республику Вьетнам, так и для медицинских организаций всего мира в связи с приобретающим популярность «экстремальным» туризмом, когда приезжие стараются максимально погрузиться в быт и условия жизни населения, что повышает вероятность контакта с возбудителями опасных инфекционных болезней. В этих условиях специфическая индикация и идентификация вируса Нипах и антител к нему играет ведущую роль в распознавании заболевания и контроле вспышек. Раннее обнаружение вируса Нипах у животных

Таблица 3 / Table 3

Диагностические препараты для выявления антигенов вируса Нипах и антител к нему с использованием иммуносерологических методов
Diagnostic preparations for the detection of Nipah virus antigens and antibodies to it using immunoserological methods

Название набора реагентов, производитель The reagent kit, manufacturer	Тип серологического анализа и на чем основан Type of immunoserological analysis and its basis	Уровень внедрения в диагностику вируса Нипах Level of introduction into the diagnostics of Nipah virus
Выявление антигена вируса Нипах методом ИФА Detection of the Nipah virus antigen using ELISA		
Pig Nipah Virus ELISA Kit is an ELISA kit against Nipah Virus (Abbexa, UK)	Твердофазный ИФА. На полистироловый планшет сорбированы моноклональные IgM к вирусу Нипах ELISA. Monoclonal IgM to the Nipah virus adsorbed onto a polystyrene plate	Не зарегистрирован, применяется только в исследовательских целях Not registered, used for research purposes only
Выявление антител к вирусу Нипах Detection of antibodies to the Nipah virus		
Human anti-Nipah Virus Glycoprotein IgM (or IgG) ELISA Kit (Alpha Diagnostic, USA)	Твердофазный ИФА. Сорбирован гликопротеин (G) вируса Нипах, полученный из культуры клеток НЕК293. Конъюгат к IgM (или IgG) человека ELISA. Adsorbed Nipah virus glycoprotein (G) obtained from HEK293 cell culture. Conjugate to human IgM (or IgG)	Не зарегистрирован, применяется только в исследовательских целях Not registered, used for research purposes only
Rabbit anti-Nipah Virus Glycoprotein IgM (or IgG) ELISA Kit (Alpha Diagnostic, USA)	Твердофазный ИФА. Сорбирован гликопротеин (G) вируса Нипах, полученный из культуры клеток НЕК293. Конъюгат к IgM (или IgG) кролика ELISA. Adsorbed Nipah virus glycoprotein (G) obtained from HEK293 cell culture. Conjugate to rabbit IgM (or IgG)	Не зарегистрирован, применяется только в исследовательских целях Not registered, used for research purposes only
Rat anti-Nipah Virus Glycoprotein IgM (or IgG) ELISA Kit (Alpha Diagnostic, USA)	Твердофазный ИФА. Сорбирован гликопротеин (G) вируса Нипах, полученный из культуры клеток НЕК293. Конъюгат к IgM (или IgG) крыс ELISA. Adsorbed Nipah virus glycoprotein (G) obtained from HEK293 cell culture. Rat IgM (or IgG) conjugate	Не зарегистрирован, применяется только в исследовательских целях Not registered, used for research purposes only
Mouse anti-Nipah Virus Glycoprotein IgM (or IgG) ELISA Kit (Alpha Diagnostic, USA)	Твердофазный ИФА. Сорбирован гликопротеин (G) вируса Нипах, полученный из культуры клеток НЕК293. Конъюгат к IgM (или IgG) мышей ELISA. Adsorbed Nipah virus glycoprotein (G) obtained from HEK293 cell culture. Mice IgM (or IgG) conjugate	Не зарегистрирован, применяется только в исследовательских целях Not registered, used for research purposes only
Monkey anti-Nipah Virus Glycoprotein IgM (or IgG) ELISA Kit (Alpha Diagnostic, USA)	Твердофазный ИФА. Сорбирован гликопротеин (G) вируса Нипах, полученный из культуры клеток НЕК293. Конъюгат к IgM (или IgG) обезьян ELISA Adsorbed Nipah virus glycoprotein (G) obtained from HEK293 cell culture. Monkey IgM (or IgG) conjugate	Не зарегистрирован, применяется только в исследовательских целях Not registered, used for research purposes only

(например, свиней) имеет решающее значение при сдерживании процесса распространения вируса. Помимо этого, разработка современных, быстрых, высокоспецифичных и экономически доступных диагностических препаратов позволит улучшить понимание протекания инфекционного процесса и оказать помощь при разработке средств лечения и профилактики инфекционной болезни, вызванной вирусом Нипах.

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

Работа выполнена в рамках реализации Федерального проекта «Санитарный щит – безопасность для здоровья» в части поддержания функционирования экстерриториального центра мониторинга за инфекционными болезнями в Социалистической Республике Вьетнам.

References / Список литературы

1. WHO. [Cited 27 Dec 2022]. [Internet]. Available from: <https://www.who.int/ru/news/item/21-11-2022-who-to-identify-pathogens-that-could-cause-future-outbreaks-and-pandemics>.
2. WHO: Prioritizing diseases for research and development in emergency contexts [Cited 27 Dec 2022]. [Internet]. Available from: <https://www.who.int/activities/prioritizing-diseases-for-research-and-development-in-emergency-contexts>.
3. Chua K.B., Bellini W.J., Rota P.A., Harcourt B.H., Tamin A., Lam S.K., Ksiazek T.G., Rollin P.E., Zaki S.R., Shieh W., Goldsmith C.S., Gubler D.J., Roehrig J.T., Eaton B., Gould A.R., Olson J., Field H., Daniels P., Ling A.E., Peters C.J., Anderson L.J., Mahy B.W. Nipah virus: a recently emergent deadly paramyxovirus. *Science*. 2000; 288(5470):1432–5. DOI: 10.1126/science.288.5470.1432.
4. Montgomery J.M., Hossain M.J., Gurley E., Carroll D.S., Croisier A., Bertherat E., Asgari N., Formenty P., Keeler N., Comer J., Bell R.M., Akram K., Molla A.R., Zaman K., Islam M.R., Wagoner K., Mills J.N., Rollin P.E., Ksiazek T.G., Breiman R.F. Risk factors for Nipah virus encephalitis in Bangladesh. *Emerg. Infect. Dis.* 2008; 14(10):1526–32. DOI: 10.3201/eid1410.060507.
5. Sazzad H.M.S., Hossain M.J., Gurley E.S., Ameen K.M.H., Parveen S., Islam M.S., Faruque L.I., Podder G., Banu S.S., Lo M.K., Rollin P.E., Rota P.E., Daszak P., Rahman M., Luby S.P. Nipah virus infection outbreak with nosocomial and corpse-to-human transmission, Bangladesh. *Emerg. Infect. Dis.* 2013; 19(2):210–17. DOI: 10.3201/eid1902.120971.
6. Hauser N., Gushiken A.C., Narayanan S., Kotttilil S., Chua J.V. Evolution of Nipah virus infection: past, present, and future considerations. *Trop. Med. Infect. Dis.* 2021; 6(1):24. DOI: 10.3390/tropicalmed6010024.
7. Ang B.S.P., Lim T.C.C., Wang L. Nipah virus infection. *J. Clin. Microbiol.* 2018; 56(6):e01875-17. DOI: 10.1128/JCM.01875-17.
8. International Committee on Taxonomy of Viruses: ICTV [Cited 27 Dec 2022]. [Internet]. Available from: <https://ictv.global>.
9. Wang L., Harcourt B.H., Yu M., Tamin A., Rota P.A., Bellini W.J., Eaton B.T. Molecular biology of Hendra and Nipah viruses. *Microbes Infect.* 2001; 3(4):279–87. DOI: 10.1016/s1286-4579-(01)01381-8.
10. Gazal S., Sharma N., Gazal S., Tikoo M., Shikha D., Badroo G.A., Rashid M., Lee S.J. Nipah and Hendra viruses: deadly zoonotic paramyxoviruses with the potential to cause the next pandemic. *Pathogens*. 2022; 11(12):1419. DOI: 10.3390/pathogens11121419.
11. Ternhag A., Penttinen P. [Nipah virus – another product from the Asian “virus factory”]. *Lakartidningen*. 2005; 102(14):1046–7. [Article in Swedish].
12. Bossart K.N., McEachern J.A., Hickey A.C., Choudhry V., Dimitrov D.S., Eaton B.T., Wang L.F. Neutralization assays for differential henipavirus serology using Bio-Plex protein array systems. *J. Virol. Methods*. 2007; 142(1-2):29–40. DOI: 10.1016/j.jviromet.2007.01.003.
13. Liu Q., Bradel-Tretheway B., Monreal A.I., Saludes J.P., Lu X., Nicola A.V., Aguilar H.C. Nipah virus attachment glycoprotein stalk C-terminal region links receptor binding to fusion triggering. *J. Virol.* 2015; 89(3):1838–50. DOI: 10.1128/JVI.02277-14.
14. Uchida S., Horie R., Sato H., Kai C., Yoneda M. Possible role of the Nipah virus V protein in the regulation of the interferon beta induction by interacting with UBX domain-containing protein1. *Sci. Rep.* 2018; 8(1):7682. DOI: 10.1038/s41598-018-25815-9.

15. Satterfield B.A., Cross R.W., Fenton K.A., Borisevich V., Agans K.N., Deer D.J., Graber J., Basler C.F., Geisbert T.W., Mire C.E. Nipah virus C and W proteins contribute to respiratory disease in ferrets. *J. Virol.* 2016; 90(14):6326–43. DOI: 10.1128/JVI.00215-16.
16. Patch J.R., Cramer G., Wang L.F., Eaton B.T., Broder C.C. Quantitative analysis of Nipah virus proteins released as virus-like particles reveals central role for the matrix protein. *Virol. J.* 2007; 4:1. DOI: 10.1186/1743-422X-4-1.
17. Halpin K., Young P.L., Field H.E., Mackenzie J.S. Isolation of Hendra virus from pteropid bats: a natural reservoir of Hendra virus. *J. Gen. Virol.* 2000; 81(Pt. 8):1927–32. DOI: 10.1099/0022-1317-81-8-1927.
18. Clayton B.A., Middleton D., Arkinstall R., Frazer L., Wang L.F., Marsh G.A. The nature of exposure drives transmission of Nipah viruses from Malaysia and Bangladesh in ferrets. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2016; 10(6):e0004775. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004775.
19. Yadav P.D., Raut C.G., Shete A.M., Mishra A.C., Townner J.S., Nichol S.T., Mourya D.T. Detection of Nipah virus RNA in fruit bat (*Pteropus giganteus*) from India. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2012; 87(3):576–8. DOI: 10.4269/ajtmh.2012.11-0416.
20. Mond Nor M.N., Gan C.H., Ong B.L. Nipah virus infection of pigs in peninsular Malaysia. *Rev. Sci. Tech.* 2000; 19(1):160–5. DOI: 10.20506/rst.19.1.1202.
21. Chua K.B., Koh C.L., Hooi P.S., Wee K.F., Khong J.H., Chua B.H., Chan Y.P., Lim M.E., Lam S.K. Isolation of Nipah virus from Malaysian Island flying-foxes. *Microbes Infect.* 2002; 4(2):145–51. DOI: 10.1016/S1286-4579(01)01522-2.
22. Singh R.K., Dhama K., Chakraborty S., Tiwari R., Natesan S., Khandia R., Munjal A., Vora K.S., Latheef S.K., Karthik K., Singh Malik Y., Singh R., Chaicumpa W., Mourya D.T. Nipah virus: epidemiology, pathology, immunobiology and advances in diagnosis, vaccine designing and control strategies – a comprehensive review. *Vet. Q.* 2019; 39(1):26–55. DOI: 10.1080/01652176.2019.1580827.
23. Islam M.S., Sazzad H.M., Satter S.M., Sultana S., Hossain M.J., Hasan M., Rahman M., Campbell S., Cannon D.L., Stroher U., Daszak P., Luby S.P., Gurley E.S. Nipah virus transmission from bats to humans associated with drinking traditional liquor made from date palm sap, Bangladesh, 2011–2014. *Emerg. Infect. Dis.* 2016; 22(4):664–70. DOI: 10.3201/eid2204.151747.
24. Fogarty R., Halpin K., Hyatt A.D., Daszak P., Mungall B.A. Henipavirus susceptibility to environmental variables. *Virus Res.* 2008; 132(1-2):140–4. DOI: 10.1016/j.virusres.2007.11.010.
25. Luby S.P., Gurley E.S., Hossain M.J. Transmission of human infection with Nipah virus. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 49(11):1743–8. DOI: 10.1086/647951.
26. Negrete O.A., Levroney E.L., Aguilar H.C., Bertolotti-Ciarlet A., Nazarian R., Tajyar S., Lee B. EphrinB2 is the entry receptor for Nipah virus, an emergent deadly paramyxovirus. *Nature*. 2005; 436(7049):401–5. DOI: 10.1038/nature03838.
27. Parashar U.D., Sunn L.M., Ong F., Mounts A.W., Arif M.T., Ksiazek T.G., Kamaluddin M.A., Mustafa A.N., Kaur H., Ding L.M., Othman G., Radzi H.M., Kitsutani P.T., Stockton P.C., Arokiasamy J., Gary H.E. Jr., Anderson L.J. Case-control study of risk factors for human infection with a new zoonotic paramyxovirus, Nipah virus, during a 1998–1999 outbreak of severe encephalitis in Malaysia. *J. Infect. Dis.* 2000; 181(5):1755–9. DOI: 10.1086/315457.
28. Abdullah S., Tan C.T. Henipavirus encephalitis. *Handb. Clin. Neurol.* 2014; 123:663–70. DOI: 10.1016/B978-0-444-53488-0.00032-8.
29. Siva S.R., Chong H.T., Tan C.T. Ten year clinical and serological outcomes of Nipah virus infection. *Neurology Asia*. 2009; 14:53–8.
30. Sejvar J.J., Hossain J., Saha S.K., Gurley E.S., Banu S., Hamadani J.D., Faiz M.A., Siddiqui F.M., Mohammad Q.D., Mollah A.H., Uddin R., Alam R., Rahman R., Tan C.T., Bellini W., Rota P., Breiman R.F., Luby S.P. Long-term neurological and functional outcome in Nipah virus infection. *Ann. Neurol.* 2007; 62(3):235–42. DOI: 10.1002/ana.21178.
31. Ang B.S.P., Lim T.C.C., Wang L. Nipah virus infection. *J. Clin. Microbiol.* 2018; 56(6):e01875-17. DOI: 10.1128/JCM.01875-17.
32. Devnath P., Masud H.M.A.A. Nipah virus: a potential pandemic agent in the context of the current severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 pandemic. *New Microbes New Infect.* 2021; 41:100873. DOI: 10.1016/j.nmni.2021.100873.
33. Skowron K., Bauza-Kaszewska J., Grudlewska-Buda K., Wiktorczyk-Kapischke N., Zacharski M., Bernaciak Z., Gospodarek-Komkowska E. Nipah virus – another threat from the world of zoonotic viruses. *Front. Microbiol.* 2022; 12:811157. DOI: 10.3389/fmicb.2021.811157.
34. Aljofan M. Hendra and Nipah infection: emerging paramyxoviruses. *Virus Res.* 2013; 177(2):119–26. DOI: 10.1016/j.virusres.2013.08.002.
35. Cheng T.L., Cheng C.M., Chen B.M., Tsao D.A., Chuang K.H., Hsiao S.W., Lin Y.H., Roffler S.R. Monoclonal antibody-based quantitation of poly(ethylene glycol)-derivatized proteins, liposomes, and nanoparticles. *Bioconjug. Chem.* 2005; 16(5):1225–31. DOI: 10.1021/bc050133f.

36. Aljofan M., Porotto M., Moscona A., Mungall B.A. Development and validation of a chemiluminescent immunodetection assay amenable to high throughput screening of antiviral drugs for Nipah and Hendra virus. *J. Virol. Methods*. 2008; 149(1):12–9. DOI: 10.1016/j.jviromet.2008.01.016.
37. Paton N.I., Leo Y.S., Zaki S.R., Auchus A.P., Lee K.E., Ling A.E., Chew S.K., Ang B., Rollin P.E., Umaphathi T., Sng I., Lee C.C., Lim E., Ksiazek T.G. Outbreak of Nipah-virus infection among abattoir workers in Singapore. *Lancet*. 1999; 354(9186):1253–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)04379-2.
38. Dawes B.E., Kalveram B., Ikegami T., Juelich T., Smith J.K., Zhang L., Park A., Lee B., Komeno T., Furuta Y., Freiberg A.N. Favipiravir (T-705) protects against Nipah virus infection in the hamster model. *Sci. Rep.* 2018; 8(1):7604. DOI: 10.1038/s41598-018-25780-3.
39. Lo M.K., Feldmann F., Gary J.M., Jordan R., Bannister R., Cronin J., Patel N.R., Klena J.D., Nichol S.T., Cihlar T., Zaki S.R., Feldmann H., Spiropoulou C.F., de Wit E. Remdesivir (GS-5734) protects African green monkeys from Nipah virus challenge. *Sci. Transl. Med.* 2019; 11(494):eaau9242. DOI: 10.1126/scitranslmed.aau9242.
40. Hotard A.L., He B., Nichol S.T., Spiropoulou C.F., Lo M.K. 4'-Azidocytidine (R1479) inhibits henipaviruses and other paramyxoviruses with high potency. *Antiviral Res.* 2017; 144:147–52. DOI: 10.1016/j.antiviral.2017.06.011.
41. Negrete O.A., Levroney E.L., Aguilar H.C., Bertolotti-Ciarlet A., Nazarian R., Tajjar S., Lee B., EphrinB2 is the entry receptor for Nipah virus, an emergent deadly paramyxovirus. *Nature*. 2005; 436(7049):401–5. DOI: 10.1038/nature03838.
42. Satterfield B.A., Dawes B.E., Milligan G.N. Status of vaccine research and development of vaccines for Nipah virus. *Vaccine*. 2016; 34(26):2971–5. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.12.075.
43. de Wit E., Prescott J., Falzarano D., Bushmaker T., Scott D., Feldmann H., Munster V.J. Foodborne transmission of Nipah virus in Syrian hamsters. *PLoS Pathog.* 2014; 10(3):e1004001. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004001.
44. Hooper P., Zaki S., Daniels P., Middleton D. Comparative pathology of the diseases caused by Hendra and Nipah viruses. *Microbes Infect.* 2001; 3(4):315–22. DOI: 10.1016/s1286-4579(01)01385-5.
45. Tigabu B., Rasmussen L., White E.L., Tower N., Saeed M., Bukreyev A., Rockx B., LeDuc J.W., Noah J.W. A BSL-4 high-throughput screen identifies sulfonamide inhibitors of Nipah virus. *Assay Drug Dev. Technol.* 2014; 12(3):155–61. DOI: 10.1089/adt.2013.567.
46. Chang L.Y., Ali A.R., Hassan S.S., AbuBakar S. Quantitative estimation of Nipah virus replication kinetics *in vitro*. *Virol. J.* 2006; 3:47. DOI: 10.1186/1743-422X-3-47.
47. Schountz T., Campbell C., Wagner K., Rovnak J., Martellaro C., DeBuysscher B.L., Feldmann H., Prescott J. Differential innate immune responses elicited by Nipah virus and Cedar virus correlate with disparate *in vivo* pathogenesis in hamsters. *Viruses*. 2019; 11(3):291. DOI: 10.3390/v11030291.
48. Kaku Y., Park E.S., Noguchi A., Inoue S., Lunt R., Malbas F.F. Jr., Demetria C., Neoh H.M., Jamal R., Morikawa S. Establishment of an immunofluorescence assay to detect IgM antibodies to Nipah virus using HeLa cells expressing recombinant nucleoprotein. *J. Virol. Methods*. 2019; 269:83–7. DOI: 10.1016/j.jviromet.2019.03.009.
49. Smither S.J., Eastaugh L.S., Findlay J.S., O'Brien L.M., Thom R., Lever M.S. Survival and persistence of Nipah virus in blood and tissue culture media. *Emerg. Microbes Infect.* 2019; 8(1):1760–2. DOI: 10.1080/22221751.2019.1698272.
50. Satterfield B.A., Cross R.W., Fenton K.A., Agans K.N., Basler C.F., Geisbert T.W., Mire C.E. The immunomodulating V and W proteins of Nipah virus determine disease course. *Nat. Commun.* 2015; 6:7483. DOI: 10.1038/ncomms8483.
51. Mathieu C., Pohl C., Szeeci J., Trajkovic-Bodenec S., Devergnas S., Raoul H., Cosset F.L., Gerlier D., Wild T.F., Horvat B. Nipah virus uses leukocytes for efficient dissemination within a host. *J. Virol.* 2011; 85(15):7863–71. DOI: 10.1128/JVI.00549-11.
52. AbuBakar S., Chang L.Y., Ali A.R., Sharifah S.H., Yusoff K., Zamrod Z. Isolation and molecular identification of Nipah virus from pigs. *Emerg. Infect. Dis.* 2004; 10(12):2228–30. DOI: 10.3201/eid1012.040452.
53. Stroh E., Fischer K., Schwaiger T., Sauerhering L., Franzke K., Maisner A., Groschup M.H., Blohm U., Diederich S. Henipavirus-like particles induce a CD8 T cell response in C57BL/6 mice. *Vet. Microbiol.* 2019; 237:108405. DOI: 10.1016/j.vetmic.2019.108405.
54. de Wit E., Munster V.J. Animal models of disease shed light on Nipah virus pathogenesis and transmission. *J. Pathol.* 2015; 235(2):196–205. DOI: 10.1002/path.4444.
55. Guillaume V., Lefeuvre A., Faure C., Marianneau P., Buckland R., Lam S.K., Wild T.F., Deubel V. Specific detection of Nipah virus using real-time RT-PCR (TaqMan). *J. Virol. Methods*. 2004; 120(2):229–37. DOI: 10.1016/j.jviromet.2004.05.018.
56. Feldman K.S., Foord A., Heine H.G., Smith I.L., Boyd V., Marsh G.A., Wood J.L., Cunningham A.A., Wang L.F. Design and evaluation of consensus PCR assays for henipaviruses. *J. Virol. Methods*. 2009; 161(1):52–7. DOI: 10.1016/j.jviromet.2009.05.014.
57. Drexler J.F., Corman V.M., Gloza-Rausch F., Seebens A., Annan A., Ipsen A., Kruppa T., Müller M.A., Kalko E.K., Adu-Sarkodie Y., Oppong S., Drosten C. Henipavirus RNA in African bats. *PLoS One*. 2009; 4(7):e6367. DOI: 10.1371/journal.pone.0006367.
58. Tong S., Chern S.W., Li Y., Pallansch M.A., Anderson L.J. Sensitive and broadly reactive reverse transcription-PCR assays to detect novel paramyxoviruses. *J. Clin. Microbiol.* 2008; 46(8):2652–8. DOI: 10.1128/JCM.00192-08.
59. Wacharapluesadee S., Hemachudha T. Duplex nested RT-PCR for detection of Nipah virus RNA from urine specimens of bats. *J. Virol. Methods*. 2007; 141(1):97–101. DOI: 10.1016/j.jviromet.2006.11.023.
60. Feldman K.S., Foord A., Heine H.G., Smith I.L., Boyd V., Marsh G.A., Wood J.L., Cunningham A.A., Wang L.F. Design and evaluation of consensus PCR assays for henipaviruses. *J. Virol. Methods*. 2009; 161(1):52–7. DOI: 10.1016/j.jviromet.2009.05.014.
61. Foord A.J., White J.R., Colling A., Heine H.G. Microsphere suspension array assays for detection and differentiation of Hendra and Nipah viruses. *Biomed. Res. Int.* 2013; 2013:289295. DOI: 10.1155/2013/289295.
62. Liu J., Ochieng C., Wiersma S., Ströher U., Townner J.S., Whitmer S., Nichol S.T., Moore C.C., Kersh G.J., Kato C., Sexton C., Petersen J., Massung R., Hercik C., Crump J.A., Kibiki G., Maro A., Mujaga B., Gratz J., Jacob S.T., Banura P., Scheld W.M., Juma B., Onyango C.O., Montgomery J.M., Houpt E., Fields B. Development of a TaqMan array card for acute-febrile-illness outbreak investigation and surveillance of emerging pathogens, including Ebola virus. *J. Clin. Microbiol.* 2016; 54(1):49–58. DOI: 10.1128/JCM.02257-15.
63. Onyango C.O., Loparev V., Lidechi S., Bhullar V., Schmid D.S., Radford K., Lo M.K., Rota P., Johnson B.W., Munoz J., Onoko M., Burton D., Black C.M., Neatherlin J., Montgomery J.M., Fields B. Evaluation of a TaqMan array card for detection of central nervous system infections. *J. Clin. Microbiol.* 2017; 55(7):2035–44. DOI: 10.1128/JCM.02469-16.
64. Ma L., Chen Z., Guan W., Chen Q., Liu D. Rapid and specific detection of all known Nipah virus strains' sequences with reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification. *Front. Microbiol.* 2019; 10:418. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00418.
65. Chip-based Real Time PCR test for Nipah Virus. [Cited 27 Dec 2022]. [Internet]. Available from: https://www.molbiodiagnosics.com/uploads/product_download/20220411.111556-Truenat-Nipah-packinsert-V-04.pdf.
66. Mazzola L.T., Kelly-Cirino C. Diagnostics for Nipah virus: a zoonotic pathogen endemic to Southeast Asia. *BMJ Glob. Health*. 2019; 4(Suppl. 2):e001118. DOI: 10.1136/bmjgh-2018-001118.
67. Ramasundrum V., Tan C.T., Chua K.B., Chong H.T., Goh K.J., Chew N.K., Tan K.S., Thayaparan T., Kunjapan S.R., Petharunam V., Loh Y.L., Ksiazek T.G., Lam S.K. Kinetics of IgM and IgG seroconversion in Nipah virus infection. *Neurol. J. Southeast Asia*. 2000; 5:23–8.
68. Daniels P., Ksiazek T., Eaton B.T. Laboratory diagnosis of Nipah and Hendra virus infections. *Microbes Infect.* 2001; 3(4):289–95. DOI: 10.1016/s1286-4579(01)01382-x.
69. Tamin A., Harcourt B.H., Lo M.K., Roth J.A., Wolf M.C., Lee B., Weingartl H., Audonnet J.C., Bellini W.J., Rota P.A. Development of a neutralization assay for Nipah virus using pseudotype particles. *J. Virol. Methods*. 2009; 160(1-2):1–6. DOI: 10.1016/j.jviromet.2009.02.025.
70. Kaku Y., Noguchi A., Marsh G.A., Barr J.A., Okutani A., Hotta K., Bazartseren B., Broder C.C., Yamada A., Inoue S., Wang L.F. Antigen capture ELISA system for henipaviruses using polyclonal antibodies obtained by DNA immunization. *Arch. Virol.* 2012; 157(8):1605–9. DOI: 10.1007/s00705-012-1338-3.

Authors:

Krivoshchina E.I., Kartashov M.Yu. State Scientific Center of Virology and Biotechnology "Vector". Kol'tsovo, Novosibirsk Region, 630559, Russian Federation. E-mail: vector@vector.nsc.ru.

Tran Thi Nhai. Russian-Vietnamese Tropical Research and Technology Center. Hanoi, Socialist Republic of Vietnam.

Naidenova E.V. Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe". 46, Universitetskaya St., Saratov, 410005, Russian Federation. E-mail: rusrap@microbe.ru.

Об авторах:

Кривошеина Е.И., Карташов М.Ю. Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор». Российская Федерация, 630559, Новосибирская обл., р.п. Колцово. E-mail: vector@vector.nsc.ru.

Тран Ти Нхай. Российско-Вьетнамский тропический научно-исследовательский и технологический центр. Ханой, Социалистическая Республика Вьетнам.

Найденова Е.В. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». Российская Федерация, 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: rusrap@microbe.ru.