

Улюкин Игорь Михайлович,  
кандидат медицинских наук, научный сотрудник,  
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,  
Санкт-Петербург  
Ulyukin Igor' Mikhailovich,  
MD, PhD (Med.), Research Associate,  
Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ, СПОСОБОВ ЛЕЧЕНИЯ И МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ БОЛЕЗНИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ МАРБУРГ, В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ

**Аннотация:** В статье рассмотрены особенности клинического течения, клинико-лабораторной диагностики, способов лечения и медикаментозной профилактики болезни, вызванной вирусом Марбург, обсуждены некоторые перспективы лечения, профилактики заболевания, медико-психологического сопровождения больных и реконвалесцентов в настоящее время.

**Abstract:** The article discusses the features of the clinical course, clinical and laboratory diagnostics, methods of treatment and drug prevention of the disease caused by the Marburg virus, and discusses some prospects for treatment, prevention of the disease, medical and psychological support for patients and convalescents at the present time.

**Ключевые слова:** болезнь, вызванная вирусом Марбург; особенности клинического течения; клинико-лабораторная диагностика; санитарно-эпидемиологическое благополучие.

**Keywords:** Marburg virus disease; features of the clinical course; clinical and laboratory diagnostics; sanitary and epidemiological well-being.

### Введение

Известно, что последняя по времени вспышка болезни, вызванной вирусом Марбург (MVD), подтвержденная 13.02.2023 г., произошла в Экваториальной Гвинее и Танзании [1]. Вирус Марбург (MARV) – один из самых смертоносных когда-либо известных вирусов, с высоким уровнем заболеваемости и смертности; так, во время крупнейшей зарегистрированной вспышки MARV в Анголе в 2005 году более 250 человек были инфицированы и 90% из них умерли [2].

Инфекция MVD смертельно опасна и часто становится неизлечимой у людей и нечеловеческих приматов (NHP), что приводит у них к геморрагической лихорадке и органным дисфункциям (таким как печеночная недостаточность, поражение селезенки, головного мозга и почек, а также к проблемам коагуляции) [3, 4].

Этот вирус принадлежит к порядку Mononegavirales, семейству Filoviridae и роду Marburgvirus. Этот род включает только один вид, названный Marburg marburgvirus, известный как вирус Marburg, который имеет пять различных линий (получены из материала, собранного во время разных вспышек, на основе филогенетического анализа данных геномной последовательности); эти линии были реклассифицированы в два отдельных вируса: вирус Ravn (RAVV) и MARV [5, 6]. MARV состоит из семи структурных белков, и, хотя по структуре MARV почти идентичен вирусу Эбола, он может индуцировать разные антитела у поражённых лиц [7]. Считается, что MARV – первый филловир, открытый человеком [8].

Здесь важно отметить тот факт, что в настоящее время в число приоритетных направлений Вашингтона включены работы по созданию вакцин и препаратов для купирования вирусов и



их генетически измененных вариантов, а также внедрение передовых технологий в биопроизводство с целью реализации своих стратегических планов в установлении глобального контроля за биологической обстановкой [9].

**Цель исследования** – анализ данных, касающихся особенностей клинического течения, способов лечения и медикаментозной профилактики

болезни, вызванной вирусом Марбург в настоящее время, с целью уточнения улучшения их медико-психологического сопровождения и поддержания санитарно-эпидемиологического благополучия общества.

**Материалы и методы.** При проведении исследования в соответствии с его целью использовались подобранные по методологии поиска научные статьи, содержащиеся в отечественных и зарубежных научных базах.

Результаты и обсуждение

Характеристики передачи MARV от человека к человеку аналогичны характеристикам более изученных Ebolaviruses, включая собственно вирус Эбола (EBOV) [10], вирус Sudan и вирус Bundibugyo [11]. Из-за спорадического характера MARV выделить естественные резервуары этого вируса сложно, однако считается, что, помимо видов летучих мышей *Rousettus aegyptiacus* как основного естественного источника MARV, естественными источниками инфекции могут также служить *Hipposideros caffer* и некоторые другие рукокрылые [12, 13].

Первая вспышка MVD была зарегистрирована в Марбурге в 1967 году [14], где исследователи проводили эксперименты с тканями, полученными от африканских зеленых мартышек (*Chlorocebus aethiops*), собранными в Уганде в попытке произвести вакцины против полиомиелита; одновременно вспышки инфекции были выявлены во Франкфурте в Югославии. Идентификация и характеристики возбудителя заболевания были проанализированы на основе изучения плазмы инфицированных морских свинок, и он был назван «вирусом Марбург» [15, 16].

Позже задокументированная вспышка MVD произошла в Южной Африке в 1975 году, где первый больной заразился во время поездки в Зимбабве, а его спутник и медсестра заразились в результате, как считается, передачи вируса от человека к человеку [17]; в 1980 г. в Кении мужчина заболел после посещения пещеры Китум, а врач заразился во время лечения этого человека [18]. В Кении в 1987 году был обнаружен новый штамм MARV, который был выделен из материала больного, который заразился через 7 дней после посещения пещеры Китум [19].

В 1988 г. и в 1990-х гг. лабораторные аварии привели к возникновению MARV-инфекции в России [20]. Последующая вспышка MVD произошла в период 1998-2000 гг. в Демократической Республике Конго (ДРК), где люди заразились во время горнодобывающих работ; во время этой вспышки было идентифицировано по меньшей мере девять генетически разнообразных линий MARV [21]. Во время крупной вспышки MVD (Ангола, 2004-2005 гг.) уровень смертности составил 90%., а исследования выявили сходство между генетическими последовательностями ранее идентифицированных изолятов и изолятов, связанных с текущей вспышкой MARV [22].

На сегодняшний день спорадические случаи MVD выявляются в различных зонах мира, в частности, в Уганде (2007 г.) [23–25].

В 2009 году ученые успешно выделили MARV от здоровых египетских летучих мышей, пойманных на шахте в Уганде, что убедительно свидетельствует о том, что фруктовые летучие мыши являются резервуаром вируса и естественным хозяином MARV [13]. Кроме того, африканские зеленые мартышки и свиньи восприимчивы к филовirusам, поэтому они играют роль потенциальных хозяев-усилителей [26].



В 2012 г. выявленная геномная последовательность штамма MARV была аналогична геномным последовательностям ранее идентифицированного штамма [27]), в 2014 году штамм MARV имел сходство последовательностей генома с ранее определенными последовательностями генома штамма MARV египетских летучих мышей, в 2017 году геном этого штамма также имел сходство с ранее идентифицированным штаммом [28] (однако клинические данные, связанные с этой вспышкой, остаются недостаточными, а выявленная в Гвинее вспышка (август-сентябрь 2021 г.) [29] произошла на фоне пандемии инфекции COVID-19 [30], что наложило свой отпечаток на решение проблемы.

По разным данным, MARV может передаваться от животного к человеку или от человека к человеку при прямом контакте с кровью, выделениями, органами или жидкостями организма инфицированных людей или через поверхности, загрязненные этими жидкостями, через поврежденную кожу или слизистые оболочки. То есть, как только вирус обнаруживается в крови, человек становится заразным. Возбудитель болезни может сохраняться в глазах и яичках у выздоравливающих пациентов, а также содержаться в плаценте, околоплодных водах и грудном молоке беременных женщин; вместе с тем, нет доказательств того, что MARV может передаваться среди людей комарами или другими кусающими членистоногими.

Большинство клинических данных было получено при изучении вспышек в Германии и в Югославии (1967 г.), в ДРК (1998–2000 гг.), в Анголе (2004–2005 гг.) [15, 31, 32]. Есть мнение, что клинические характеристики больного, пораженного MARV, могут изменяться в зависимости от различных факторов, включая вирулентность штамма, физическое состояние и восприимчивость хозяина, уровень медицинского наблюдения.

Считается, что MARV обычно проникает в организм через потрескавшуюся кожу, вызывая повреждение нескольких типов клеток и органов, что приводит к геморрагической лихорадке Марбург (МНФ) [33]. По данным, полученным на обезьянах, инфицированных MARV, вирус в основном инфицирует макрофаги, моноциты, клетки Купфера и дендритные клетки (ДК) [34], запуская клеточную активацию и позволяя повредить вторичные мишени, такие как эндотелиальные клетки [35, 36]. Более того, активация макрофагов и моноцитов высвобождает цитокины и провоспалительные медиаторы, что приводит к прогрессированию шока, который является основной причиной смерти при MVD [37]. Однако разнонаправленное воздействие этого вируса на людей и малый объем доступной в настоящее время клинической информации служат препятствием как исследователям, так и специалистам, пытающимся разработать соответствующие рекомендации по борьбе с этим заболеванием [38, 39].

Доступные в настоящее время клинические данные позволяют предположить, что MVD имеет три стадии, обусловленные различными симптомами [40], наиболее тяжелые клинические проявления болезни включают неадекватное распределение жидкости, осложнения коагуляции, шок и полиорганную недостаточность. Необходимо отметить, что, по данным разных авторов, комплексные клинические исследования MVD (особенно тяжелых случаев) в основном ограничены сельскими условиями проживания больных в Африке, а сбор лабораторных и патологоанатомических данных от пациентов в этих условиях традиционно был недостаточным.

Стадии MVD обозначаются как

А) Фаза 1 (начальная фаза генерализации) длится в течение от пяти до 21 дня от начала заболевания (хотя в ряде случаев максимальный период продлился до 26 дней [41, 42]). Первые симптомы, которые присутствуют во время этой фазы: общие гриппоподобные симптомы, сопровождающиеся высокой температурой (39–40° С), изнурительные симптомы (включая утомляемость, потерю аппетита, боли в животе, резкую потерю веса, сильную тошноту, рвоту, анорексию, водянистую диарею, которая может длиться до 7 дней, сопровождаясь сильным истощением и вялостью): распространенными признаками также



являются сильные головные боли, миалгия, озноб и недомогание [43–45]. Конец этой начальной фазы часто характеризуется конъюнктивитом, дисфазией, энантемой, фарингитом. На различных участках тела (особенно на шее, спине и животе) может развиваться характерная пятнисто-папулезная сыпь, что, как полагают, является отличительной чертой филовиральной инфекции. Другие признаки болезни включают лимфаденопатию, лейкопению и тромбоцитопению [46–48]. На этом фоне через 5–7 дней может развиваться тяжелая геморрагическая сыпь, и пациенты обычно умирают от шока и полиорганной недостаточности через 8–9 дней после заражения; у умерших пациентов обычно присутствует свежая кровь в рвоте и кале, у них может наблюдаться кровотечение из носа, десен или влагалища.

Б) Фаза 2 (ранняя органная фаза) – в срок от пяти до тринадцати дней после появления симптомов у больных появляются устойчивая высокая лихорадка и другие общие симптомы, у больных могут наблюдаться инфекционное поражение конъюнктивы, прострация, одышка, вирусная экзантема, неравномерная проницаемость сосудов и отеки [45]. Сообщалось о психоневрологических симптомах (спутанность сознания, энцефалит, раздражительность, делирий, агрессия [43, 44, 49]).

Так как у 75% пациентов наблюдаются геморрагические проявления (включая кровотечение слизистых оболочек, мелену, петехии, кровавый понос, висцеральные геморрагические выпоты, неконтролируемые истечения из мест венопункции, кровавую рвоту и экхимозы, кровотечения из носа, десен, влагалища), MARV-инфекцию в этих случаях обычно обозначают как MHF (геморрагическая лихорадка Марбург, Marburg hemorrhagic fever); в этой фазе болезни поражаются многие органы, включая почки, печень и поджелудочную железу [48].

В) Фаза 3 (поздняя органная фаза / фаза выздоровления) приводит к двум различным исходам: инфекция либо становится фатальной, либо пациенты вступают в длительную фазу выздоровления.

Летальный исход обычно наступает через восемь-шестнадцать дней после появления клинических симптомов. Обычно шок и полиорганная недостаточность являются основными причинами смерти [43, 49].

В несмертельных случаях поздняя органная фаза MVD начинается на тринадцатый день и продолжается до двадцатого дня и далее в течение заболевания. Тяжелые метаболические нарушения (включая судороги и тяжелое обезвоживание) приводят к серьезным негативным последствиям для общего состояния здоровья пациентов, приводя к полиорганной дисфункции и анурии; на этом этапе сохраняются неврологические симптомы, сообщалось об орхите и самопроизвольном аборте у беременных [49, 50]. Выраженными признаками этой фазы болезни являются миалгия, истощение, частичная амнезия, потливость, шелушение кожи на участках, пораженных сыпью, а также вторичные инфекции; частыми осложнениями в фазе выздоровления являются артралгия, гепатит, астения, заболевания глаз, психоз [48].

Эксперименты с культивируемыми клетками пациента с MVD показали существенные адаптивные реакции против MARV за счет увеличения иммунных клеток крови; кроме того, при исследовании сыворотки крови больных была обнаружена реакция иммуноглобулина G, а также выявлен выраженный титр нейтрализующих антител (который постепенно снижался, это снижение началось через 21 месяц после заражения и снизилось ниже предела обнаружения через 27 месяцев после заражения [51]).

На уровне органов у пациентов с MVD вирус, как считается, в основном нацелен на надпочечники и печень, а также на лимфоидные ткани для репликации [52]. Так, аутопсия пациентов, пораженных вирусом RAVV, родственным MARV, выявила множественные патологические явления (включая отек почек, сердца, головного мозга, лимфоидных тканей, а





также кровоизлияния в мягкие ткани и слизистые оболочки) [36]. Гепатотропизм MARV был обнаружен в ходе анализа *in vitro* [54]; при этом некроз паренхиматозных клеток печени разрушает ретикулоэндотелиальную систему, что приводит к повышению уровня ферментов печени в связи с инфекцией MARV [55]. Поражение других органов может привести к различным симптомам, включая протеинурию из-за нарушения функции почек, кровоизлияния в сердце и легкие, боль в мошонке, некроз яичек и яичников [56, 57].

На клеточном уровне основными мишенями для входа MARV являются макрофаги и ДК [58, 59]. Поражение ДК вызывает паралич врожденного иммунного ответа и нарушения стимуляции лимфоцитов [60], а макрофагов – способствует выработке провоспалительных цитокинов, включая TNF- $\alpha$  (фактор некроза опухоли-альфа), который может вызывать апоптоз в популяциях лимфоцитов, приводя к иммуносупрессии и лимфопении. Стимулируя моноциты, инфицированные макрофаги способствуют распространению MARV, что индуцирует выработку цитокинов и хемокинов [61, 62]. Хотя активация не связана с репликацией MARV, этот процесс вносит значительный вклад в распространение вируса и определяет пантропную природу вируса и аннигиляцию очаговых тканей [40]. Кроме того, интерлейкин-6 и TNF $\alpha$ , которые образуются макрофагами, индуцируют изменения проницаемости сосудов [63]; продукция тканевых факторов инфицированными макрофагами приводит к аномальной коагуляции, такой как ДВС-синдром, что дополнительно подтверждается поражением вирусом гепатоцитов и вызывает снижение синтеза факторов свертывания крови в печени [64]. Разрушение клеток надпочечников вызывает гипотонию, а также нарушение обмена веществ, что приводит к полиорганной недостаточности и шоку, а также к иммуносупрессии и коагулопатии [65].

Важно отметить, что правильный клинический диагноз MVD может быть затруднен, поскольку признаки и симптомы этого заболевания во многом схожи с симптомами других инфекционных заболеваний (например, малярии, брюшного тифа, менингита, других вирусных геморрагических лихорадок), поэтому диагноз должен быть подтвержден с использованием таких лабораторных подходов, как:

- i) иммуноферментный анализ с захватом антител (ELISA);
  - ii) тест ELISA с захватом антигена;
  - iii) тест на нейтрализацию сыворотки;
  - iv) анализ полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (RT-PCR);
  - v) электронная микроскопия;
- а также (при возможности и необходимости)
- vi) выделение вируса с помощью культуры клеток.

При этом сотрудники диагностической лаборатории должны применять строгие меры защиты, рекомендованные ВОЗ [66].

В настоящее время не существует устоявшегося подхода к управлению MVD (не существует клинически одобренных вакцин или терапевтических средств для лечения и профилактики заболевания).

Поэтому наиболее популярным подходом к лечению с целью облегчения боли является использование паллиативных средств, часто предлагается поддерживающая терапия, включающая балансировку уровней жидкости и электролитов, поддержание уровня кислорода и артериального давления, а также возмещение потерянной крови и факторов её свертывания [67].

При анализе опыта лечебных мероприятий при MVD отмечено, что почти при каждой вспышке в качестве профилактической терапии применялись антибиотики; также при каждой вспышке применялись многочисленные улучшенные поддерживающие терапевтические подходы, включающие сердечные гликозиды, жаропонижающие средства, стероиды, электролиты, сыворотку выздоравливающих больных [68, 69].



Так, в 1987 г. применялись антибиотики, противомаларийные препараты, гепарины, стероиды, плазма крови, одновременно проводился гемодиализ [19, 70]. Активно использовались анальгетики, парентеральные жидкости, профилактические гепарины и плазма больных лихорадкой Ласса пораженным людям [44, 71]. Во время вспышки 1990 г. в России помимо гемодиализа использовались экстракорпоральные гемосорбенты [20]. В 1998–2000 гг. помимо антибиотиков и противомаларийных препаратов применялись современные ацетаминофены, противорвотные средства, антациды, внутривенные жидкости [21]. Во время эпидемии в Анголе 2004–2005 гг. назначались антибиотики, противомаларийные препараты, анальгетики, противорвотные средства, седативные средства, циметидин, а также пероральная и внутривенная регидратация [72–74]. Во время вспышки MVD в Уганде в 2008 году в качестве поддерживающей терапии были применены антибиотики, противомаларийные, противорвотные средства, переливание крови, плазмы, а также внутривенно гипертонический раствор, гемофильтрация [75]. Для эффективного лечения пациентов, инфицированных филовиром, предложен инновационный подход к добавлению жидкости [76].

Так как заболевание протекает со значительной лейкопенией и снижением иммунологической активности, то, по данным разных авторов, рекомендуется вводить нормальный человеческий иммуноглобулин каждые 10 дней по 10-15 мл в острый период и по 6 мл в период реконвалесценции.

Были исследованы и различные лекарственные препараты от MVD. Так, проведенное исследование ремдесивира против MARV показало, что на модели яванских макаков он обладает терапевтической эффективностью, это делает его важным препаратом, требующим дальнейшей оценки [77]. *In vitro* ингибиторы слияния, конъюгированные с холестерином, оказались активны против MARV [78]; 4- (аминометил)бензамид оказался мощным ингибитором проникновения инфекции этого вируса [79].

*In vitro* были продемонстрированы 33 эффективных соединения против MARV с различными фармакологическими возможностями [80], в частности, BCX4430, фавипиравир, алоперин [81]. Кроме того, было показано, что AVI-7288 может использоваться в качестве постконтактной профилактики заражения этим вирусом [82].

Для проверки эффективности вакцин против MARV были проведены многочисленные эксперименты на животных моделях, некоторые вакцины прошли испытания на людях [83–85]. Так, вакцина MVABN-Filo (также известная как модифицированная векторная вакцина против осповакцины Анкара), как полагают, будет применяться против вирусов Эбола, Судан, MARV и NP вируса Тай Форест [83, 86, 87]. Вакцина на основе рекомбинантного вируса везикулярного стоматита (VSV), экспрессирующая гликопротеин MARV (VSV-MARV), у животных моделей быстро защищала хозяев от MVD [88].

Завершила клиническое исследование фазы 1 ДНК-плазмидная вакцина MARV, представляющая собой ДНК-плазмиду MARV, выделенную из MARV Angola [89], а также из MARV Sudan [90].

Вакцина rVSVMARV-GP представляет собой рекомбинантный вектор вируса VSV для MARV, который изучался на моделях NHP, но испытания на людях еще не проводились [83, 91, 92]. Кроме того, вакцина VLP или вирусоподобные частицы с вакцинами GP еще не прошли испытания на людях (хотя исследования вакцины VLP для NHP уже завершены) [93, 94]. В последнее время были разработаны трехвалентные вакцины в одном флаконе, которые показали высокие уровни антител на моделях мышей и NHP; считается, что это может помочь облегчить распространение и применение вакцин в сельских и несостоятельных районах [95].

Следовательно, на платформе рекомбинантных субъединичных вакцин есть возможность разработки более безопасных и эффективных кандидатных поливалентных вакцин для защиты от MARV.



Экспериментальные подходы подтвердили эффективность разработанных методов терапии, которые включают противовирусное лечение, лечение интерферонами, а также вакцинацию до и после заражения вирусом. Однако такие способы все еще совершенствуются как на животных моделях, так и на людях для определения эффективности лечения и вакцин. В частности, показано, что комбинированная терапия, особенно использование моноклональных антител (MR186-YTE) с ремдесивиром, может защитить макаков от инфекции MARV [96]; отмечено, что моноклональные антитела сами по себе могут обеспечить 100% защиту и 80% защиту у ННР при использовании вместе с ремдесивиром через 5 дней после заражения. Поэтому дальнейшее исследование моноклональных антител и комбинированной терапии, а также их реализация на людях может стать еще одним возможным методом управления MVD.

**Заключение.** Основной целью борьбы со инфекцией MVD является прекращение прямой передачи вируса от человека к человеку; поэтому стратегия борьбы аналогична таковой для других подобных инфекционных заболеваний, включая раннее выявление и быструю изоляцию больных, своевременное отслеживание, тщательный мониторинг людей из группы риска, надлежащую их профессиональную защиту и – при необходимости – безопасное захоронение. Кроме того, отказ от обработки и употребления в пищу мяса диких животных также имеет существенное значение для предотвращения любого потенциального заражения от животных. Так как распространение MARV за пределами Африки происходит в первую очередь, как неоднократно отмечалось, за счет международных поездок [23, 24], то быстрая и качественная клинико-лабораторная диагностика необходима для выявления поражённых лиц, прежде чем они смогут перенести этот вирус в другие страны.

Таким образом, новые исследования по комплексному изучению MVD по-прежнему имеют решающее значение для предоставления взвешенных рекомендаций по терапевтическому лечению пациентов и разработке вакцин. Исследования вакцин активно продолжаются в последние годы, MARV изучается на различных моделях животных, включая ННР, модели на мышках, морских свинках и хомяках, и они должны продолжаться до тех пор, пока не произойдет лицензирование и широкомасштабное практическое применение вакцин среди людей.

Вместе с тем, сельские и неблагоприятные условия жизни, а также спорадические вспышки в Африке являются основными причинами неудовлетворительной борьбы с вирусом Марбург. Важно подчеркнуть, что, хотя африканская фруктовая летучая мышь была идентифицирована как потенциальный естественный резервуар MARV, а большинство вспышек были вызваны попаданием на человеческую популяцию из животного резервуара, опосредованная передача вируса от человека к человеку позволяет предположить, что MARV представляет собой угрозу глобальному общественному здравоохранению; в настоящее время его влияние может быть глобальным из-за частой миграции, путешествий, а также благодаря бурному росту торговли.

То есть, международное сотрудничество имеет решающее значение для предотвращения и контроля MVD.

*Список литературы:*

1. Sibomana O., Kubwimana E. First-ever Marburg virus disease outbreak in Equatorial Guinea and Tanzania: An imminent crisis in West and East Africa. *Immun. Inflamm. Dis.* 2023; 11 (8): e980. doi: 10.1002/iid3.980.
2. Amman B.R., Bird B.H., Bakarr I.A., et al. Isolation of Angola-like Marburg virus from Egyptian rousette bats from West Africa. *Nat. Commun.* 2020; 11 (1): 510. doi: 10.1038/s41467-020-14327-8.
3. Mehedi M., Groseth A., Feldmann H., et al. Clinical aspects of Marburg hemorrhagic fever. *Future Virol.* 2011; 6 (9): 1091–1106. doi:10.2217/fvl.11.79.



4. van Paassen J., Bauer M.P., Arbous M.S., et al. Acute liver failure, multiorgan failure, cerebral oedema, and activation of proangiogenic and antiangiogenic factors in a case of Marburg haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis.* 2012; 12 (8): 635–642. doi:10.1016/S1473-3099 (12)70018-X.
5. Kuhn J.H. Family – filoviridae // In: King A.M.Q., Ed. *Virus taxonomy*. San Diego: Elsevier, 2012. P. 665–671.
6. Carroll S.A., Towner J.S., Sealy T.K., et al. Molecular evolution of viruses of the family Filoviridae based on 97 whole-genome sequences. *J. Virol.* 2013; 87 (5): 2608-2616. doi:10.1128/JVI.03118-12.
7. King L.B., West B.R., Schendel S.L., Saphire E.O. The structural basis for filovirus neutralization by monoclonal antibodies. *Curr. Opin. Immunol.* 2018; 53:196-202. doi: 10.1016/j.coi.2018.05.001
8. Siebert R., Shu H.L., Slenczka W [Isolation and identification of the «Marburg virus»]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1968; 93 (12): 604-612 (in German). doi: 10.1055/s-0028-1105103.
9. Минобороны РФ заявило, что США готовят новую пандемию // ТАСС. 16 августа 2023. URL: <https://tass.ru/armiya-i-opk/18520389>.
10. Boadu A., Karpoormath R., Nlooto M. Exploration of alternate therapeutic remedies in Ebola virus disease: the case of reported antiviral phytochemical derived from the leaves *Spondias Mombin* linn. *Adv. Traditional. Med.* 2021; 23 (1). doi:10.1007/s13596-021-00603-5.
11. Amman B.R., Jones M.E.B., Sealy TK, et al. Oral Shedding of Marburg virus in experimentally infected Egyptian fruit bats (*Rousettus Aegyptiacus*). *J. Wildl. Dis.* 2015; 51 (1): 113-124. doi:10.7589/2014-08-198.
12. Swanepoel R., Smit S.B., Rollin P.E., et al. Studies of reservoir hosts for Marburg virus. *Emerg. Infect. Dis. J.* 2007; 13 (12): 1847–51. doi:10.3201/eid1312.071115.
13. Towner J.S., Amman B.R., Sealy T.K., et al. Isolation of genetically diverse Marburg viruses from Egyptian fruit bats. *PLoS Pathog.* 2009; 5 (7): e1000536. doi:10.1371/journal.ppat.1000536.
14. Slenczka W., Klenk H.-D. Forty years of marburg virus. *J. Infect. Dis.* 2007; 196 (Suppl. 2): S.131-135. doi: 10.1086/520551.
15. Ristanovic E.S., Kokoskov N.S., Crozier I., et al. A forgotten episode of Marburg virus disease: Belgrade, Yugoslavia, 1967. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2020; 84 (2): e00095–19. doi:10.1128/MMBR.00095-19.
16. Feldmann H., Slenczka W., Klenk H.-D. *Emerging and reemerging of filoviruses*. Vienna: Springer Vienna, 1996. P. 77–100.
17. Feldmann H., Klenk H.-D. Marburg and Ebola viruses // In: Maramorosch K., Murphy F.A., Shatkin A.J., Feldmann H., Klenk H.-D., Eds. *Advances in virus research*. Cambridge, Massachusetts, USA: Academic Press, 1996. P. 1–52.
18. Smith D.H., Isaacson M., Johnson K.M., et al. Marburg Virus disease in Kenya. *Lancet.* 1982; 319 (8276): 816–820. doi:10.1016/S0140-6736 (82)91871-2.
19. Johnson E.D., Johnson B.K, Silverstein D., et al. Characterization of a new Marburg virus isolated from a 1987 fatal case in Kenya. *Arch. Virol. Suppl.* 1996; 11:101-14. doi: 10.1007/978-3-7091-7482-1\_10.
20. Никифоров В.В., Туровский Ю.И., Калинин П.П., и др. Случай лабораторного заражения лихорадкой Марбург // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1994. №3. С. 104-106 [Nikiforov V.V., Turovskii Yu.I., Kalinin P.P., et al [A case of a laboratory infection with Marburg fever]. *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* 1994; 3: 104-106. (in Russ.)].
21. Colebunders R., Tshomba A., van Kerkhove M., et al. Marburg hemorrhagic fever in Durba and Watsa, Democratic Republic of the Congo: clinical documentation, features of illness, and treatment. *J. Infect. Dis.* 2007; 196 (Suppl. 2): S. 148–153. doi:10.1086/520543.
22. Towner J.S., Khristova M.L., Sealy T.K., et al. Marburgvirus genomics and association with a large hemorrhagic fever outbreak in Angola. *J. Virol.* 2006; 80 (13): 6497–6516. doi:10.1128/JVI.00069-06.





23. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Imported case of Marburg hemorrhagic Fever – Colorado, 2008. *MMWR*. 2009; 58 (49): 1377–1381.
24. Timen A., Koopmans M.P.G., Vossen A.C.T.M., et al. Response to imported case of Marburg hemorrhagic fever, the Netherlands. *Emerg. Infect. Dis. J.* 2009; 15 (8):1171. doi:10.3201/eid1508.090015.
25. Adjemian J., Farnon E.C., Tschiko F., et al. Outbreak of Marburg hemorrhagic fever among miners in Kamwenge and Ibanda Districts, Uganda, 2007. *J. Infect. Dis.* 2011; 204 (Suppl. 3): S. 796–S799. doi:10.1093/infdis/jir312.
26. Pigott D.M., Golding N., Mylne A., et al. Mapping the zoonotic niche of Marburg virus disease in Africa. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2015; 109 (6):366-378. doi: 10.1093/trstmh/trv024.
27. Olival K.J., Hayman D.T.S. Filoviruses in bats: current knowledge and future directions. *Viruses*. 2014; 6 (4): 1759–1788. doi: 10.3390/v6041759.
28. Nyakarahuka L., Shoemaker T.R., Balinandi S., et al. Marburg virus disease outbreak in Kween District Uganda, 2017: Epidemiological and laboratory findings. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2019; 13 (3): e0007257. doi:10.1371/journal.pntd.0007257.
29. Aborode A.T., Wireko A.A., Bel-Nono K.N., et al. Marburg virus amidst COVID-19 pandemic in Guinea: fighting within the looming cases. *Int. J. Health Plann. Manage.* 2021; 37 (1): 553–555. doi: 10.1002/hpm.3332.
30. Okonji O.C., Okonji E.F., Mohanan P., et al. Marburg virus disease outbreak amidst COVID-19 in the Republic of Guinea: A point of contention for the fragile health system? *Clin. Epidemiol. Glob. Health.* 2022; 13: 100920. doi: 10.1016/j.cegh.2021.100920.
31. Martini G.A. Marburg virus disease. clinical syndrome // In: Martini G.A., Siegert R., Eds. *Marburg virus disease*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1971. P. 1–9.
32. Bausch D.G., Borchert M., Grein T., et al. Risk factors for Marburg hemorrhagic fever, Democratic Republic of the Congo. *Emerg. Infect. Dis. J.* 2003; 9 (12): 1531. DOI:10.3201/eid0912.030355.
33. Simmons G. Filovirus entry // In: Pohlmann S., Simmons G., Eds. *Viral entry into host cells*. New York: Springer New York, 2013. P. 83–94.
34. Hensley L.E., Alves D.A., Geisbert J.B., et al. Pathogenesis of Marburg hemorrhagic fever in cynomolgus macaques. *J. Infect. Dis.* 2011; 204 (Suppl. 3): PS.1021–1031. DOI:10.1093/infdis/jir339.
35. Aronson J.F. Viral hemorrhagic fevers // In: Fraire A.E., Ed. *Viruses and the lung: infections and non-infectious viral-linked lung disorders*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014. P. 123–132.
36. Geisbert T.W., Hensley L.E., Gibb T.R., et al. Apoptosis induced in vitro and in vivo during infection by Ebola and Marburg viruses. *Lab. Invest.* 2000; 80 (2): 171–186. DOI:10.1038/labinvest.3780021.
37. Brouckaert P., Fiers W. Tumor necrosis factor and the systemic inflammatory response syndrome // In: Rietschel E.T., Wagner H., Brouckaert P., Fiers W., Eds. *Pathology of septic shock*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1996. P. 167–187.
38. Stille W., Bohle E. Clinical course and prognosis of Marburg Virus («Green-Monkey») Disease // In: Martini G.A., Siegert R., Stille W., Bohle E., Eds. *Marburg Virus Disease*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1971. P. 10–18.
39. Reynolds P., Marzi A. Ebola and Marburg virus vaccines. *Virus Genes*. 2017; 53 (4): 501–515. doi: 10.1007/s11262-017-1455-x.
40. Stroher U., West E., Bugany H., et al. Infection and activation of monocytes by Marburg and Ebola viruses. *J. Virol.* 2001; 75 (22): 11025–11033. doi:10.1128/JVI.75.22.11025-11033.2001.
41. Slenczka W.G. The Marburg virus outbreak of 1967 and subsequent episodes. *Curr. Top Microbiol. Immunol.* 1999; 235: 49–75. doi: 10.1007/978-3-642-59949-1\_4.



42. Pavlin B.I. Calculation of incubation period and serial interval from multiple outbreaks of Marburg virus disease. *BMC Res. Notes.* 2014; 7:906. doi: 10.1186/1756-0500-7-906.
43. Martini G.A., Knauff H.G., Schmidt H.A., et al. Über eine bisher unbekannte, von Affen eingeschleppte Infektionskrankheit: Marburg-Virus-Krankheit. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1968; 93 (12): 559–571. doi:10.1055/s-0028-1105098.
44. Gear J.S., Cassel G.A., Gear A.J., et al. Outbreak of Marburg virus disease in Johannesburg. *Br. Med. J.* 1975; 4 (5995): 489–493. doi:10.1136/bmj.4.5995.489.
45. Klenk H.-D., Slenczka W., Feldmann H. Marburg and Ebola Viruses (Filoviridae) // In: Granoff A., Webster R.G., Eds. *Encyclopedia of Virology.* 2nd ed. Oxford: Elsevier. 1999. P. 939–945.
46. Borchert M., Mulangu S., Lefevre P., et al. Use of protective gear and the occurrence of occupational Marburg hemorrhagic fever in health workers from watsa health zone, democratic republic of the congo. *J. Infect. Dis.* 2007; 196 (Suppl. 2): S. 168–175. doi:10.1086/520540.
47. Feldmann H. Marburg hemorrhagic fever – the forgotten cousin strikes. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355 (9): 866–869. doi: 10.1056/NEJMp068160.
48. Leroy E. Filoviral Hemorrhagic Fever: Marburg and Ebola Virus Fevers // In: Feigin RD, et al., Eds. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases.* 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2009, Chapter 199. P. 2524–2531.
49. Borchert M., van der Stuyft P. Epidemiology and control of Marburg haemorrhagic fever epidemics in Central Africa. *Afrika Focus.* 2008; 22 (1): 118–119. doi:10.1163/2031356X-02201011.
50. Bausch D.G., Nichol S.T., Muyembe-Tamfum J.J., et al. Marburg hemorrhagic fever associated with multiple genetic lineages of virus. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355 (9): 909–919. doi:10.1056/NEJMoa051465.
51. Stonier S.W., Herbert A.S., Kuehne A.I., et al. Marburg virus survivor immune responses are the skewed with limited neutralizing antibody responses. *J. Exp. Med.* 2017; 214 (9): 2563–2572. doi:10.1084/jem.20170161.
52. Mohamadzadeh M., Chen L., Schmaljohn A.L. How Ebola and Marburg viruses battle the immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 2007; 7 (7): 556–567. doi: 10.1038/nri2098.
54. Becker S., Spiess M., Klenk H.-D. The asialoglycoprotein receptor is a potential liver-specific receptor for Marburg virus. *J. Gen. Virol.* 1995; 76 (2): 393–399. doi: 10.1099/0022-1317-76-2-393.
55. Kortepeter M.G., Bausch D.G., Bray M. Basic clinical and laboratory features of filoviral hemorrhagic fever. *J. Infect. Dis.* 2011; 204 (Suppl. 3): S. 810–816. doi: 10.1093/infdis/jir299.
56. Marty A.M., Jahrling P.B., Geisbert T.W. Viral hemorrhagic fevers. *Clin. Lab. Med.* 2006; 26 (2): 345–386. doi: 10.1016/j.cll.2006.05.001.
57. Rougeron V, Feldmann H, Grard G, et al. Ebola and Marburg haemorrhagic fever. *J. Clin. Virol.* 2015; 64: 111–119. doi: 10.1016/j.jcv.2015.01.014.
58. Geisbert T.W., Jaax N.K. Marburg hemorrhagic fever: report of a case studied by immunohistochemistry and electron microscopy. *Ultrastruct. Pathol.* 1998; 22 (1): 3–17. doi: 10.3109/01913129809032253.
59. Bosio C.M., Aman M., Grogan C., et al. Ebola and Marburg viruses replicate in monocyte-derived dendritic Cells without inducing the production of cytokines and full Maturation. *J Infect Dis.* 2003; 188 (11): 1630–1638. doi:10.1086/379199.
60. Messaoudi I., Amarasinghe G.K., Basler C.F. Filovirus pathogenesis and immune evasion: insights from Ebola virus and Marburg virus. *Nature Rev. Microbiol.* 2015; 13 (11): 663–676. doi: 10.1038/nrmicro3524.
61. Basler C.F., Amarasinghe G.K. Evasion of interferon responses by Ebola and Marburg viruses. *J. Interferon Cytokine Res.* 2009; 29 (9): 511–520. doi: 10.1089/jir.2009.0076.
62. Bixler S.L., Goff A.J. The role of cytokines and Chemokines in filovirus infection. *Viruses.* 2015; 7 (10): 5489–5507. doi: 10.3390/v7102892.



63. Leroy E.M., Gonzalez J.P., Baize S. Ebola and Marburg haemorrhagic fever viruses: major scientific advances, but a relatively minor public health threat for Africa. *Clin. Microbiol. Infect.* 2011; 17 (7): 964–976. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03535.x.
64. Adegboro B., Adeola O. Marburg haemorrhagic fever: recent advances. *Afr. J. Clin. Exp. Microbiol.* 2011; 12 (2). doi:10.4314/ajcem.v12i2.64322
65. Bray M., Paragas J. Experimental therapy of filovirus infections. *Antiviral Res.* 2002; 54 (1): 1–17. doi: 10.1016/s0166-3542 (02)00005-0.
66. Interim Infection Prevention and Control Guidance for Care of Patients with Suspected or Confirmed Filovirus Haemorrhagic Fever in Health-Care Settings, with Focus on Ebola. Interim guidance (December 2014). Geneva: WHO, 2014. 27 p.
67. Jeffs B. A clinical guide to viral haemorrhagic fevers: Ebola, Marburg and Lassa. *Trop. Doct.* 2006; 36 (1): 1–4. doi: 10.1258/004947506775598914.
68. Todorovitch K., Mocitch M., Klasnja R. Clinical picture of two patients infected by the marburg vervet virus // In: Martini G.A., Siegert R., Todorovitch K., Mocitch M., Klasnja R., Eds. Marburg virus disease. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1971. P. 19–23.
69. Martini G.A. Marburg virus disease. *Postgrad. Med. J.* 1973; 49 (574): 542–546. doi: 10.1136/pgmj.49.574.542.
70. Smith D.H., Isaacson M., Johnson K.M., et al. MarburgVirus disease in Kenya. *Lancet.* 1982; 319 (8276): 816–820. doi:10.1016/S0140-6736 (82)91871-2.
71. Abir M.H., Rahman T., Das A., et al. Pathogenicity and virulence of Marburg virus. *Virulence.* 2022; 13 (1): 609–633. doi: 10.1080/21505594.2022.2054760.
72. Ndayimirije N., Kindhauser M.K. Marburg hemorrhagic fever in Angola – fighting fear and a lethal pathogen. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352 (21): 2155–2157. doi: 10.1056/NEJMp058115.
73. Jeffs B., Roddy P., Weatherill D., et al. The médecins sans frontières intervention in the Marburg hemorrhagic fever epidemic, uige, Angola, 2005. I. lessons learned in the hospital. *J. Infect. Dis.* 2007; 196 (Suppl. 2): S.154–161. doi:10.1086/520548.
74. Roddy P., Weatherill D., Jeffs B., et al. The médecins sans frontières intervention in the Marburg hemorrhagic fever epidemic, uige, Angola, 2005. II. lessons learned in the community. *J. Infect. Dis.* 2007; 196 (Suppl. 2): S. 162–167. doi:10.1086/520544.
75. Clark D.V., Jahrling P.B., Lawler J.V. Clinical management of filovirus-infected patients. *Viruses.* 2012; 4 (9): 1668–1686. doi: 10.3390/v4091668.
76. Schultz M.J., Deen J., von Seidlein L., et al. Remote Controlled and pulse pressure–Guided fluid treatment for adult patients with viral hemorrhagic fevers. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2021; 104 (4):1172–1175. DOI:10.4269/ajtmh.20-1515.
77. Porter D.P., Weidner J.M., Gomba L., et al. Remdesivir (GS-5734) is efficacious in cynomolgus macaques infected with Marburg virus. *J. Infect. Dis.* 2020; 222 (11): 1894–1901. doi:10.1093/infdis/jiaa290.
78. Pessi A, Bixler SL, Soloveva V, et al. Cholesterol Conjugated stapled peptides inhibit Ebola and Marburg viruses in vitro and in vivo. *Antiviral Res.* 2019; 171: 104592. doi: 10.1016/j.antiviral.2019.104592.
79. Gaisina I.N., Peet N.P., Wong L., et al. Discovery and structural optimization of 4-(aminomethyl)benzamides as potent entry inhibitors of Ebola and Marburg virus infections. *J. Med. Chem.* 2020; 63 (13): 7211–7225. doi:10.1021/acs.jmedchem.0c00463.
80. Zhang L., Lei S., Xie H., et al. Screening and identification of Marburg virus entry inhibitors using approved drugs. *Virol. Sin.* 2020; 35 (2): 235–239. doi:10.1007/s12250-019-00184-3.
81. Edwards M.R., Basler C.F. Current status of small molecule drug development for Ebola virus and other filoviruses. *Curr. Opin. Virol.* 2019; 35: 42–56. doi: 10.1016/j.coviro.2019.03.001.



82. Heald A.E., Charleston J.S., Iversen P.L., et al. AVI-7288 for Marburg virus in nonhuman primates and humans. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (4): 339–348. doi:10.1056/NEJMoa1410345.
83. Kortepeter M.G., Dierberg K., Shenoy E.S., et al. Marburg virus disease: a summary for clinicians. *Inter. J. Infect. Dis.* 2020; 99: 233–242. doi: 10.1016/j.ijid.2020.07.042.
84. Trovato M., Sartorius R., D'Apice L., et al. Viral emerging diseases: challenges in developing vaccination strategies. *Front. Immunol.* 2020; 11: 2130. doi:10.3389/fimmu.2020.02130.
85. Dulin N., Spanier A., Merino K., et al. Systematic review of Marburg virus vaccine nonhuman primate studies and human clinical trials. *Vaccine.* 2021; 39 (2): 202–208. doi:10.1016/j.vaccine.2020.11.042.
86. Roozendaal R., Hendriks J., van Effelterre T., et al. Nonhuman primate to human immunobridging to infer the protective effect of an Ebola virus vaccine candidate. *N.P.J. Vaccines.* 2020; 5 (1): 112. doi:10.1038/s41541-020-00261-9.
87. Anywaine Z., Barry H., Anzala O., et al. Safety and immunogenicity of 2-dose heterologous Ad26.ZEBOV, MVA-BN-Filo Ebola vaccination in children and adolescents in Africa: A randomised, placebo-controlled, multicentre Phase II clinical trial. *PLoS Med.* 2022; 19: e1003865. doi: 10.1371/journal.pmed.1003865.
88. Marzi A., Jankeel A., Menicucci A.R., et al. Single Dose of a VSV-Based Vaccine Rapidly Protects Macaques From Marburg Virus Disease. *Front. Immunol.* 2021; 12: 774026. doi: 10.3389/fimmu.2021.774026.
89. Sarwar U.N., Costner P., Enama M.E., et al. Safety and immunogenicity of DNA vaccines encoding ebolavirus and marburgvirus wild-type glycoproteins in a phase I clinical trial. *J. Infect. Dis.* 2014; 211 (4): 549–557. doi:10.1093/infdis/jiu511.
90. Kibuuka H., Berkowitz N.M., Millard M., et al. 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): 1545–1554. doi:10.1016/S0140-6736 (14)62385-0.
91. Mire C.E., Geisbert J.B., Agans K.N., et al. 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.
92. Hargreaves A., Brady C., Mellors J., et al. Filovirus neutralising antibodies: mechanisms of action and therapeutic application. *Pathogens.* 2021; 10 (9): 1201. doi:10.3390/pathogens10091201.
93. Swenson D.L., Warfield K.L., Larsen T., et al. Monovalent virus-like particle vaccine protects guinea pigs and nonhuman primates against infection with multiple Marburg viruses. *Expert Rev. Vaccines.* 2008; 7 (4): 417–429. doi:10.1586/14760584.7.4.417.
94. Dye J.M., Warfield K., Wells J., et al. 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.
95. Preston K.B., Wong T.A.S., To A., et al. Single-Vial filovirus glycoprotein vaccines: biophysical characteristics and immunogenicity after co-lyophilization with adjuvant. *Vaccine.* 2021; 39 (39): 5650–5657. doi:10.1016/j.vaccine.2021.08.003.
96. Cross R.W., Bornholdt Z.A., Prasad A.N., et al. Combination therapy protects macaques against advanced Marburg virus disease. *Nat. Commun.* 2021; 12 (1): 1891. doi:10.1038/s41467-021-22132-0.
97. Towner J.S., Amman B.R., Sealy T.K., et al. Isolation of genetically diverse Marburg viruses from Egyptian fruit bats. *PLoS Pathog.* 2009; 5: e1000536. doi: 10.1371/journal.ppat.1000536.

