

А.В. Степанов¹, А.Л. Бузмакова^{1,2}, А.В. Потапова^{1,2},
М.А. Юдин^{1,2}, В.Я. Апчел^{3,4}

Геморрагические лихорадки вирусной природы: состояние проблемы и направления создания эффективных средств профилактики и лечения

¹Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, Санкт-Петербург

²Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

³Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

⁴Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург

Резюме. Сделана попытка обобщить данные доступных информационных материалов, посвященных эпидемиологическим аспектам, состоянию и перспективам профилактики и лечения геморрагических лихорадок. Геморрагические лихорадки вирусной природы – зоонозные заболевания, вызываемые вирусами, содержащими рибонуклеиновую кислоту, классифицируются на 4 семейства: *Arenaviridae*, *Bunyaviridae*, *Filoviridae* и *Flaviviridae*. Они распространены по всему миру, а вызывающие их возбудители легко передаются от человека к человеку, тем самым достаточно быстро распространяясь за пределы основного очага биологического заражения. Именно поэтому возбудители геморрагических лихорадок рассматриваются в качестве высококонтагиозных биологических агентов и агентов биотерроризма. К сожалению, на сегодняшний день отсутствуют эффективные средства специфической профилактики и лечения упомянутых инфекций, а терапевтические мероприятия ограничиваются использованием симптоматических средств. В этой связи поиск субстанций с выраженной противовирусной активностью в отношении возбудителей геморрагических лихорадок, способных эффективно защищать от этих инфекций, а также предупреждать их возникновение и распространение, является одним из приоритетных направлений исследований в современной инфектологии, причем с привлечением современных достижений в области молекулярной вирусологии и генной инженерии. Получаемые в этой связи данные позволяют более углубленно понять патогенез геморрагических лихорадок, механизмы взаимодействия возбудителя с организмом хозяина на клеточном уровне, механизмы внутриклеточной репликации вирусов, формирование ответной реакции хозяина на «вирусное вторжение», клинических проявлений заболеваний.

Ключевые слова: геморрагические лихорадки, геморрагическая лихорадка Эбола, геморрагическая лихорадка Марбург, лихорадка западного Нила, лихорадка Ласса, противовирусные химиопрепараты, иммуномодуляторы с интерферонотропной активностью, вакцины, комплексные вакцинальные системы, системы доставки антигенов.

Вирусные геморрагические лихорадки (ВГЛ) – зоонозные заболевания, вызываемые содержащими рибонуклеиновую кислоту (РНК) вирусами, относящимися к 4 семействам: *Filoviridae*, *Flaviviridae*, *Arenaviridae*, *Bunyaviridae*. Наиболее значимыми для человека среди них, особенно в плане поражающих эффектов при чрезвычайных ситуациях биологического характера, являются вирус Эбола (ВЭбо), вирус Марбург (ВМар), вирус желтой лихорадки (ВЖл), вирус Западного Нила (ВЗН), вирус денге (ВДен), вирус Ласса (ВЛас), вирус Хунин (ВХун), вирус Мачупо (ВМач), вирус Сабия, вирус Гуанарито, вирус лихорадки долины Рифт (ВЛДР), вирус Конго-Крымской геморрагической лихорадки (ВККГЛ), хантавирусы и вновь выявленные вирус Алхумра и др. Типично они проявляются в виде геморрагического диатеза, который может являться следствием комплекса патогенетических механизмов (повреждение кровеносных сосудов, тромбоцитопения, диссеминирующее внутрисосудистое свертывание – ДВС). Смертность от геморрагической лихорадки (ГЛ) Эбола может достигать 50–90% [12]. Многолетние наблюдения вспышек ГЛ за период 1976–2014 гг. позволили установить их возникновение в основном в крупных городах Центральной Африки, а в последнее время и мелких населенных пунктах Африканского континента.

В мае 2011 г. Центр по контролю и предупреждению за инфекционными заболеваниями (Соединенные Штаты Америки) зарегистрировал рекордное количество (около 2300 случаев) ГЛ Эбола, включая 1957 смертельных исходов, что составило приблизительно 85%, а в ноябре 2010 г. было зарегистрировано 449 случаев ГЛ Марбург, из них 368 случаев с летальным исходом, что составило примерно 82% [12]. Согласно наблюдениям Всемирной организации здравоохранения, в мире ежегодно регистрируется приблизительно 200000 случаев желтой лихорадки, из них 30000 случаев с летальным исходом, а в странах Северной и Южной Америки в 2007 г. было зарегистрировано более чем 890000 случаев ГЛ денге.

Согласно многочисленным эпидемиологическим исследованиям, ВГЛ наиболее широко распространены в Африке, Юго-Восточной Азии и Южной Америке. В Европе в основном встречаются только Конго-Крымская ГЛ (ККГЛ) и хантавирусы. Вместе с тем другие ГЛ могут переместиться в Европу благодаря туристам, эмигрантам или природным факторам [22].

Для всех случаев вспышек ГЛ характерны следующие особенности:

– наличие переносчиков возбудителей ГЛ и благоприятных климатических условий для их размножения

при недостаточной эффективности или полном отсутствии дезинфекционных мероприятий;

- отсутствие средств иммунопрофилактики в отношении большинства ГЛ;
- низкая осведомленность населения об угрозе заражения возбудителями ВГЛ, в том числе в условиях чрезвычайных ситуаций биологического характера;
- отсутствие эффективных средств лекарственной терапии ВГЛ и др.

Данные о какой-либо специфической терапии или эффективной профилактике в отношении ВГЛ (включая желтую лихорадку) пока отсутствуют. Используется или рекомендуется к использованию только интенсивная симптоматическая и поддерживающая терапия.

Отсутствие специфических препаратов, возможность передачи возбудителей от человека к человеку, опасность использования вирусов ГЛ как биологических поражающих агентов (БПА) и агентов биотерроризма позволяют осуществлять поиск новых направлений в терапии и специфической профилактике таких неотложных состояний [6]. Последнее чрезвычайно важно, поскольку данные мониторинга заболеваемости ВГЛ в приграничных с Российской Федерацией странах, а также увеличение доли зарубежных поездок граждан, в том числе в эндемичные районы, указывают на необходимость проведения мер предупреждения инфицирования возбудителя ВГЛ. Более того, любой иммунологически или генетически подтвержденный диагноз ВГЛ, особенно в нехарактерных ареалах распространения вызываемых эти заболевания возбудителей, служит сигналом о вероятном их применении в качестве потенциальных биологических поражающих агентов или совершении преднамеренных актов биотерроризма [1, 2], а также, возможно, совершении техногенной аварии или катастрофы на биологически опасных объектах при соблюдении следующих условий:

- заболевший в течение месяца до появления клинических проявлений не выезжал в эндемичные страны по ГЛ и не находился в контакте с заболевшим, прибывшим из эпидемически неблагополучных по ГЛ регионов;
- заболевший не является сотрудником биологически опасного объекта (институт, лаборатория, биологическое производство), связанного с использованием в технологическом цикле возбудителей ГЛ;
- заболевший не контактировал с животными, привезенными из эндемичных по ГЛ районов.

Если принять во внимание совокупность вышеизложенного, а также геополитические интересы страны по реализации крупных экономических проектов, в том числе в регионах с неблагоприятной эпидемиологической обстановкой по ВГЛ, с привлечением отечественных специалистов, а также необходимостью сопровождения специальных задач различных ведомств (Министерство обороны Российской Федерации, Министерство Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий, Росатом и др.), становится очевидным, что существенно увеличивается риск поражения при

отсутствии надлежащей профилактики и лечения. Нельзя также не учитывать, что в отсутствие эффективных средств профилактики и лечения ВГЛ заметно увеличивается опасность ВГЛ и для нашей страны, особенно в случае внезапно возникшей эпидемиологической ситуации. На сегодняшний день специфическая профилактика ВГЛ осуществляется только в отношении желтой лихорадки и ГЛ Эбола, что же касается остальных эпидемиологически опасных ГЛ, то в отношении них подобные средства необходимо разработать [15].

Анализ доступных информационных материалов свидетельствует о том, что в настоящее время достаточно интенсивно осуществляются поиск и разработка эффективных средств профилактики и лечения ГЛ, преимущественно с привлечением современных достижений в области молекулярной вирусологии и геномной инженерии на основе углубленного изучения аспектов патогенеза этих инфекций, взаимодействия возбудителей ГЛ с клетками хозяина, их внутриклеточной репликации, ответной реакции хозяина на «вирусное вторжение», клинических проявлений ГЛ [5, 8, 23]. Наличие подобной информации позволило не только выявить ряд перспективных биологически активных продуктов в качестве противовирусных лекарственных препаратов, но и субстанций, целесообразных для применения в качестве компонентов иммунобиологических лекарственных препаратов.

Общеизвестно, что противовирусной активностью обладают как химиопрепараты (собственно противовирусные средства), так и иммуномодулирующие средства с преимущественной интерферонотропной активностью [18]. Применительно к первой категории средств приоритет отдается природным субстанциям с противовирусной активностью, основной механизм действия которых заключается в блокаде взаимодействия вирусных частиц с мембранами клеток макроорганизма и тем самым внутриклеточного цикла репликации возбудителей ГЛ. Наибольший интерес вызывают полисахариды природного и растительного происхождения. При этом в отношении ГЛ подобные субстанции выделены и исследованы в доклинических условиях из бразильских красных морских водорослей *Gymnogongrus griffithsiae* и *Cryptonemia crenulata*, семян *Minosa scabrella* и *Leucaena leucocephala*, листьев морской капусты *Hippophae rhamnoides*, южноамериканских лиан, включая *Uncaria tomentosa*, китайского растения *Alternanthera philoxcroides* (экстракт № 1), который после нескольких обработок превращается в экстракт № 2, идентифицированный как олеановая кислота, из которого в дальнейшем получают экстракт № 3, содержащий бетаин и экстракт № 4, поименованный как 5-оксопролин, насыщенные масляные экстракты из *Lippia alba*, *Lippia origanoides*, *Artemisia vulgaris* и *Oreganum vulgare* [7]. Показана их активность на экспериментальных моделях *in vitro* и *in vivo* с использованием ВЖЛ, ВЭбо, ВДен всех 4 типов и трех штаммов (114, 435 и А9) хантавируса. Заметим, что по выраженности противовирусной активности полисахаридные субстанции сравнимы с традиционным сред-

ством терапии ГЛ – рибавирином. Помимо собственно противовирусного действия растительные экстракты ингибируют процессы секреции мононуклеарами провоспалительных цитокинов и тем самым способствуют снижению выраженности геморрагического синдрома.

Помимо природных субстанций с противовирусной активностью в отношении ГЛ осуществляется активный поиск химических соединений различной структуры с аналогичным механизмом действия. В этом аспекте оценены психотропные средства трифлюоперазин (ТФП) и хлорпромазин (ХПЗ), производные N-арил пуринов, аденозины и их аналоги, малые молекулы, доноры оксида азота, пиразинкарбоксамиды, нитрогенные гетероциклические производные имидазотиазолов, сульфатированные гликозаминогликаны [3, 4, 17, 25, 29]. Противовирусная активность выявлена в той или иной степени у всех испытанных субстанций на моделях *in vitro* и *in vivo* в отношении вирусов Хунин, Такарибе, Пичинда, Эбола, Марнбург, ЛДР, денге и др. Оцененные субстанции нарушают процесс прикрепления вирусных частиц к клеточным культурам, ингибируют репликативный цикл вирусов, индуцируют у инфицированных животных интерферогенез, тем самым облегчая течение инфекций, однако не обладают вирулицидным действием.

Собственно противовирусные химиопрепараты и их перспективные аналоги воздействуют непосредственно на инфекционный агент, подавляя его репликацию и размножение. Вместе с тем вышеприведенные данные свидетельствуют о том, что далеко не всегда удается достичь с помощью таких препаратов полного вирулицидного эффекта.

Геморрагические лихорадки, как уже отмечалось, представляют достаточно серьезную в эпидемиологическом отношении группу инфекций, возбудители которых характеризуются выраженной патогенностью, вирулентностью и контагиозностью применительно к человеческой популяции, что способствует их достаточно быстрому распространению, охвату больших контингентов и нанесению серьезного урона здравоохранению и национальной безопасности государств, на территории которых они регистрируются [17]. Поэтому вопросам профилактики ГЛ уделялось и продолжает уделяться пристальное внимание эпидемиологов и инфекционистов, причем приоритет следует отдать иммунопрофилактике (ИП) как наиболее действенному мероприятию в отношении большинства известных инфекций. Для ГЛ это направление следует признать более чем приоритетным, поскольку к большинству заболеваний данной группы средства ИП отсутствуют.

Следует сказать, что в настоящее время основными направлениями разработки средств ИП в отношении ГЛ признаются два: создание комплексных вакцинальных систем и создание систем доставки антигена, оптимизированной на его презентацию и формирование напряженного иммунитета.

Комплексные вакцинальные системы (КВС) призваны явиться альтернативой существующих средств ИП. В структурном отношении КВС представляют со-

бой наночастицы различной природы, нагруженные наиболее активными в иммунологическом отношении детерминантами возбудителей инфекций [10, 13, 16]. Основным принципом конструирования КВС является повышение защищенности иммуногенных субстанций от воздействия ферментных систем организма и, как следствие, их стабильности и биодоступности в отношении иммунокомпетентных клеток [24]. В структуре КВС наночастицы представляют собой своеобразные биологические платформы, на которых или вокруг которых происходит конструирование самой системы. Наиболее часто используемыми среди них являются полимеры, сополимеры, липосомы и липиды [19, 20, 30]. К настоящему времени получены достаточно обнадеживающие результаты в плане разработки КВС в отношении опасных инфекционных заболеваний (ОИЗ) вирусной природы. При этом основой КВС в этих условиях являются вирусоподобные частицы (ВПЧ). Такой подход обусловлен тем, что нередко при применении векторных вакцин на основе вирусных векторов (вирус везикулярного стоматита, аденовирус и др.), несущих соответствующие вирусные гликопротеины (ГП) возбудителей, в отношении которых должна создавать иммунитет вакцина, упомянутые векторы могут генерировать более сильный иммунный ответ, чем в отношении несущего специфического антигена, даже вызывать виремию. Поэтому современные биотехнологические конструкции противовирусных КВС включают ВПЧ, вирусный гликопротеин, индуктор эндогенного интерферона (ИФН). Перспективность их применения доказана в исследованиях на экспериментальных моделях ГЛ филовиральной, флавивиральной и альфовирусной природы. Применительно к ГЛ, вызванным флавивирусами, в частности, показано, что эффективность КВС в данных условиях во многом определяется формой частиц, определяющих их платформу. Если при создании КВС в качестве платформы используются ВПЧ палочковидной формы, то препарат преимущественно воздействует на клетки фагоцититарной системы, а если сферической формы диаметром не менее 40 нм, то препарат преимущественно активирует антителогенез. Комплексные вакцинальные системы в отношении ГЛ альфовирусной природы в основном разрабатываются с применением существующих инактивированных вакцин, которыми нагружают биологические платформы, состоящие из микрочастиц PLGA. Разработанная в этой связи КВС оценивалась в условиях двукратной с интервалом 21 сут иммунизации, причем первоначально КВС иммунизировали мышей подкожно или интратрахеально, а повторно – перорально, подкожно или интратрахеально. Наиболее эффективной оказалась КВС при повторной иммунизации интратрахеально, в результате чего регистрировались максимальные титры секреторных анти-ВЭЛ IgG и IgA, а также практически 100% уровень защиты в сравнении с использованием КВС при повторном введении перорально или подкожно.

Последние достижения в технологиях доставки векторов, иммунологии и базовой вирусологии привели к более глубокому пониманию молекулярных и клеточных ме-

ханизмов, посредством которых иммунобиологические лекарственные препараты (ИЛП) должны стимулировать клеточную и гуморальную составляющую адаптивного иммунного ответа. Перспективные на сегодняшний день способы доставки приведены в таблице.

Вирусные векторы являются средствами доставки специфического антигенного материала к иммунокомпетентным клеткам с целью формирования к нему специфического клеточного и гуморального иммунного ответа. Основным преимуществом вирусных векторных вакцин является возможность экспрессии антигенов активного вируса инфекции, в отношении которых формируются специфические антитела (рис.).

Важным аспектом конструирования вирусных векторных вакцин в отношении новой нозологической формы инфекции является то, что характеристики, тип и напряженность иммунитета, а также безопасность и технология производства определяются преимущественно вектором, а не специфическим антигенным материалом.

Несмотря на антигенную разрозненность этиологических агентов ГЛ, достаточно трудно получить универсальную и эффективную вакцину в отношении всех ГЛ, даже если ее разрабатывать по типу векторной вакцины. Возможно, это окажется достижимым, если пойти по пути создания КВС, однако пока такой подход в доступной литературе не обсуждается. Поэтому в настоящее время основная стратегия создания векторных вирусных вакцин в отношении ГЛ основывается на использовании ВПЧ, которые напоминают структуру вирусных белков, но не содержат вирусного генетического материала. ВПЧ могут продуцироваться различными типами клеточных культур. Эти частицы имеют морфологию, близкую широким типам вирусов. Они представляют вирусные антигены в нативном состоянии, а также легко распознаются иммунной системой [26, 28]. Sun et al. [27] изучали потенциал рекомбинантных ВПЧ, продуцируемых в клетках насекомых с использованием бакуловирусной экспрессированной системы. Эти исследования показали, что двукратная иммунизация мышей 50 мкг Эбола-ВПЧ индуцировала выработку высокого уровня антител про-

тив гликопротеина вируса Эбола, обеспечивая полную защиту иммунизированных животных. Более того, использование адъюванта обеспечивало значительное снижение прививочной дозы Эбола-ВПЧ без снижения уровня защиты. Разработана рекомбинантная вакцина на основе ЛДР-ВПЧ, которая при трехкратной иммунизации мышей обеспечивала выработку высоких титров антител для защиты животных против инфицирования летальными дозами одноименного вируса. При этом вакцинация ЛДР-ВПЧ ингибировала репликацию вируса ЛДР, а препарат не оказывал побочного действия.

Показана перспективность использования векторной вакцины против ГЛ Марбург на основе вектора, в качестве которого выступил вирус везикулярного стоматита (ВВС), в геном которого был встроен ген, кодирующий гликопротеин (ГП) вируса ГЛ Марбург, штамм Musoke [21]. При оценке препарата в опытах на обезьянах, инфицированных в дальнейшем двумя штаммами вируса ГЛМ, а именно Musoke и Ravn, оказалось, что у иммунизированных и инфицированных животных отсутствовали симптомы заболевания. Аналогичным образом с использованием в качестве вектора ВВС была разработана вакцина, экспрессирующая гликопротеин вируса Эбола [11]. В результате всесторонней доклинической оценки препарата на трех видах лабораторных животных (морских свинках, мышах и обезьянах) установлено, что выживаемость иммунизированных морских свинок спустя 24 ч после заражения составила 50%, а иммунизированных мышей – 100%. Среди иммунизированных обезьян спустя 20–30 мин после заражения было защищено 50% особей.

Появились сообщения относительно создания поликомпонентной векторной вакцины в отношении ГЛ [14]. В этом аспекте сконструирована вакцина против двух штаммов вируса Эбола (Заир и Судан), которая обладает способностью защищать приматов не только против этих штаммов, но и против недавно выявленного штамма вируса Эбола (Bundibugyo). Стратегия иммунизации в данных условиях представляет собой «первичнуюgrundиммунизацию», поскольку первоначально животные были вакцинированы ДНК, кодирующей гликопротеин вируса Эбола (штаммы Заир и Судан), а спустя год эти же животные были

Таблица

Относительные преимущества и недостатки технологий платформы вакцин [9]

Платформа	Преимущества	Недостатки
Ослабленный вирусный вектор (RNS)	Развитие гуморальных и Т-клеточных ответов. Доступно несколько платформ. Простое производство через вирусную культуру	Избирательное действие может привести к снижению выраженности эффектов или возвращению к вирулентности
Дефектный вектор репликации (LNS)	Безопасный. Развитие гуморальных и клеточных ответов	Производство может потребовать дополнительных этапов и клеточных линий
Вирусоподобные частицы	Индукция гуморальных и Т-клеточных ответов. Безопасный	Производственные затраты могут быть высокими и требовать нескольких этапов
Открытые нуклеиновые кислоты	Безопасность, быстрое производство	Более низкие уровни индуцированных иммунных реакций
Синтетические пептиды	Безопасность, простое производство	Неопределенная иммуногенность
Инактивированные вирусы	Безопасный. Существует нормативно-правовая база	Сомнительная (но иногда эффективная) иммуногенность

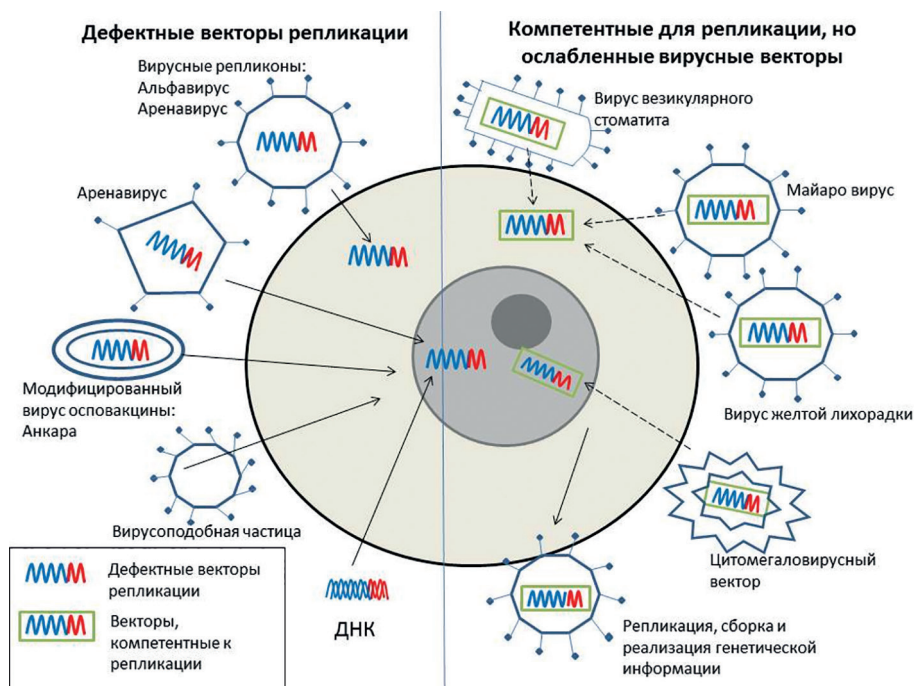


Рис. Технологии платформы, основанные на вирусных векторах

иммунизированы векторной вакциной, основанной на рекомбинантном аденовирусе, кодирующем поверхностный гликопротеин вируса Эбола (штамм Заир). После повторной иммунизации животных заражали летальной дозой одноименного вируса, в результате ни у одного из них не регистрировали симптомов заболевания. На этом фоне у иммунизированных особей выявлен сильный клеточный и гуморальный ответ против гликопротеина вируса Эбола (штамм Заир) и гликопротеина вируса Эбола (штамм Bundibugyo), несмотря на то, что вакцина не содержала в своем составе каких-либо антигенов вируса Эбола (штамм Bundibugyo).

В настоящее время активно разрабатываются иные подходы в плане эффективной профилактики и терапии ГЛ. При этом основное внимание уделяется малым РНК (мРНК)-технологиям, направленным на ингибирование экспрессии генов вирусов и репликации самих возбудителей. Основная трудность в воспроизведении такого подхода заключается во внедрении мРНК в клетки-мишени *in vivo*. Одним из возможных способов преодоления этого недостатка является погружение мРНК в липосомы. Эффективность подобных препаратов показана на модели ГЛ Эбола. Под влиянием препарата репликация вируса Эбола (штамм Заир) *in vitro* ингибируется, а продукция вирионов снижается в 10 раз. Более эффективно эти процессы протекают в случае комбинированного применения липосомальной формы мРНК с иммуноглобулинами. В исследованиях на обезьянах (*Rhesus macaques*), которым вводили такой коктейль в дозе 2 мг/кг начиная через 30 мин после заражения и далее на 1, 3 и 5 сут после заражения, показано, что их выживаемость составляет 66%, если же курс иммуни-

зации составлял 7 доз липосомальной формы мРНК с началом через 30 мин после заражения и далее ежедневно в течение 6 последующих дней, выживаемость инфицированных животных составляла 100%.

Заключение. В целом данные об эффективности терапии и профилактики ГЛ в настоящее время чрезвычайно актуальны. Отсутствие активных препаратов против вирусов, вызывающих эти заболевания, высокий риск летального исхода среди соответствующих пациентов, заболеваемость животных, приводящая к высоким экономическим потерям, возможность трансмиссивного распространения инфекции за пределы эндемичного региона заставляют ученых проводить исследования в области поиска и разработки новых подходов профилактики и лечения ГЛ, прежде всего ИЛП и противовирусных препаратов, что в конечном итоге делает эти исследования необходимыми и актуальными. В данном аналитическом обзоре сделана попытка сфокусировать внимание на природных и синтетических субстанциях, которые целесообразно использовать в качестве кандидатов при создании эффективных противовирусных препаратов, а также КВС и векторных вакцинах как потенциальных кандидатах для совершенствования ИП ГЛ, что в конечном итоге может существенно помочь в борьбе с этими заболеваниями. Пока подтверждение этих перспектив носит в основном экспериментальный характер, тем не менее результаты исследований *in vitro* и *in vivo* во многих случаях имеют положительный характер, что свидетельствует о правильности выбранных исследовательских направлений.

Литература

1. Баранова, Н.Н. Медицинская эвакуация при ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций: маршрутизация,

- критерии качества / Н.Н. Баранова, С.Ф. Гончаров // Скорая медицинская помощь. – 2019. – Т. 20. – С. 4.
2. Кенембаева, А.С. Вирусные геморрагические лихорадки с точки зрения биотерроризма / А.С. Кенембаева, З.М. Исмаилова // Фундаментальные и прикладные исследования в современном мире. – 2017. – Vol. 20 (1). – P. 134–137.
 3. Aman, M.J. Development of a broad-spectrum antiviral with activity against Ebola virus / M.J. Aman [et al.] // Antivir Res. – 2009. – Vol. 83. – P. 245–251.
 4. Barradas, J.S. Imidazo [2,1-b] thiazole carbohydrate derivatives: Synthesis and antiviral activity against Junin virus, agent of Argentine hemorrhagic fever / J.S. Barradas [et al.] // Eur. J Med. Chem. – 2011. – Vol. 46. – P. 259–264.
 5. Becker, S. Marburg virus regulates the IRE1/XBP1-dependent unfolded protein response to ensure efficient viral replication / S.Becker [et al.] // Emerg Microbes Infect. – 2019. – Vol. 8. – P. 1300–1313.
 6. Borio, L. Hemorrhagic fever viruses as biological weapons medical and public health management / L. Borio [et al.] // JAMA. – 2002. – Vol. 287, № 18. – P. 2391–405.
 7. Bray, M. Experimental therapy of filovirus infections / M. Bray, J. Paragas // Ibid. – 2002. – Vol. 54. – P. 1–17.
 8. Diamond, M.S. West Nile virus infection and immunity / M.S. Diamond [et al.] // Nature Reviews Microbiology volume. – 2013. – Vol. 11. – P. 115–128.
 9. Dowall, S. Emerging viruses and current strategies for vaccine intervention / S. Dowall [et al.] // Clinical and Experimental Immunology. – 2019. – Vol. 196. – P. 157–166.
 10. Fan, Y. Cationic liposome-hyaluronic acid hybrid nanoparticles for intranasal vaccination with subunit antigens / Y. Fan [et al.] // J. Control Rel. – 2015. – Vol. 208. – P. 121–129.
 11. Feldmann, H. Ebola haemorrhagic fever / H. Feldmann, T.W. Geisbert. – Lancet. – 2011. – Vol. 373. – P. 849–862.
 12. Geisbert, T.W. Postexposure protection of non-human primates against a lethal Ebola virus challenge with RNA interference: a proof-of-concept study / T.W. Geisbert [et al.] // Lancet. – 2010. – Vol. 375. – P. 1896–905.
 13. Haughney, S.L. Effect of nanovaccine chemistry on humoral immune response kinetics and maturation / S.L. Haughney [et al.] // Nanoscale. – 2014. – Vol. 6. – P. 13770–13778.
 14. Hensley, L.E. Demonstration of cross-protective vaccine immunity against an emerging pathogenic Ebolavirus species / L.E. Hensley [et al.] // PLoS Pathogens. – 2010. – Vol. 6, № 5. – e1000904.
 15. Husna, A. Ebola Virus: An Updated Review on Immunity and Vaccine / A. Husna [et al.] // MOJ Proteomics Bioinform. – 2018. – Vol. 7. – Issue. 1.00205.
 16. Irvine, D.J. Synthetic Nanoparticles for Vaccines and Immunotherapy / D.J. Irvine [et al.] // Chem. Rev. – 2015. – Vol. 115. – P. 11109–11146.
 17. Kato, D. Antiviral activity of chondroitin sulphate E targeting dengue virus envelope protein / D. Kato [et al.] // Ibid. – 2010. – Vol. 88. – P. 236–243.
 18. Kiselev, O.I. Ebola hemorrhagic fever: Properties of the pathogen and development of vaccines and chemotherapeutic agents / O.I.Kiselev, A.V.Vasin, E.G.Deeva [et al.] // Molecular Biology. – 2015. – Vol. 49. – P. 480–493.
 19. Kuai, R. Lipid-based nanoparticles for vaccine applications / In: Jo H, Jun HW, Shin J, Lee SH, editors. Biomedical Engineering: Frontier Research and Converging Technologies. – 2015 – P. 177–197.
 20. Marasini, N. Oral delivery of nanoparticle-based vaccines / N. Marasini [et al.] // Expert Rev. Vaccines. – 2014. – Vol. 13. – P. 1361–1376.
 21. Marzi, A. «Protection Against Marburg Virus Using a Recombinant VSV-Vaccine Depends on T and B Cell Activation» / A. Marzi [et al.] // Front Immunol. – 2019. – Vol. 9, № 4. – P. 03071.
 22. Mirski, T. Globalizacja a choroby zakaźne / T. Mirski [et al.] // Przegl. Epidemiol. – 2011. – Vol. 65. № 4. – P. 651–658.
 23. Rivera, A. Molecular mechanisms of Ebola pathogenesis / A. Rivera [et al.] // J. Leukoc. Biol. – 2016. – Vol. 100. – P. 889–904.
 24. Sahdev, P. Biomaterials for nanoparticle vaccine delivery systems / P. Sahdev [et al.] // Pharm. Res. – 2014. – Vol. 31. – P. 2563–2582.
 25. Smith, D.R. Inhibition of heat-shock protein 90 reduces Ebola virus replication / D.R. Smith [et al.] // Antivir Res. – 2010. – Vol. 87. – P. 187–194.
 26. Sun, J. Core-controlled polymorphism in virus-like particles / J. Sun [et al.] // PNAS. – 2007. – Vol. 104, № 4. – P. 1354–1359.
 27. Sun, Y. Protection against lethal challenge by Ebola virus-like particles produced in insect cells / Y. Sun [et al.] // Virology. – 2009. – Vol. 383. – P. 12–21.
 28. Yang, C.E. Protection against filoviruses infection: virus particle vaccines / C.E. Yang, L. Ye, R.W. Compans // Expert Rev. Vacc. – 2008. – Vol. 79. – P. 333–344.
 29. Yermolina, M.V. Discovery, synthesis, and biological evaluation of a novel group of selective inhibitors of filoviral entry / M.Y.Yermolina [et al.] // J. Med. Chem. – 2011. – Vol. 54, № 3. – P. 765–781.
 30. Yue, H. Polymeric micro/nanoparticles: Particle design and potential vaccine delivery applications / H. Yue // Vaccine. – 2015. – Vol. 33. – P. 5927–5936.

A.V. Stepanov, A.L. Buzmakova, A.V. Potapova, M.A. Yudin, V.Ya. Apchel

Hemorrhagic fevers of viral nature. State of the problem and directions for creating effective means of prevention and treatment

Abstract. An attempt to summarize the data of available information materials on epidemiological aspects, the state and prospects of prevention and treatment of hemorrhagic fevers was. Hemorrhagic fevers of viral nature-zoonotic diseases caused by viruses containing ribonucleic acid are classified into 4 families: *Arenaviridae*, *Bunyaviridae*, *Filoviridae* and *Flaviviridae*. They are spread all over the world, and their pathogens are easily transmitted from person to person, thereby spreading quickly enough beyond the main focus of biological infection. That is why the causative agents of hemorrhagic fevers are regarded as highly contagious biological agents, and agents bioterrorism. Unfortunately, there are currently no effective means of specific prevention and treatment of these infections, and therapeutic measures are limited to the use of symptomatic means. In this regard, the search for substances with pronounced antiviral activity against pathogens of hemorrhagic fevers that can effectively protect against these infections, as well as prevent their occurrence and spread is one of the priority areas of research in modern Infectology, and with the involvement of modern achievements in the field of molecular Virology and genetic engineering. The data obtained in this regard allow a more in-depth understanding of the pathogenesis of hemorrhagic fevers, the mechanisms of interaction of the pathogen with the host at the cellular level, the mechanisms of intracellular replication of viruses, the formation of the host's response to «viral invasion» and clinical manifestations of diseases.

Key words: hemorrhagic fevers, Ebola hemorrhagic fever, Marburg hemorrhagic fever, West Nile fever, Lassa fever, antiviral chemotherapy drugs, immunomodulators with interferogenic activity, vaccines, complex vaccine systems, antigen delivery systems.

Контактный телефон: 8-921-740-33-88; e-mail: gniiivm_15@mail.ru