

- Ben Yahia A. et al. NS5A(ISDR-V3) region genetic variability of Tunisian HCV-1b strains: Correlation with the response to the combined interferon/ribavirin therapy. *J. Med. Virol.* 2009; 81(12): 2021—8.
5. MacDonald A., Harris M. Hepatitis C virus NS5A: tales of a promiscuous protein. *J. Gen. Virol.* 2004; 85(9): 2485—502.
  6. Muñoz de Rueda P., Casado J., Patón R., Quintero D., Palacios A., Gila A. et al. Mutations in E2-PePHD, NS5A-PKRBD, NS5A-ISDR, and NS5A-V3 of hepatitis C virus genotype 1 and their relationships to pegylated interferon-ribavirin treatment responses. *J. Virol.* 2008; 82(13): 6644—53.
  7. Noguchi T., Tamori A., Ogura N., Hori Y., Ikeda S., Nishiguchi S. Investigation of interferon- $\alpha$  response by a single amino acid substitution of nonstructural protein 5A in hepatitis C virus-infected patients. *J. Interferon Cytokine Res.* 2011; 31(8): 589—99.
  8. Sillanpää M., Melén K., Porkka P., Fagerlund R., Nevalainen K., Lappalainen M. et al. Hepatitis C virus core, NS3, NS4B and NS5A are the major immunogenic proteins in humoral immunity in chronic HCV infection. *J. Virol.* 2009; 6: 84.
  9. Desombere I., Van Vlierberghe H., Weiland O., Hultgren C., Sällberg M., Quiroga J. et al. Serum levels of anti-NS4a and anti-NS5a predict treatment response of patients with chronic hepatitis C. *J. Med Virol.* 2007; 79(6): 701—13.
  10. Swadling L., Capone S., Antrobus R.D., Brown A., Richardson R., Newell E.W. et al. A human vaccine strategy based on chimpanzee adenoviral and MVA vectors that primes, boosts, and sustains functional HCV-specific T cell memory. *Sci. Transl. Med.* 2014; 6(261): 261ra153.

Поступила 18.04.16

Принята в печать 24.05.16

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 615.373:547.962.4].03:616.98:578.833.3]-084

**Борисевич И.В.<sup>1</sup>, Черникова Н.К.<sup>2</sup>, Марков В.И.<sup>2</sup>, Краснянский В.П.<sup>2</sup>, Борисевич С.В.<sup>2</sup>, Рождественский Е.В.<sup>2</sup>**

## ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА ИЗ СЫВОРОТКИ КРОВИ ЛОШАДЕЙ В КАЧЕСТВЕ СРЕДСТВА ЭКСТРЕННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ЛИХОРАДКИ ЭБОЛА

<sup>1</sup>Центр планирования и координации научно-исследовательских работ ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, 119002, г. Москва;

<sup>2</sup>ФГБУ «48 Центральный научно-исследовательский институт» Минобороны России, 141306, г. Сергиев Посад

**Цель работы** — оценка безопасности и эффективности специфического гетерологичного иммуноглобулина при однократном внутримышечном введении в целях экстренной профилактики геморрагической лихорадки Эбола. **Материалы и методы.** Иммуноглобулин против лихорадки Эбола из сыворотки крови лошадей однократно внутримышечно вводили в качестве средства экстренной профилактики 28 лицам по эпидемическим показаниям после повреждения кожных покровов при работе с инфицированными материалами или контакта с зараженной кровью. Проведено клинико-лабораторное обследование 24 человек после однократного внутримышечного введения гетерологичного иммуноглобулина Эбола. Пробы сывороток крови людей исследовали на наличие иммуноглобулина Эбола и антител к лошадиному гамма-глобулину через 30 и 60 дней после экстренной серопротекции. **Результаты.** После проведения экстренной профилактики специфическим гетерологичным иммуноглобулином ни один человек не заболел лихорадкой Эбола. Клинико-лабораторное обследование не выявило ни одного случая развития аллергической реакции немедленного типа в ответ на введение препарата. Среди лиц с нормальным аллергологическим анамнезом количество местных реакций в ответ на проведение экстренной профилактики составило 31%, общих реакций в виде легкой сывороточной болезни — 13%. У лиц с неблагоприятным анамнезом при введении препарата на фоне десенсибилизирующей терапии реакций практически не было; при ее отсутствии местные реакции имели место у 50%, сывороточная болезнь легкой степени — у 17%, средней степени — у 33% указанных лиц. В целом при соблюдении правильной тактики применения иммуноглобулина количество местных и распространенных аллергических реакций замедленного типа составило 28 и 6%, развитие сывороточной болезни легкой степени зарегистрировано у 11% пациентов. Ожидаемый период невосприимчивости реципиента к вирусу лихорадки Эбола при экстренной профилактике специфическим гетерологичным иммуноглобулином составляет не более 30 сут. **Заключение.** Применение иммуноглобулина против лихорадки Эбола из сыворотки крови лошадей в качестве средства экстренной профилактики эффективно и при соблюдении принципа десенсибилизации по показаниям относительно безопасно.

**Ключевые слова:** иммуноглобулин из сыворотки крови лошадей; эффективность; безопасность; экстренная профилактика; анафилактикогенность.

**Для цитирования:** Борисевич И.В., Черникова Н.К., Марков В.И., Краснянский В.П., Борисевич С.В., Рождественский Е.В. Опыт клинического применения специфического иммуноглобулина из сыворотки крови лошадей в качестве средства экстренной профилактики лихорадки Эбола. *Вопросы вирусологии.* 2017; 62(1): 25-29.

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2017-62-1-25-29>

**Borisevich I.V.<sup>1</sup>, Chernikova N.K.<sup>2</sup>, Markov V.I.<sup>2</sup>, Krasnianskiy V.P.<sup>2</sup>, Borisevich S.V.<sup>2</sup>, Rozhdestvenskiy E.V.<sup>2</sup>**  
**AN EXPERIENCE IN THE CLINICAL USE OF SPECIFIC IMMUNOGLOBULIN FROM HORSE BLOOD  
SERUM FOR PROPHYLAXIS OF EBOLA HAEMORRHAGIC FEVER**

<sup>1</sup>Centre for Research Planning and Coordination, Scientific Centre for Expertise of Medical Application Products, Moscow, 119002, Russian Federation;

<sup>2</sup>Central Research Institute № 48, Sergiev Posad, 141306, Russian Federation

**Для корреспонденции:** Черникова Наталья Константиновна, канд. биол. наук, старший научный сотрудник ФГБУ «48 Центрального научно-исследовательского института» Министерства обороны Российской Федерации, 141306, г. Сергиев Посад. E-mail: 48cni@mil.ru

The aim of this work was to estimate the efficacy and safety of single intramuscular introduction of specific heterologous immunoglobulin as prophylactic drug against Ebola hemorrhagic fever.

**Materials and methods.** The specific heterologous immunoglobulin was introduced as a special prophylactic drug to 28 patients in epidemic situations, after skin hurt with infectious materials or contact with infectious blood. Clinico-laboratory observation was performed in 24 subjects after single intramuscular introduction of heterologous immunoglobulin Ebola. The samples of blood serum were investigated for immunoglobulin Ebola and antibodies to horse gamma-globulin on the 30th and 60th days after prophylaxis.

**Results.** None of the subjects of the study contracted Ebola fever. There were no anaphylactic reactions after special prophylaxis with specific heterologous immunoglobulin. Among the subjects with normal allergic state 31% responded with local reactions; 13%, with a general reaction (mild case of the serum disease). Almost no reaction was observed in patients with unfavorable allergic state subjected to desensitizing therapy; in the absence of desensitizing therapy, 50% of patients with unfavorable allergic state exhibited local reactions; 17%, mild cases of the serum disease; 33%, moderate cases of the serum disease. In summary, if the tactics of immunoglobulin application was right, the quantity of local allergic reactions was 28%; of wide spread reactions, 6%. Weak serum disease was observed in 11% of the subjects. The prognostic period of resistance to Ebola fever was less than 30 days.

**Conclusion.** The prophylactic use of specific immunoglobulin from horse blood serum against hemorrhagic Ebola fever is effective and relatively safe in patients subjected to desensitizing therapy.

**Key words:** *specific immunoglobulin from horse blood serum; efficacy; safety; prophylactic use; anaphylactogenicity.*

**For citation:** Borisevich I.V., Chernikova N.K., Markov V.I., Krasnianskiy V.P., Borisevich S.V., Rozhdestvenskiy E.V. An experience in the clinical use of specific immunoglobulin from horse blood serum for prophylaxis of Ebola haemorrhagic fever. *Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian journal)*. 2017; 62(1): 25-29. (In Russ.).

DOI: [http://dx.doi.org/ 10.18821/0507-4088-2017-62-1-25-29](http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2017-62-1-25-29)

**For correspondence:** Natalya K. Chernikova, Professor, Candidate of Biological Sciences, Senior research scientist, Central Research Institute № 48, Sergiev Posad, 141306, Russian Federation. E-mail: 48cnii@mil.ru

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

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

Received 03 March 2016

Accepted 29 March 2016

## Введение

Возбудитель геморрагической лихорадки Эбола является особо опасным вирусом, относящимся к I группе патогенности. Он вызывает у человека высококонтагиозное тяжелое и быстротечное инфекционное заболевание с летальностью до 90%. Заражение в основном происходит в результате прямого контакта с контаминированными материалами при попадании вируса на кожу и слизистые оболочки. Общий индекс контагиозности для незащищенного медицинского персонала составляет 81%, в семейных очагах — 23% [1]. Имеются данные, подтверждающие возможность аэрозольной передачи вируса Эбола от человека к человеку [2], данный путь заражения также экспериментально доказан на обезьянах [3, 4].

Ареал распространения вируса Эбола — зона влажных тропических лесов Центральной и Западной Африки, однако в условиях развития туризма, постоянного увеличения международных грузовых и пассажирских перевозок велика вероятность завозных случаев лихорадки Эбола в Россию из эндемичных стран. Крупные вспышки лихорадки Эбола перманентно регистрируют в странах Африки. Особую озабоченность международной общественности вызвала эпидемия 2014—2015 гг., которая охватила Гвинею, Сьерра-Леоне и Либерию, а затем распространилась на территорию Сенегала и Нигерии. По данным на 8 мая 2015 г., в результате эпидемии погибли более 11 тыс. человек и более 26 тыс. были инфицированы, включая 5 тыс. детей [5].

Средства профилактики и лечения лихорадки Эбола до сих пор практически отсутствуют. В Научно-исследовательском институте микробиологии МО РФ в 90-е годы XX столетия разработан иммуноглобулин против лихорадки Эбола из сыворотки крови лошадей, жидкий [6]. Препарат был зарегистрирован в Государственном реестре лекарственных средств и разрешен для

медицинского применения и промышленного выпуска в РФ (регистрационное удостоверение № 96/309/123/8) [7—9].

Имуноглобулин против лихорадки Эбола из сыворотки крови лошадей высокоэффективен благодаря высокой специфической активности, его получение не сопряжено с риском контаминации ВИЧ, возбудителями гепатита С и других гемоконтактных инфекций, а объем выпуска не ограничен количеством донорской крови [6, 10—12]. Однако существенным недостатком препарата является анафилактикогенность, характерная для всех гетерологичных иммуноглобулинов. Применение иммуноглобулина против лихорадки Эбола особенно актуально в целях экстренной профилактики, поскольку любой контакт с возбудителем может быть приравнен к заражению. Наиболее эффективно его введение непосредственно после контакта с материалами, содержащими вирулентный штамм вируса, или с больным лихорадкой Эбола [6, 11].

Цель работы — оценка безопасности и эффективности специфического гетерологичного иммуноглобулина при однократном внутримышечном введении в целях экстренной профилактики геморрагической лихорадки Эбола.

## Материал и методы

В период с 1996 по 1999 г. иммуноглобулин против лихорадки Эбола из сыворотки крови лошадей был введен однократно в объеме 6 мл в целях экстренной профилактики 28 лицам в возрасте от 12 до 59 лет. Эффективность оценивали по отсутствию заболевания, безвредность — по результатам двухмесячного наблюдения (20 дней в условиях стационара) за 24 здоровыми лицами после однократного внутримышечного введения иммуноглобулина [13]. Обследование включало клинико-лабораторные исследования, а также определение в

крови пациентов остаточного уровня лошадиного иммуноглобулина и антител к гамма-глобулину из сыворотки крови лошадей методом количественного твердофазного иммуноферментного анализа (ТФИФА) через 30 и 60 сут после введения.

Реакции на введение иммуноглобулина классифицировали как немедленные, наступившие сразу после инъекции (с 4-х по 6-е сутки) и отдаленные (через 2 нед и позднее).

Тактику введения препарата определяли на основании анамнеза и уровня сенсибилизации человека к лошадиному иммуноглобулину по результатам внутрикожной пробы. 16 из 24 человек ранее не получали препараты лошадиной сыворотки и имели отрицательную реакцию на внутрикожную пробу, поэтому иммуноглобулин вводили без десенсибилизирующей терапии. В анамнезе 8 человек отмечено применение гетерологичных сывороточных препаратов. Двум из них, показавшим положительную реакцию на внутрикожную пробу, иммуноглобулин вводили на фоне десенсибилизирующей терапии (10% раствор глюконата кальция внутримышечно и 30 мг преднизолона внутримышечно), 6 пациентам с неблагоприятным анамнезом, но отрицательной пробой — без сопровождающих средств.

Статистическую обработку данных проводили согласно общепринятым методам [14].

### Результаты

Об эффективности иммуноглобулина свидетельствует отсутствие заболевания лихорадкой Эбола после экстренной профилактики у 28 человек. Трех из них иммуноглобулин ввели в связи с повреждением кожных покровов при работе с животными или культурой клеток, инфицированными вирулентным вирусом Эбола (штамм Заир), одному — после контакта с предположительно инфицированной вирусом Эбола кровью, 24 — по эпидемическим показаниям.

Результаты клинико-лабораторного обследования 24 лиц (табл. 1) показали, что при профилактическом введении специфического иммуноглобулина не отмечено ни одной выраженной реакции немедленного типа. В 1-й группе из 16 человек (ранее гетерологичные препараты из сыворотки крови лошадей не вводили) 5 (31%) ответили на инъекцию иммуноглобулина только кожной местной реакцией замедленного типа: на 5—6-е сутки пациенты жаловались на зуд в области инъекции, который у 4 человек регистрировали в течение 2—3 последующих суток, у пятого — в течение 5 сут. У двух других лиц из

данной группы отмечены общие реакции: у одного из них наблюдали повышение температуры тела до 37,1°C на следующие сутки после инъекции, на 9-е сутки в месте введения препарата появилась сыпь по типу крапивницы (площадь высыпания 10 × 10 см), у другого на 5-е сутки регистрировали зуд и сыпь уртикарного характера, на 6-е сутки — тахикардию (ЧСС 120 в минуту), боли в области желчного пузыря, обострение хронического холецистита и, наконец, болезненность и ограничение подвижности в области правого коленного сустава (анализ крови на 14-е сутки после применения иммуноглобулина выявил увеличение СОЭ (18 мм/ч) и незначительное повышение количества палочкоядерных нейтрофилов. Обоим пациентам поставлен диагноз «сывороточная болезнь в легкой форме», симптомы которой купировали применением супрастина и диклофенака. Кроме того, у 1 из 16 человек при отсутствии реакции кожи в месте введения препарата наблюдали обострение хронического холецистита, сопровождающееся появлением сыпи на теле на 9-е сутки после инъекции с одновременным подъемом температуры тела до 37,1°C. По словам пациента, такие явления у него бывали и ранее при изменении характера питания, что ставит под сомнение обусловленность данных изменений специфическим иммуноглобулином. Помимо перечисленных реакций, у 1 из 16 пациентов на 2-е сутки после введения препарата регистрировали повышение температуры тела до 37,2°C и развитие острого респираторного заболевания, а у другого на 9-й день однократно регистрировали боль в области грудины. Остальные 6 из 16 человек не имели жалоб. Следовательно, в 1-й группе у 31% обследованных лиц отмечены местные аллергические реакции слабого характера, у 13% они переросли в общие реакции в виде сывороточной болезни легкой степени тяжести. Реакция одного пациента оценена как сомнительная.

Во 2-й группе лиц из 8 человек с отягощенным анамнезом у двух внутрикожная проба была положительной, поэтому иммуноглобулин им ввели на фоне десенсибилизирующей терапии. В результате у одного пациента аллергической реакции на препарат не было, а у другого в течение 3 сут, начиная с 6-х суток после инъекции, наблюдали реакцию в виде уртикарной сыпи на теле, которая исчезла после применения супрастина.

У 6 пациентов с неблагоприятным анамнезом, которым препарат вводили без десенсибилизирующего прикрытия, реакции на лошадиный белок были выражены сильнее. У трех из них развилась местная кожная аллергическая реакция на 2—6-е сутки после инъекции,

Таблица 1

Реактогенность иммуноглобулина против лихорадки Эбола из сыворотки крови лошадей при клиническом применении

Анамнез в группе лиц	Десенсибилизация	Число пациентов	Клинические проявления, %			
			аллергические замедленные реакции		сывороточная болезнь	
			местные	распространенные	легкой степени	средней степени
Нормальный	Отсутствовала	16	31	0	13	0
Неблагоприятный*	Имела место	2	0	50	0	0
Неблагоприятный*	Отсутствовала	6	50	0	17	33
Всего по трем группам...	—	24	33	4	13	8
При правильной тактике экстренной профилактики	—	18	28	6	11	0

Примечание. Здесь и в табл. 2: \* — в анамнезе отмечено применение препаратов из сыворотки крови лошадей.

Таблица 2

Уровень антител к лошадиному гамма-глобулину у людей после применения иммуноглобулина против лихорадки Эбола из сыворотки крови лошадей

Анамнез в группе лиц	Уровень сероконверсий к лошадиному гамма-глобулину, %		Титр ИФАт	
	через 30 сут	через 60 сут	через 30 сут	через 60 сут
Нормальный	58	87	1:25	1:160
Неблагоприятный*	71	71	1:2540	1:160
Всего...	62	82	1:2540	1:160

у четвертого — сывороточная болезнь легкой степени тяжести, у пятого — сывороточная болезнь средней тяжести (сливная сыпь по всему телу, субфебрильная температура на 7-е и 8-е сутки, отек Квинке, увеличение и болезненность паховых лимфоузлов, тахикардия, боли в суставах верхних и нижних конечностей), у шестого — также сывороточная болезнь средней степени тяжести с начинающимся отеком Квинке, осложнившаяся полиартритом и обострением миокардита.

В целом по всем группам количество местных кожных реакций составило 33%, распространенных местных реакций — 4%, общих реакций в виде сывороточной болезни — 21% (из них легких 13% и средней степени тяжести 8%). Если исключить группу из 6 человек, которым, несмотря на неблагоприятный анамнез, иммуноглобулин вводили без предварительной десенсибилизации (заведомо неправильная тактика экстренной профилактики), количество местных и распространенных кожных реакций составило 28 и 6% соответственно, общих реакций в виде сывороточной болезни легкой степени — 1%, сывороточной болезни средней тяжести не зарегистрировано.

Результаты клинико-лабораторного обследования через 2 мес после введения иммуноглобулина (общий и биохимический анализы крови, ЭКГ, осмотр врачами-специалистами) свидетельствовали об отсутствии на тот момент влияния специфического иммуноглобулина на состояние здоровья пациентов. Исключением стал 1 человек с отягощенным анамнезом, которому иммуноглобулин ввели без десенсибилизирующей терапии, в результате чего развилась сывороточная болезнь средней степени тяжести, осложнившаяся полиартритом и обострением миокардита. Этот факт еще раз подтверждает необходимость выбора правильной тактики введения гетерологичных иммуноглобулинов при выявлении в анамнезе человека сенсibilизации или факта применения препаратов из сыворотки крови лошадей.

Проведенный анализ проб сывороток крови не выявил даже следовых количеств лошадиного иммуноглобулина через 30 и 60 дней после проведения экстренной серо-профилактики, что согласуется с данными литературы о периоде катаболизма гетерологичных иммуноглобулинов у здоровых людей [12].

Результаты определения антител к гамма-глобулину из сыворотки крови лошадей у людей после введения иммуноглобулина Эбола представлены в табл. 2. Они свидетельствуют о серологической перестройке в виде появления ИФА-антител (ИФАт) у большинства обследованных (через 1 мес 62%, через 2 мес — 82%). Медиана титров указанных антител через 30 сут достоверно выше в группе лиц, ранее получавших инъекцию сы-

вороточных препаратов, однако к 60-м суткам (срок наблюдения) уровень титров в обеих группах уравнивался. У 2 человек (которым серо-профилактику проводили без десенсибилизирующей терапии при неблагоприятном анамнезе), отреагировавших сывороточной болезнью средней степени тяжести, титры антител достигали 1:40 960. Напротив, у одного из лиц, ответивших положительной внутрикожной пробой, после инъекции иммуноглобулина на фоне антигистаминных препаратов титры антител на 30-е и 60-е сутки отсутствовали.

### Обсуждение

В результате исследования подтверждена эффективность иммуноглобулина против лихорадки Эбола для людей в качестве средства специфической профилактики в ситуациях, сопряженных с риском заболевания лихорадкой Эбола. Несмотря на более выраженную анафилактикогенность по сравнению с гомологичными сывороточными препаратами, гетерологичные специфические иммуноглобулины остаются востребованными, поскольку они являются единственным средством защиты от новых особо опасных вирусных инфекций, против которых средства активной профилактики еще не разработаны, а получение гомологичных иммуноглобулинов невозможно. Клинические результаты совпадают с данными литературы о частоте реакций после применения препаратов лошадиной сыворотки, согласно которым количество случаев сывороточной болезни может достигать 16—20% [12, 15]. О.Г. Анджапаридзе и соавт. показали, что после введения гетерологичного специфического коммерческого иммуноглобулина 43 здоровым лицам они отвечали развитием сывороточной реакции легкой степени тяжести (сыпь и зуд в области инъекции и незначительное повышение температуры тела) в 16,1% случаев, средней степени в 4,6% случаев, тяжелой степени в 2,3% случаев, а подъем температуры тела выше 38°C зафиксировали у 20,9% пациентов [10].

Частота и тяжесть клинических реакций на введение специфических иммуноглобулинов из сыворотки крови лошадей зависят от показателей, характеризующих как качество самого препарата, так и реактивность организма, в частности его предшествующую специфическую и неспецифическую сенсibilизацию. В первую очередь к группам риска относятся лица, ранее получавшие сывороточные препараты из крови лошадей. Повторное введение гетерологичных иммуноглобулинов может сопровождаться нежелательными осложнениями, по этой причине перед их введением необходимо обязательное определение индивидуальной чувствительности организма к белкам лошадиной сыворотки крови. Осложнения в ответ на гетерологичный иммуноглобулин могут возникнуть и при первичном введении лицам, страдающим различными аллергическими заболеваниями или сенсibilизированным другими антигенами, в связи с чем необходимо изучить анамнез на предмет наличия у пациентов любых проявлений аллергии.

Соотношение между риском причинения вреда здоровью и эффективностью использования противовирусных специфических иммуноглобулинов свидетельствует в пользу экстренной профилактики опасных геморрагических лихорадок с помощью этих препаратов [11, 16].

### Заключение

Таким образом, профилактическое применение гетерологичного иммуноглобулина против лихорадки

Эбола целесообразно в случаях высокого риска инфицирования, т. е. при любых контактах с возбудителем, которые практически всегда ведут к заражению человека. Его использование в качестве средства экстренной профилактики эффективно, относительно безопасно и допустимо в условиях медицинского учреждения при строгом соблюдении рекомендаций по применению и принципов предварительной десенсибилизации по показаниям.

Ожидаемый период невосприимчивости реципиента к вирусу лихорадки Эбола при экстренной профилактике иммуноглобулином против этого заболевания из сыворотки крови лошадей составляет не более 30 сут после введения.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА (п.п. 2—5 см. REFERENCES)

1. Борисевич С.В., Храмов Е.Н., Ковтун А.Л., ред. *Неэндемические и экзотические вирусные инфекции: этиология, диагностика, индикация и профилактика*. М.: Комментарий; 2014.
2. Борисевич И.В., Михайлов В.В., Краснянский В.П., Градобоев В.Н., Лебединская Е.В., Потрываева Н.В. и др. Разработка и изучение свойств иммуноглобулина против лихорадки Эбола. *Вопросы вирусологии*. 1995; (6): 270—3.
3. Государственный Реестр лекарственных средств. М.: Минздрав России; 1996.
4. ФСП 42-0102-0242-00 и ФС 42-0030-00 на иммуноглобулин против лихорадки Эбола из сыворотки крови лошадей, жидкий. М.: Минздрав России; 2000.
5. Инструкция по применению иммуноглобулина против лихорадки Эбола из сыворотки крови лошадей, жидкого. М.: Минздрав России; 2001.
6. Анджапаридзе О.Г. *Серопротекция и серотерапия вирусных инфекций в эксперименте и клинике*. М.: Медицина; 1968.
7. Маркин В.А., Михайлов В.В., Краснянский В.П., Борисевич И.В., Фирсова И.В. Разработка принципов экстренной профилактики и лечения лихорадки Эбола. *Вопросы вирусологии*. 1997; (1): 31—4.
8. Медуницин Н.В. *Вакцинология*. М.: Триада-Х; 2004.
9. Хмелев А.Л., Борисевич И.В., Черникова Н.К., Махлай А.А., Михайлов В.В., Яковлев А.К. и др. Оценка безопасности профилактического использования иммуноглобулинов против вирусных геморрагических лихорадок из сывороток крови лошадей. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2012; (6): 103—6.
10. Ашмарин И.П., Воробьев А.А. *Статистические методы в микробиологических исследованиях*. Ленинград: Медгиз; 1962.
11. Сняк К.М., Жарко Т.Р., Вернер О.М. *Пособие по медицинским иммунологическим препаратам*. Киев: Здоров'я; 1992.
12. Борисевич И.В., Маркин В.А., Фирсова И.В., Хамитов Р.А., Максимов В.А., Евсеев А.А. Эпидемиология, профилактика, клиника и лечение геморрагических лихорадок. *Вопросы вирусологии*. 2006; 51(5): 8—16.
13. Borisevich S.V., Khramov E.N., Kovtun A.L., eds. *The Non-Endemic and Exotic Viral Infections: Etiology, Diagnosis, Indication and Prophylaxis [Neendemicheskie i ekzoticheskie virusnye infektsii: etiologiya, diagnostika, indikatsiya i profilaktika]*. Moscow: Kommentariy; 2014. (in Russian)
14. Roels T.H., Bloow A.S., Buffington J., Muhungu G.L., Mac Kenzie W.R., Khan A.S. et al. Ebola hemorrhagic fever, Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995: risk factors for patients without a reported exposure. *J. Infect. Dis.* 1999; 179(Suppl. 1): S92-7.
15. Johnson E., Jaax N., White J., Jarling P. Lethal experimental infections of rhesus monkeys by aerosolized Ebola virus. *Int. J. Exp. Pathol.* 1995; 76(4): 227—36.
16. Jaax N., Jarling P., Geisbert T., Steele K., McKee K. et al. Transmission of Ebola virus (Zair strain) to uninfected control monkeys in biocontainment laboratory. *Lancet*. 1995; 346(8991-8992): 1669—71.
17. Centers for Disease Control and Prevention. Ebola (Ebola Virus Disease). Available at: <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/index.html>
18. Borisevich I.V., Mikhaylov V.V., Krasnyanskiy V.P., Gradoboev V.N., Lebedinskaya E.V., Potryvaeva N.V. et al. Development and study of the properties of the immunoglobulin against fever Ebola. *Voprosy virusologii*. 1995; (6): 270—3. (in Russian)
19. The State Register of Medicines. Moscow: Minzdrav Rossii; 1996. (in Russian)
20. Pharmacopeial article enterprises 42-0102-0242-00 and Pharmacopeial article 42-0030-00 on immunoglobulin against fever Ebola from blood serum of horses, liquid. Moscow: Minzdrav Rossii; 2000. (in Russian)
21. Instruction for the use of immunoglobulin against Ebola from blood serum of horses, liquid. Moscow: Minzdrav Rossii; 2001. (in Russian)
22. Andzhaparidze O.G. *Seroprevention Serotherapy and Viral Infections in Experimental and Clinical [Seroprofilaktika i seroterapiya virusnykh infektsiy v eksperimente i klinike]*. Moscow; 1968. (in Russian)
23. Markin V.A., Mikhaylov V.V., Krasnyanskiy V.P., Borisevich I.V., Firsova I.V. Development of the principles of emergency prevention and treatment of Ebola. *Voprosy virusologii*, 1997; (1): 31—4. (in Russian)
24. Medunitsin N.V. *Vaccinology [Vaksinologiya]*. Moscow: Triada-X; 2004. (in Russian)
25. Khmelev A.L., Borisevich I.V., Chernikova N.K., Makhlay A.A., Mikhaylov V.V., Yakovlev A.K. et al. The safety assessment of preventive use of antibodies against viral hemorrhagic fevers from the blood serum of horses. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2012; (6): 103—6. (in Russian)
26. Ashmarin I.P., Vorob'ev A.A. *Statistical Methods in Microbiological Research [Statisticheskie metody v mikrobiologicheskikh issledovaniyakh]*. Leningrad: Medgiz; 1962. (in Russian)
27. Snyak K.M., Zharko T.R., Verner O.M. *Allowance for Medical Immunological Medications [Posobie po meditsinskim immunologicheskim preparatam]*. Kiev: Zdorov'ya; 1992. (in Russian)
28. Borisevich I.V., Markin V.A., Firsova I.V., Khamitov R.A., Maksimov V.A., Evseev A.A. Epidemiology, prevention, symptoms and treatment of hemorrhagic fevers. *Voprosy virusologii*. 2006; 51(5): 8—16. (in Russian)

Поступила 03.03.16

Принята в печать 29.03.16