

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 615.37.03:616.98:578.833.31=085

*Сизикова Т.Е.¹, Борисевич Г.В.¹, Шебляков Д.В.², Бурмистрова Д.А.², Лебедев В.Н.¹***ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВЫЗВАННОГО ВИРУСОМ ЭБОЛА**¹ФГБУ «48 Центральный НИИ» Минобороны России, 141306, г. Сергиев Посад-6;²ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва

Изучен ряд препаратов, рассматриваемых в качестве кандидатов для лечения заболевания, вызванного вирусом Эбола, из них наибольшим терапевтическим потенциалом обладают смеси моноклональных антител (МКАт). Преимущества использования МКАт заключаются в низкой токсичности, высокой специфичности и универсальности. Диапазон биологического действия МКАт зависит от Fc-фрагмента антител. Свойства МКАт включают опсонизацию патогена, активацию комплемента, антителозависимую клеточную цитотоксичность и вируснейтрализующие характеристики. Наиболее известной смесью МКАт, используемой для лечения, является ZMapp, производимая фирмой «Leaf Biopharmaceutical» с 2004 г. В статье рассмотрены разработанные смеси МКАт, их структура и свойства, защитная эффективность и создание новых видов МКАт, специфичных для всех представителей рода *Ebolavirus*.

Ключевые слова: обзор; вирус Эбола; геморрагическая лихорадка; лекарственные средства; лечение; моноклональные антитела; низшие приматы.

Для цитирования: Сизикова Т.Е., Борисевич Г.В., Шебляков Д.В., Бурмистрова Д.А., Лебедев В.Н. Использование моноклональных антител для лечения заболевания, вызванного вирусом Эбола. *Вопросы вирусологии*. 2018; 63(6): 245-249. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-6-245-249>

*Sizikova T.E.¹, Borisevich G.V.¹, Shcheblyakov D.V.², Burmistrova D.A.², Lebedev V.N.¹***THE USE OF MONOCLONAL ANTIBODIES FOR THE TREATMENT OF EBOLA VIRUS DISEASE**¹48 Central Scientific Research Institute, Sergiev Posad, 141306, Russian Federation;²National Research Centre of Epidemiology and Microbiology named after honorary academician N.F. Gamaleya, Moscow, 123098, Russian Federation

Some drugs candidates for treatment of Ebola virus disease (EVD), have been studied, monoclonal antibody (mAb) cocktails have shown great potential as EVD therapeutics.

The advantages of mAb therapy include low toxicity, high specificity and versatility, with the range of biological effects being dependent upon the Fc region. Functions of mAbs include pathogen opsonisation, complement activation, antibody-dependent cell cytotoxicity and virus neutralization characteristics. The most known mAb cocktail, used as therapeutic, is ZMapp, manufactured by «Leaf Biopharmaceutical» from 2004.

The elaborated mAb cocktails, structures and properties of mAbs, the protective characteristics of mAbs and development of new pan-ebolavirus mAbs are reviewed in this article.

Key words: review; Ebola virus; hemorrhagic fever; drugs; current; monoclonal antibodies; nonhuman primates.

For citation: Sizikova T.E., Borisevich G.V., Shcheblyakov D.V., Burmistrova D.A., Lebedev V.N. The use of monoclonal antibodies for the treatment of Ebola virus disease. *Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian journal)*. 2018; 63(6): 245-249. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-6-245-249>

For correspondence: Sergey V. Borisevich, Doctor of Biology, Professor, corresponding member of RAS, 48 Central Scientific Research Institute, Sergiev Posad, 141306, Russian Federation. E-mail: 48cnii@mil.ru

Information about authors:Sizikova T.E., <http://orcid.org/0000-0002-1817-0126>Borisevich G.V., <http://orcid.org/0000-0002-0843-9427>Shcheblyakov D.V., <http://orcid.org/0000-0002-1289-3411>Burmistrova D.A., <http://orcid.org/0000-0002-3389-697X>Lebedev V.N., <http://orcid.org/0000-0002-6552-4599>

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

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

Received 06 June 2017
Accepted 20 June 2017

Для корреспонденции: Борисевич Галина Валентиновна, канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России, 141306, г. Сергиев Посад-6. E-mail: 48cnii@mil.ru

Представитель рода *Ebolavirus* семейства Filoviridae вирус Эбола является этиологическим агентом одной из особо опасных вирусных геморрагических лихорадок. После инкубационного периода, продолжительность которого составляет от 3 до 21 сут, у инфицированных людей развивается тяжёлое заболевание, характеризующееся геморрагиями, мультиорганной недостаточностью и заканчивающееся летальным исходом в 50–90% случаев [1, 2].

Вирион содержит нефрагментированную «минус» РНК, содержащую приблизительно 18 900 нуклеотидов, кодирующую 7 структурных и 1 неструктурный белок. Порядок генов на геноме следующий: 3'-концевая лидерная область, гены белков NP, VP35, VP40, GP, VP30, VP24, L. Каждый из белков несёт свою функцию: NP – нуклеопротеин, VP35 – кофактор полимеразы, VP40 – основной матричный белок, GP – гликопротеин, VP30 – активатор транскрипции, VP24 – минорный матричный белок, L – РНК-зависимая РНК-полимераза. Нуклеопротеин, белки VP30, VP35 и L ассоциированы с вирусной геномной РНК в рибонуклеопротеиновом комплексе. L-белок и белок VP35 образуют полимеразный комплекс, который транскрибирует и реплицирует вирусный геном [3].

Так как рассматриваемые в обзоре моноклональные антитела (МКАт) вируса Эбола индуцированы эпитопами, расположенными на гликопротеине, рассмотрим более подробно строение именно этого белка. Гликопротеин филовируса относится к классу 1 белков, проникающих через мембрану. Данный белок в процессе репродукции филовируса в клетке формируется из гликопротеина-предшественника (GP_0). При транспорте последнего в аппарат Гольджи происходит преобразование предшественника белка в две субъединицы (поверхностная субъединица GP_1 и трансмембранная субъединица GP_2). Обе субъединицы остаются связанными дисульфидными связями ($GP_{1,2}$), и тримеры гетеродимеров GP_1 - GP_2 образуют шипики на оболочке вириона [4].

Субъединица GP_1 гликопротеина $GP_{1,2}$ позволяет филовirusам проникать в эндосому при условиях, благоприятных для формирования активной формы гликопротеина $GP_{1,2}$. Субъединица GP_2 гликопротеина $GP_{1,2}$ содержит формирующий петлю N-концевой участок из 45 аминокислотных остатков. Данный участок формируется благодаря дисульфидной связи между молекулами цистеина в положениях 511 и 556. Коровая гидрофобная последовательность из 16 аминокислотных участков, расположенная в пределах данного участка, инициирует процесс проникновения филовируса через эндосомальную мембрану чувствительных клеток [5–7]. Рецепторсвязывающий участок осуществляет взаимодействие гликопротеина с хозяйскими клетками [7, 8].

За последние несколько лет разработан ряд средств экстренной профилактики и лечения заболевания, вызываемого вирусом Эбола: химиопрепараты широкого спектра действия [9–12]; вещества, относящиеся к классу аномальных нуклеозидов [8, 13]; малые интерферирующие (small interfering) РНК – миРНК (siRNA) [11, 12, 14]; препараты на основе вирусспецифических гуманизированных МКАт к вирусу Эбола [11, 15].

Только препараты на основе МКАт обеспечивали защиту при введении спустя более 24 ч после инфицирования экспериментальных животных.

Наиболее перспективным в иммунотерапии заболевания, вызванного вирусом Эбола, является использование

смесей МКАт к эпитомам вируса Эбола, расположенным на гликопротеине.

На первых этапах исследований в экспериментах были использованы смеси ZMab и MB-003. В состав смеси ZMab входят 3 мышиных МКАт m1H3, m2G4 и m4G7 [16]. Смесь MB-003 содержит 3 вида МКАт, полученных при иммунизации мышей рекомбинантным вирусом венесуэльского энцефаломелита лошадей (ВЭЛ), содержащим вставку гена гликопротеина вируса Эбола [17–19].

В терапевтических целях для повышения средней продолжительности полураспада МКАт в организме человека применяют либо химерные «человек–мышь», либо гуманизированные МКАт, выращенные в растениях *Nicotiana benthamiana* [18].

В эксперименте выявлена 67% (4/6) защита макак реузусов после введения смеси MB-003 спустя 24 и 48 ч после инфицирования вирусом Эбола [20].

Рассмотрим некоторые свойства монокомпонентов рассмотренных ранее смесей МКАт к вирусу Эбола. МКАт с13С6 связываются с секретируемым гликопротеином (GPs), нейтрализуют вирус в присутствии комплемента. МКАт с6D8 нейтрализуют вирус в присутствии комплемента. МКАт h13F6 не обладают вируснейтрализующей активностью [17].

В работе E. Davidson и соавт. [21] изучен механизм связывания гликопротеина вируса Эбола с МКАт, входящими в смеси ZMapp, ZMab, MB-003 (2G4, 4G7, 1H3, 13C6, 6D8, 13F6). Чтобы определить, каким образом конкретный вид МКАт взаимодействует с гликопротеином вируса Эбола, использовали аланисканирующей мутагенез, изучение механизмов нейтрализации и связывания с интактным вирионом. Это позволило установить специфические эпитопы для каждого вида МКАт, структуру эпитопов, их консервативность и аффинность. Установлено, что для всех видов изученных МКАт существуют неидентичные эпитопы на молекуле гликопротеина, гликановом кэпе или муциноподобном участке. Данные о структуре эпитопов, их консервативности и аффинности объясняют, почему МКАт 13С6 и 4G7 (специфичные к эпитомам на основном участке гликопротеина) дают существенный защитный эффект по сравнению с МКАт 2G4 и 1H3 (специфичными к эпитомам на гликановом кэпе) и почему МКАт 6D8 и 13F6 (специфичные к эпитомам на муциноподобном участке) обладают выраженным аффинитетом и защитным эффектом, несмотря на отсутствие нейтрализующих свойств [17].

Необходимо отметить, что мутации в эпитопах гликопротеина вируса Эбола, индуцирующие МКАт, входящие в MB-003, могут привести к снижению способности связывания вируса с МКАт, вируснейтрализующей и протективной способности МКАт [17, 22].

В качестве антигена для иммунизации белых мышей при получении гибридом, продуцирующих МКАт, использовали либо репликон (участок РНК, наименьший генетический элемент, способный к самовоспроизведению) вируса ВЭЛ, либо рекомбинантный вирус везикулярного стоматита, содержащие вставку гена гликопротеина вируса Эбола [19, 23, 24].

X. Qiu и соавт. [15] провели определение оптимальной комбинации MB-003 и ZMab для изучения в последующих экспериментах терапевтической дозы МКАт. В качестве лабораторных животных в экспериментах использованы морские свинки и низшие приматы.

На первом этапе определяли защитную эффективность

Таблица 1

Результаты оценки защитной эффективности препаратов МКАт к вирусу Эбола при испытании на морских свинках и низших приматах [15]

Вид животных	Состав препарата МКАт	Время введения препарата, сутки п.и.	Доля выживших животных, %	Средняя продолжительность жизни до гибели, сут, $\bar{X} \pm \sigma$
Морские свинки	c13C6	1	17	8,4 ± 1,7
	h13F6	1	17	10,2 ± 1,8
	c6D8	1	0	10,5 ± 2,2
	ZMAb	3	17	11,6 ± 1,8
	MB-003	3	0	8,2 ± 1,5
	ZMapp1(c13C6 + c2G4 + c4G7)	3	67	9,0 ± 0,0
	ZMapp2(c13C6 + c2G4 + c1H3)	3	50	8,3 ± 0,6
Низшие приматы (макаки резус)	ZMapp3(c13C6 + c1H3+c4G7)	3	17	8,6 ± 1,1
	Контроль (ФСБ)	3	0	7,3 ± 0,5
	c13C6	1	33	9,0 ± 1,4
	h13F6	1	0	9,0 ± 2,0
	c6D8	1	0	9,7 ± 0,6
	MB-003	1	33	14,0 ± 2,8
	Контроль	1	0	8,4 ± 1,9

монокомпонентов, предназначенных для конструирования МКАт и созданных на их основе смесей. Морским свинкам, инфицированным $1 \cdot 10^3$ ЛД₅₀ адаптированного для данных животных варианта штамма Mayinga вируса Эбола-Заир, через 1 сут (или 3 сут) после инфицирования (п.и.) вводили по 5 мг на животное препаратов МКАт (монопрепаратов или смесей). Наблюдение за животными, включающее контроль их массы, проводили в течение всех 28 сут.

Испытания индивидуальных препаратов МКАт на низших приматах (макаки резус массой от 5,1 до 10 кг) проводили по следующей методике. Обезьянам, инфицированным штаммом Киквит вируса Эбола-Заир, через 24 ч п.и. вводили по 50 мг·кг⁻¹ препаратов МКАт. За животными наблюдали в течение 28 сут. Полученные результаты, представленные в табл. 1, свидетельствуют о том, что в качестве основного компонента предполагаемых смесей МКАт следует рассматривать МКАт c13C6, наиболее перспективной для дальнейших исследований является смесь МКАт ZMapp1 (c13C6 + c2G4 + c4G7).

В дальнейших экспериментах на низших приматах были испытаны смеси ZMapp1 (с заменой МКАт c2G4 на m2G4) и ZMapp2.

Обезьянам, внутримышечно инфицированным штаммом Киквит вируса Эбола-Заир (инфицирующая доза 2512 БОЕ на животное), через 3 сут п.и. вводили по 50 мг·кг⁻¹ ZMapp1 (с заменой МКАт c2G4 на m2G4) и ZMapp2. Наблюдение за животными проводили в течение

28 сут. У животных выявляли клинические признаки заболевания (лихорадка, сыпь, лейкоцитопения, тромбоцитопения). Результаты, представленные в табл. 2, свидетельствуют о том, что препараты ZMapp1 и ZMapp2 проявляют выраженную защитную эффективность при испытании на низших приматах, что позволило авторам рекомендовать данные препараты для клинических испытаний [15].

Для большинства видов МКАт, используемых в клинике, в качестве системы экспрессии, как правило, применяют клеточные линии млекопитающих, в частности, СНО (клетки яичника китайского хомячка). Преимущества экспрессии в таких линиях заключаются в естественной посттрансляционной модификации полученных продуктов, возможности получения стабильных клеточных линий и проведения суспензионного культивирования [20, 25].

В последнее время наиболее перспективным методом наработки биомассы МКАт считается выращивание последних в растениях *Nicotiana benthamiana*.

Преимущества экспрессии МКАт в растениях *N. benthamiana* заключаются в более низкой стоимости конечного продукта, создании (при использовании генно-модифицированных растений) характерного для человека профиля гликозилирования МКАт, возможности масштабирования производства МКАт [20, 25, 26].

Вследствие антигенных различий между пятью известными представителями рода *Ebolavirus* (вирусы Эбола-Заир, Эбола-Судан, Эбола-Рестон, Эбола-Taï Forest и Эбола-Bundibugyo) используемые в практике для лечения виды МКАт эффективны только в отношении вируса Эбола-Заир. Несмотря на то, что большинство зарегистрированных случаев заболевания вызваны именно этим возбудителем, отмечены также эпидемические вспышки, вызванные вирусами Эбола-Судан и Эбола-Bundibugyo.

В работе [27] приведены данные о получении МКАт 6Д6, которые эффективно блокируют процесс проникновения в чувствительные клетки всех известных представителей рода *Ebolavirus*. Специфичный эпитоп для данного вида МКАт расположен на высококонсервативной области внутренней плавкой петле гликопротеина вируса Эбола в позиции на аминокислотной последовательности 528–533. Первичная структура аминокислотной последовательности данного эпитопа для вирусов Эбола-Заир, Эбола-Рестон, Эбола-Taï Forest и Эбола-Bundibugyo представлена в виде глицин-лейцин-аланин-триптофан-изолейцин-пролин, для вируса Эбола-Судан – в виде глицин-изолейцин-аланин-триптофан-изолейцин-пролин.

Таблица 2

Результаты оценки защитной эффективности смесей МКАт к вирусу Эбола при испытании на низших приматах [15]

Смесь МКАт	Клинические признаки заболевания				Доля выживших животных, n/N (%)
	лихорадка n/N (%)	Сыпь, n/N (%)	Лейкоцитопения, n/N (%)	Тромбоцитопения, n/N (%)	
ZMapp1	5/6 (83)	0/6 (0)	3/6 (50)	4/6 (67)	6/6 (100)
ZMapp2	6/6 (100)	1/6 (17)	2/6 (33)	6/6 (100)	5/6 (83)*
Контроль	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	0/1 (0)**

Примечание. * – животное погибло на 9-е сутки п.и.; ** – животное погибло на 6-е сутки п.и.

Определение защитной эффективности МКАт 6Д6 при испытании на белых мышах [27]

Вирус Эбола, использованный для инфицирования	Линия белых мышей	Введение МКАт 6Д6	Изменение массы тела на 6-е сутки п.и., %	Доля выживших п/Н (%)	T, сут
Эбола-Заир, вариант, адаптированный для белых мышей	BALB/c	+	+4	8/8 (100)	-
		-	-12	0/8 (0)	6,88
Эбола-Заир	IFNAR ^{-/-}	+	-10	8/8 (100)	-
		-	-25	0/8 (0)	6,12
Эбола-Судан	IFNAR	+	-13	8/8 (100)	-
		-	-23	7/8 (87,5)	6*

Примечание. T – средний срок жизни до гибели; + – введение, -- отсутствие введения животным препаратов МКАт; * – животное погибло на 6-е сутки п.и.

Для получения МКАт 6Д6 самок мышей линии BALB/c (6–8 недельного возраста) трёхкратно (с 2-недельным интервалом) внутримышечно иммунизировали комбинацией фрагментов гликопротеинов (без муциноподобного участка) вирусов Эбола-Заир, Эбола-Судан (по 25 мкг каждого). При получении гибридом, продуцирующих МКАт, проводили скрининг супернатанта на наличие антител к гликопротеинам вирусов Эбола-Заир и Эбола-Судан. В дальнейшей работе использовали клоны гибридом, продуцирующие МКАт, реагирующие с обоими антигенами [28].

Показано, что МКАт 6Д6 эффективно нейтрализуют псевдотипы вируса везикулярного стоматита, содержащие белок GPs всех представителей рода *Ebolavirus*, в том числе варианта, вызвавшего вспышку 2014 г. 50% ингибирующая концентрация МКАт 6Д6 по отношению к представителям рода *Ebolavirus* составляет для вируса Эбола-Заир (1976) – 0,05 мкг·мл⁻¹, для вируса Эбола-Заир (2014) – 0,12 мкг·мл⁻¹, для вируса Эбола-Судан – 0,19 мкг·мл⁻¹, для вируса Эбола-Рестон – 0,62 мкг·мл⁻¹, для вируса Эбола-Tai Forest – 0,33 мкг·мл⁻¹, для вируса Эбола-Bundibugyo – 0,24 мкг·мл⁻¹.

Проведено изучение защитной эффективности МКАт 6Д6 для белых мышей, инфицированных вирусом Эбола. В экспериментах использованы адаптированный для белых мышей вариант вируса Эбола-Заир, а также вирусы Эбола-Заир и Эбола-Судан дикого типа. Испытания выполняли на белых мышах линий BALB/c (самки 6–8-недельного возраста) и IFNAR^{-/-} (линия мышей с дефектом по рецепторам для α- и β-интерферонов, животные обоего пола 6–8 недельного возраста). Мышей заражали внутрибрюшинно в дозе 1·10³ БОЕ. Спустя 1 сут п.и. мышам внутрибрюшинно вводили по 100 мкг МКАт 6Д6 в объеме 200 мкл. Наблюдение за животными проводили в течение 28 сут п.и. Результаты, представленные в табл. 3, свидетельствуют о высокой защитной эффективности МКАт 6Д6 и позволяют рекомендовать их для дальнейшего изучения как в составе монопрепарата, так и для формирования на их основе новых смесей МКАт.

В настоящее время наиболее эффективным терапевтическим средством для лечения заболевания, вызванного вирусом Эбола, является смесь ZMapp, которая представляет собой смесь гуманизированных МКАт с химерными «человек–мышь». В состав смеси входят МКАт с13С6 (из смеси MB-003), производимые фирмой «Mapp Biopharmaceutical» и МКАт с2G4 и с4G7, производимые фирмой «De Pyris», Торонто, Канада [29]. Компоненты ZMapp выращивают в больших количествах в растениях *N. benthamiana*. Данная смесь эффективно защищает низших приматов даже при введении спустя 4–5 суток п.и. [15].

Исходя из исключительных обстоятельств данной эпидемии, ВОЗ приняла решение о возможном использовании экспериментальных лекарственных средств и вакцин [30]. Однако только результаты дальнейших клинических исследований позволят оценить их протективную способность, поскольку результаты доклинических исследований не могут адекватно отразить способность МКАт индуцировать развитие нежелательных иммунных реакций при их использовании для лечения больных.

Препарат ZMapp в 2014 г. проходил испытания на 3 больных, двое из которых выздоровели, а один погиб [13, 31, 32]. Несмотря на малую по численности выборку, вероятность того, что выздоровление больных не связано с лечением препаратом ZMapp, менее 0,1. Для оценки эффективности ZMapp несомненно требуются дальнейшие испытания препарата для лечения больных.

Смесь МКАт ZMapp производит фирма «Leaf Biopharmaceutical» (Сан-Диего, США) с 2014 г.

Лекарственные препараты МКАт в настоящее время по объёму производства занимают на мировом фармацевтическом рынке второе место после вакцин. Правительство США заключило многомиллионные контракты с корпорациями «Mapp Biopharmaceutical» и «US Biomedical Advances Research and Development Authority» (BARDA), направленные на расширение производства ZMapp [29].

Таким образом, разработка новых и совершенствование качества ранее выпускаемых препаратов на основе МКАт к вирусу Эбола является перспективным и успешно реализуемым направлением в профилактике и лечении заболевания. Применение современных достижений генно-инженерных технологий позволяет не только модифицировать свойства МКАт, но и разрабатывать новые препараты модифицированных МКАт с заданной специфичностью к различным эпитомам вируса Эбола.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Feldmann H., Geisbert T.W. Ebola haemorrhagic fever. *Lancet*. 2011; 377(9768): 849-62. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60667-8
- Sanchez A., Geisbert T.W., Feldmann H. Filoviridae: Marburg and Ebola Viruses. In: Knipe D.M., Howley P.M., eds. *Fields Virology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2006: 1279-304.
- Albarino C.G., Shoemaker T., Khristova M.L., Wamala J.F., Muyembe J.J., Balinandi S., et al. Genomic analysis of filoviruses

- associated with four viral hemorrhagic fever outbreaks in Uganda and the Democratic Republic of the Congo in 2012. *Virology*. 2013; 442(2): 97-100. DOI: 10.1016/j.virol.2013.04.014
4. Volchkov V.E., Feldmann H., Volchkova V.A., Klenk H.D. Processing of Ebola virus glycoprotein by polyprotein convertase furin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA Microbiology*. 1998; 95(10): 5762-7.
 5. Lee J.E., Fusco M.L., Hessel A.J., Oswald W.B., Burton D.R., Saphire E.O. Structure of Ebola virus glycoprotein bound to an antibody from a human survivor. *Nature*. 2008; 454(7201): 177-82. DOI: 10.1038/nature07082.
 6. Lee J.E., Saphire E.O. Ebolavirus glycoprotein structure and mechanism of entry. *Future Virol.* 2009; 4(6): 621-35. DOI: 10.1038/nature07082
 7. Wool-Lewis R.J., Bates P. Characterization of Ebola virus entry by using pseudotyped viruses: identification of receptor-deficient cell lines. *J. Virol.* 1998; 72(4): 3155-60.
 8. Warfield K.L., Swenson D.L., Olinger G.G., Olinger G.G., Nichols D.K., Pratt W.D., et al. Gene-specific countermeasures against Ebola virus based on antisense phosphorodiamidate morpholino oligomers. *PLoS Pathog.* 2006; 2(1): 5-13. DOI: 10.1371/journal.ppat.0020001
 9. Geisbert T.W., Geisbert T.W., Hensley L.E., Jahrling P.B., Larsen T., Geisbert J.B., et al. Treatment of Ebola virus infection with a recombinant inhibitor of factor VIIa tissue factor: a study in rhesus monkeys. *Lancet*. 2003; 362(9400): 1953-8. DOI:10.1016/s0140-6736(03)15012-x
 10. Hensley L.E., Stewens E.L., Yan S.B., Geisbert J.B., Macias W.L., Larsen T., et al. Recombinant human activated protein C for the postexposure treatment of Ebola hemorrhagic fever. *J. Infect. Dis.* 2007; 196(2): 390-9. DOI: 10.1086/520598
 11. Madelain V., Nguyen T.H., Olivo A., de Lamballerie X., Guedj J., Taburet A.M., et al. Ebola Virus Infection: Review of the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Drugs Considered for Testing in Human Efficacy Trials. *Clin. Pharmacokinet.* 2016; 55(8): 907-23. DOI: 10.1007/s40262-015-0364-1
 12. Olszanecki R., Gawlik G. Pharmacotherapy of Ebola hemorrhagic fever: a brief review of current status and future perspectives. *Folia Med. Craiova*. 2014; 54(3): 67-77.
 13. Sayburn A. WHO gives go ahead for experimental treatments to be used in Ebola outbreak. *BMJ*. 2014; 349: 1. DOI: 10.1136/bmj.g5161
 14. Geisbert T.W., Lee A.C.H., Robbins M., Geisbert J.B., Honko A.N., Sood V., et al. Postexposure protection of non-human primates against a lethal Ebola virus challenge with RNA interference: a proof-of-concept study. *Lancet*. 2010; 375(9729): 1896-905. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60357-1
 15. Qiu X., Wong G., Audet J., Bello A., Fernando L., Alimonti J.B., et al. Reversion of advanced Ebola virus disease in nonhuman primates with ZMapp. *Nature*. 2014; 514(7520): 47-53. DOI: 10.1038/nature13777
 16. Choi W.Y., Hong K.J., Hong J.E., Lee W.J. Progress of vaccine and drug development for Ebola preparedness. *Clin. Exp. Vaccine Res.* 2015; 4(1): 11-6. DOI: 10.7774/cevr.2015.4.1.11
 17. Murin C.D., Fusco M.L., Bornholdt Z.A., Qiu X., Olinger G.G., Zeitlin L., et al. Structures of protective antibodies reveal sites of vulnerability on Ebola virus. *Proc Natl. Acad. Sci. USA*. 2014; 111(48): 17182-7. DOI: 10.1073/pnas.1414164111
 18. Na W., Park N., Yeom M., Song D. Ebola outbreak in Western Africa 2014: what is going on with Ebola virus? *Clin. Exp. Vaccine Res.* 2015; 4(1): 17-22. DOI: 10.7774/cevr.2015.4.1.17
 19. Pettitt J., Zeitlin L., Kim do H., Working C., Johnson J.C., Bohorov O., et al. Therapeutic intervention of Ebola virus infection in rhesus macaques with the MB-003 monoclonal antibody cocktail. *Sci. Transl. Med.* 2013; 5(199): 1-6. DOI: 10.1126/scitranslmed.3006608
 20. Olinger G.G., Pettitt J., Kim D., Working C., Bohorov O., Bratcher B., et al. Delayed treatment of Ebola virus infection with plant-derived monoclonal antibodies provides protection in rhesus macaques. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2012; 109(44): 18030-5. DOI: 10.1073/pnas.1213709109
 21. Davidson E., Bryan C., Fong R.H., Barnes T., Pfaff J.M., Mabila M., et al. Mechanism of Binding to Ebola Virus Glycoprotein by the ZMapp, ZMAb, and MB-003 Cocktail Antibodies. *J. Virol.* 2015; 89(21): 10982-92. DOI: 10.1128/jvi.01490-15
 22. Kugelman J.R., Kugelman-Tonos J., Ladner J.T., Pettitt J., Keeton C.M., Nagle E.R., et al. Emergence of Ebola Virus Escape Variants in Infected Nonhuman Primates Treated with the MB-003 Antibody Cocktail. *Cell. Rep.* 2015; 12(12): 2111-20. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.08.038
 23. Wilson J.A., Hewey M., Bakken R., Guest S., Bray M., Schmaljohn A.L., et al. Epitopes involved in antibody-mediated protection from Ebola virus. *Science*. 2000; 287(5458): 1664-6.
 24. Yang Z.Y., Duckers H.J., Sullivan N.J., Sanchez A., Nabel E.G., Nabel G.J. Identification of the Ebola virus glycoprotein as main viral determinant of vascular cell cytotoxicity and injury. *Nat. Med.* 2000; 6(8): 886-9. DOI: 10.1038/78645
 25. Jones J.D. Leishmania tarentolae: an alternative approach to the production of monoclonal antibodies to treat emerging viral infections. *Infect. Dis. Poverty*. 2015; 4(8): 1-5. DOI: 10.1186/2049-9957-4-8
 26. Zhang Y., Li D., Jin X., Huang Z. Fighting Ebola with ZMapp: spotlight on plant-made antibody. *Sci. China Life Sci.* 2014; 57(10): 987-8. DOI: 10.1007/s11427-014-4746-7
 27. Furuyama W., Marzi A., Nanbo A., Haddock E., Maruyama J., Miyamoto H., et al. Discovery of an antibody for pan-ebolavirus therapy. *Sci. Rep.* 2016; 6(20514): 1-10. DOI: 10.1038/srep20514
 28. Holtsberg F.W., Shulenin S., Vu H., Howell K.A., Patel S.J., Gunn B., et al. Pan-ebolavirus and Pan-filovirus Mouse Monoclonal Antibodies: Protection against Ebola and Sudan Viruses. *J. Virol.* 2015; 90(1): 266-78. DOI: 10.1128/jvi.02171-15
 29. McCarthy M. US signs contract with ZMapp maker to accelerate development of the Ebola drug. *BMJ*. 2014; 349: 5488. DOI: 10.1136/bmj.g5488
 30. WHO. Ebola situation report – 8 July 2015. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/179196/roadmapsitrep_8Jul2015_eng.pdf
 31. Goodman J.L. Studing “secret serums”-toward safe, effective Ebola treatments. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371(12):1086-9. DOI: 10.1056/nejmp1409817
 32. Lyon G.M., Mehta A.K., Varkey J.B., Brantly K., Plyler L., McElroy A.K., et al. Clinical Care of Two Patients with Ebola Virus Disease in the United States. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371(25): 2402-9. DOI: 10.1056/nejmoa1409838

Поступила 06.06.17

Принята в печать 20.06.17