

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Вирус Эбола (*Filoviridae: Ebolavirus: Zaire ebolavirus*): фатальные адаптационные мутации

Должикова И.В., Щербинин Д.Н., Логунов Д.Ю., Гинцбург А.Л.

ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, Москва, Россия

Болезнь, вызванная вирусом Эбола (БВВЭ) (прежнее название – геморрагическая лихорадка Эбола), – одно из самых опасных инфекционных заболеваний, поражающих человека и приматов. С момента идентификации первой вспышки в 1976 г. в мире зарегистрировано более 25 аналогичных эпизодов, самый крупный из которых в 2014–2016 гг. перерос в эпидемию и унёс жизни свыше 11 тыс. человек. В настоящее время одновременно в восточной и западной частях Демократической Республики Конго (ДРК) протекают 2 независимые вспышки БВВЭ. Считается, что естественным резервуаром её возбудителей являются летучие мыши (*Microchiroptera*), однако инфекционный агент из них до сих пор не выделен. Известно, что большинство вирусов животных не способно реплицироваться в человеческом организме. Для того чтобы произошло заражение человека, необходимо наличие адаптационных мутаций (АМ). В данном обзоре на основании результатов ряда исследований сформулирована гипотеза о том, что формирование мутационных изменений подобного рода происходит непосредственно в популяциях людей и приматов, приводя в дальнейшем к развитию вспышек БВВЭ.

Ключевые слова: вирус Эбола; адаптационные мутации

Для цитирования: Должикова И.В., Щербинин Д.Н., Логунов Д.Ю., Гинцбург А.Л. Вирус Эбола (*Filoviridae: Ebolavirus: Zaire ebolavirus*): фатальные адаптационные мутации. *Вопросы вирусологии*. 2021; 66(1): 7-16. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-23>

Для корреспонденции: Должикова Инна Вадимовна, канд. биол. наук, заведующая лабораторией Государственной коллекции вирусов, ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0003-2548-6142>. E-mail: dolzhikova@gamaleya.org

Участие авторов: Должикова И.В. – сбор, обработка материала, написание текста; Щербинин Д.Н. – сбор, обработка материала, написание текста; Логунов Д.Ю. – научное редактирование текста, резюме, общая редакция; Гинцбург А.Л. – научное редактирование текста, резюме, общая редакция.

Финансирование. Работа выполнена при финансировании Государственного задания Минздрава России № 056-00034-20-02.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 07.10.2020
Принята в печать 12.11.2020

Ebola virus (*Filoviridae: Ebolavirus: Zaire ebolavirus*): fatal adaptation mutations

Inna V. Dolzhikova, Dmitrii N. Shcherbinin, Denis Yu. Logunov, Aleksandr L. Gintsburg

FSBI «National Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya» of the Ministry of Health of Russia, 123098, Moscow, Russia

Ebola virus disease (EVD) (former Ebola hemorrhagic fever) is one of the most dangerous infectious diseases affecting humans and primates. Since the identification of the first outbreak in 1976, there have been more than 25 outbreaks worldwide, the largest of which escalated into an epidemic in 2014–2016 and caused the death of more than 11,000 people. There are currently 2 independent outbreaks of this disease in the eastern and western parts of the Democratic Republic of the Congo (DRC) at the same time. Bats (*Microchiroptera*) are supposed to be the natural reservoir of EVD, but the infectious agent has not yet been isolated from them. Most animal viruses are unable to replicate in humans. They have to develop adaptive mutations (AM) to become infectious for humans. In this review based on the results of a number of studies, we hypothesize that the formation of AM occurs directly in the human and primate population and subsequently leads to the development of EVD outbreaks.

Key words: Ebola virus; adaptation mutations

For citation: Dolzhikova I.V., Shcherbinin D.N., Logunov D.Yu., Gintsburg A.L. Ebola virus (*Filoviridae: Ebolavirus: Zaire ebolavirus*): fatal adaptation mutations. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2021; 66(1): 7-16. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-23>

For correspondence: Dolzhikova Inna Vadimovna, Ph.D., D.Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of the State Collection of Viruses, FSBI «National Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya» of the Ministry of Health of Russia, 123098, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-2548-6142>. E-mail: dolzhikova@gamaleya.org

Information about the authors:Dolzhikova I.V., <https://orcid.org/0000-0003-2548-6142>Shcherbinin D.N., <https://orcid.org/0000-0002-8518-1669>Logunov D.Yu., <https://orcid.org/0000-0003-4035-6581>Gintsburg A.L., <https://orcid.org/0000-0003-1769-5059>

Contribution: Dolzhikova I.V. – collection, processing of material, writing of the text; Shcherbinin D.N. – collection, processing of material, writing of the text; Logunov D.Yu. – scientific editing, summary, general edition; Gintsburg A.L. – scientific editing, summary, general edition.

Acknowledgement. The work was carried out with funding from the State Assignment of the Ministry of Health of Russia No. 056-00034-20-02.

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

Received 7 October 2020

Accepted 12 November 2020

Адаптационные мутации в структуре гликопротеина вируса Эбола приводят к увеличению его инфекционности для клеток человека и приматов

Болезнь, вызванная вирусом Эбола (БВВЭ), – одно из самых опасных инфекционных заболеваний, поражающих человека и приматов. Она характеризуется тяжёлым течением, развитием общей интоксикации и высоким уровнем летальности, достигающим 90% [1–3]. Возбудители БВВЭ принадлежат к роду эболавирусов (*Ebolavirus*), относящихся к семейству филловирусов (*Filoviridae*) [4]. В настоящее время известно 6 видов этого рода: *Zaire ebolavirus* (ZEBOV) (вирус Эбола, ВЭ), *Sudan ebolavirus* (SUDV), *Bundibugyo ebolavirus* (BDBV), *Reston ebolavirus* (RESTV), *Tai Forest ebolavirus* (TAFV), *Bombali ebolavirus* (BOMV), из них первые 3 наиболее патогенны для человека.

Вирус Эбола (ВЭ) имеет сложное строение. В его структуру входят липидная оболочка с трансмембранными белками, нуклеокапсид с геномной РНК и полимеразным комплексом, а также матриксный слой, состоящий из белков VP24 и VP40 [5]. Вирусный геном представлен молекулой одноцепочечной РНК (оцРНК) отрицательной полярности, которая кодирует структурные и неструктурные белки. Она расположена в центральной части вириона, будучи связана с нуклеопротеином (NP) и белками нуклеокапсида (VP30). Там же находятся белки VP35 и каталитическая субъединица вирусной полимеразы L [6–8]. Посредством матриксных белков VP24 и VP40 нуклеокапсид соединён с внутренней стороной липидного бислоя вирусной оболочки, сформированного из плазматической мембраны клетки хозяина во время отпочковывания от неё вириона [6–8]. Молекулы оболочечного гликопротеина (GP), заякоренные в бислое, формируют шипики и играют важнейшую роль в жизненном цикле вируса, поскольку опосредуют процесс интернализации.

Исследование различных мутаций в белках ВЭ показало, что наиболее эффективными из них с точки зрения размножения вируса являются те, которые затрагивают его полноразмерный гликопротеин. Так, в работе Wong G. и соавт. продемонстрировано, что приобретаемые мутации в структуре GP позволяют патогену более эффективно осуществлять интернализацию, что приводит к повышению скорости

роста и, как следствие, увеличению выхода вирусного потомства из клеток [9]. В итоге возрастает инфекционность агента как *in vitro*, так и *in vivo*. Сходные результаты получены разными авторами [10, 11] при изучении адаптационных мутаций (АМ) в гликопротеине ВЭ на клеточных культурах различных млекопитающих. В частности, Kurosaki Y. и соавт. показали, что во время культивирования рассматриваемого возбудителя или вируса везикулярного стоматита (vesicular stomatitis virus, VSV), гликопротеин которого заменён на таковой ВЭ, в клеточной культуре Vero E6 формируются АМ структуры гликопротеина, приводящие к повышению эффективности вирусной интернализации. Это, в свою очередь, обуславливает увеличение скорости роста и выхода потомства вируса из клетки. Таким образом, появление и закрепление мутационных изменений подобного рода ведёт к возрастанию инфекционности ВЭ для клеток человека и приматов [12–15].

Исследование АМ данного инфекционного агента в период разворачивающейся эпидемии 2014–2016 гг. выявило несколько ключевых мутаций, результатом которых стало широкое распространение заболевания. Среди них в первую очередь следует отметить мутационные изменения в полноразмерном гликопротеине вируса, позволившие последнему интернализироваться в несколько раз эффективнее [16, 17].

От первой вспышки БВВЭ к фатальным адаптационным мутациям

С момента выделения патогена и до настоящего времени известно более 25 вспышек БВВЭ (см. **таблицу**), самая крупная из которых в 2014–2016 гг. переросла в эпидемию и унесла жизни свыше 11 тыс. человек [18, 19].

Первый эпизод был зарегистрирован в конце июня 1976 г. в Судане (г. Нзара) у 3 работников хлопковой фабрики, путь заражения при этом не был описан [20]. Немного позднее, в сентябре того же года, имела место вспышка в Демократической Республике Конго (ДРК) (ранее – Заир) в районе деревни Ямбуку [21]. Первый заболевший лечился в больнице Yambuku Mission Hospital (УМН) с помощью инъекции от возможной малярии. Последующая передача инфекции произошла при использовании заражённых игл и шприцев в больнице и поликлиниках этого района, а также в ходе тесного личного контакта.

В 2014 г. вспышка, переросшая в эпидемию, началась с заболевания 18-месячного мальчика, проживавшего в деревне Мелианду на юге Гвинеи [22, 23].

Вероятной причиной заражения ребёнка считают контакт с летучими мышами или их отделяемым (моча, фекалии, слюна).

Хронология вспышек БВВЭ с 1976 г. [19]
Chronology of the EVD outbreaks since 1976 [19]

Страна/регион Country/region	Случаи заболевания, <i>n</i> Cases of disease, <i>n</i>	Летальные исходы, <i>n</i> Lethal outcomes, <i>n</i>	Вид возбудителя Type of pathogen	Годы Years
Демократическая Республика Конго (ДРК), Уганда Democracy Republic of Congo (DRC), Uganda	3228	2157	ZEBOV	2018–2019
ДРК DRC	54	33	ZEBOV	2018
ДРК DRC	8	4	ZEBOV	2017
ДРК DRC	66	49	ZEBOV	2014
Гвинея, Сьерра-Леоне, Либерия Guinea, Sierra Leone, Liberia	28 652	11 325	ZEBOV	2014–2016
Уганда Uganda	6	3	SUDV	2012
ДРК DRC	36	13	BDBV	2012
Уганда Uganda	11	4	SUDV	2012
Уганда Uganda	1	1	SUDV	2011
ДРК DRC	32	15	ZEBOV	2008
Уганда Uganda	149	37	BDBV	2007
ДРК DRC	264	187	ZEBOV	2007
Южный Судан South Sudan	17	7	SUDV	2004
Республика Конго Republic of the Congo	35	29	ZEBOV	2003
Республика Конго Republic of the Congo	143	128	ZEBOV	2002
Республика Конго Republic of the Congo	57	43	ZEBOV	2001
Габон Gabon	65	53	ZEBOV	2001
Уганда Uganda	425	224	SUDV	2000
Южная Африка South Africa	2	1	ZEBOV	1996
Габон Gabon	60	45	ZEBOV	1996
Габон Gabon	37	21	ZEBOV	1996
ДРК DRC	315	250	ZEBOV	1995
Кот-д'Ивуар Côte d'Ivoire	1	0	TAFV	1994
Габон Gabon	52	31	ZEBOV	1994
Южный Судан South Sudan	34	22	SUDV	1979
ДРК DRC	1	1	ZEBOV	1977
Южный Судан South Sudan	284	151	SUDV	1976
ДРК DRC	318	280	ZEBOV	1976

При детальном рассмотрении эпизодов БВВЭ обращает на себя внимание, что часто первичным пациентом выступает один человек или небольшая группа людей, от которого/которых заболевание начинает передаваться остальным. В документах на сайтах Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) США указано, что наиболее вероятной причиной болезни у первичных пациентов в основном служит контакт с заражёнными/погибшими обезьянами (*Haplorhini*) либо летучими мышами (*Microchiroptera*). При контакте с первыми заболевание проявлялось практически одновременно у всех контактировавших, в то время как во втором случае – у единичных [24]. Для того чтобы произошло эффективное заражение человека (с развитием инфекционного процесса), необходимо наличие АМ, поскольку большинство вирусов животных не способно реплицироваться в человеческом организме [25].

До сих пор из летучих мышей не выделен ВЭ, обладающий высокой инфекционностью, несмотря на то что исследуемые животные были ПЦР-положительными [26]. Вирусный агент, полученный из их тканей, крайне неэффективно размножается в клеточных культурах человека и приматов, а следовательно, для репликации в человеческом организме ему необходимы АМ [17]. Важным этапом в исследовании АМ структуры гликопротеина, входящего в ВЭ, стало установление феномена утраты последним инфекционности для летучих мышей на фоне таких мутационных изменений. Urbanowicz R.A. с соавт. показали, что эти мутации обуславливают рост инфекционности вируса для человека и в то же время ведут к снижению проявления этого свойства по отношению к клеткам летучих мышей [17].

АМ могут появляться во время персистенции ВЭ в организме обезьян, которые контактируют с отделяемым заражённых летучих мышей (слюна, фекалии), а также поедают их. Способность вирусного агента в этих ситуациях мутировать показана при культивировании на культуре клеток эпителия почки африканской зелёной мартышки (*Chlorocebus sabaeus*) – Vero E6 [10, 11], а также в ходе изучения его мутационной изменчивости у заражённых обезьян [27]: детектирован возбудитель с мутациями в различных областях генома (в том числе ответственных за структуру гликопротеина), приводящими к повышению эффективности интернализации. Адаптированный вирус способен активно размножаться в клетках обезьян и человека; результат попадания такого патогена в организм – развитие БВВЭ у индивидуума. Необходимо подчеркнуть, что все случаи контакта человека с заражёнными обезьянами приводили к заболеванию. Ярким примером этого служит эпизод в Центральной Африке, когда группа людей направилась на охоту и принесла в деревню погибшее (по тогда ещё не ясным причинам) животное, которое затем употребили в пищу. Спустя несколько дней в деревне началась вспышка БВВЭ.

АМ могут возникать, по всей видимости, и в человеческом организме. Интерес вызывает тот факт, что у населения эндемичных территорий обнаруживают специфические антитела (АТ) к ВЭ, несмотря на то что признаков заболевания у них не было. В Судане у 19% людей, контактировавших с больными и не имевших ранее контакта с возбудителем, в сыворотке крови определяются специфические АТ. В ДРК 1% живущих в деревнях за пределами эпидемической зоны людей, которые не имели контакта с заболевшими БВВЭ и ранее не проявляли симптомов болезни, также имеют подобные АТ [21]. В эндемичных районах страны (деревни в окрестности города Тандала) у 7% населения детектированы АТ к ВЭ, причём наличие их прямо коррелирует с возрастом: от 1% у детей до 4 лет до 21% у лиц старше 60 лет [28]. Ряд других исследований также показал серопозитивность людей к эболавирусам: 20,8% в Центральной Африканской Республике (ЦАР) [29], 22% в Судане [38], 13% – в Либерии [40], 11% в Габоне [34–37], 10% в ДРК [28, 30–33], 7% – в Камеруне [41, 42], 4% на Мадагаскаре [39], 2% в Нигерии [43], по 1% – в Федеративной Республике Германии (ФРГ) [44] и Кении [45]. Совсем недавние работы, опубликованные в июле 2020 г., свидетельствуют, что в Уганде проживающие и работающие в районах повышенного риска в 5,4 раза более серопозитивны к филовирусам, чем жители центральной части страны [46]. Таким образом, представители населения эндемичных по БВВЭ регионов так или иначе контактируют с носителями ВЭ (летучими мышами) в процессе их вылавливания, приготовления для употребления в пищу, поедания и т.д. В результате у проконтактировавших с вирусом может формироваться специфический иммунный ответ, который, по всей видимости, не позволяет прогрессировать заболеванию в нулевом пациенте. Однако возбудитель может персистировать у таких лиц, приобретая АМ; при этом болезнь у них не развивается, поскольку иммунная система позволяет сдерживать развитие инфекционного процесса. Для подтверждения этой гипотезы целесообразно проведение сравнительного анализа геномов ВЭ, выделенного от летучих мышей, с геномами возбудителя, изолированного от заболевших/погибших людей и обезьян, однако в настоящее время это не представляется возможным. В общедоступных базах данных (GenBank) имеется информация о нуклеотидных последовательностях гликопротеина ВЭ, основанная на изучении полученной из тканей заболевших людей и обезьян РНК, но отсутствуют аналогичные сведения относительно биологического материала природного резервуара патогена – летучих мышей. Имеется только 7 последовательностей, кодирующих полимержу L рассматриваемого вируса, выделенного от этих животных.

Преодоление межвидового барьера

Таким образом, можно предположить несколько возможных вариантов преодоления вирусом межвидового барьера.

Вариант 1. Заражение людей происходит от летучих мышей или других животных, несущих адаптированный патоген.

Так, в начале эпидемии 2014–2016 гг. первичным пациентом был маленький мальчик, который играл с другими ребятами в старом дереве, где жила колония бульдоговых летучих мышей (*Mops condylurus*). Они представляют собой потенциальный резервуар ВЭ (недавно открытый новый вид эболавирусов – *Bombali ebolavirus* – выделен от животных этого вида). Летучие мыши обычно живут колониями, внутри каждой из которых возможно наличие особи, несущей вирус с мутациями. Заболевший ребёнок мог контактировать именно с таким животным [25].

В рамках этого варианта предполагается, что адаптация происходит в организме летучих мышей, после чего адаптированный вирус переходит на человека или обезьяну; при этом, поскольку люди отличаются от приматов, мутации могут быть различными (рис. 1). Обезьяны, в свою очередь, генетически ближе к людям по сравнению с летучими мышами, и поэтому преодоление межвидового барьера обезьяна–человек происходит легче, чем в случае с летучей мышью и человеком. Это общепринятая (классическая) в настоящее время схема. Однако остаётся неясным, способен ли возбудитель адаптироваться к отсутствующим в исходном организме структурам, учитывая, что ткани летучих мышей не содержат клеточных рецепторов человека, обезьян или представителей иных видов. При отрицательном ответе на этот вопрос появление адаптированного вируса следует признать невозможным.

Вариант 2. Заражение людей (или других животных) происходит от летучих мышей, несущих неадаптированный агент.

Этот вариант противоположен первому; постулируется, что АМ происходят в человеческом организме (рис. 2). Вирус адаптируется к окружающим его клеточным структурам, в данном случае – к клеткам человека. Однако в данной модели появляется ряд других проблем, а именно:

1) Адаптированный к клеткам летучих мышей инфекционный агент не может прикрепляться к клеткам человека, проникать в них, реплицироваться и т.д., о чём говорилось ранее. Необходимы те или иные АМ, которые появляются именно в процессе репликации вирусного генома, т.е. после прохождения всех указанных этапов.

2) В данном варианте из невирулентного возбудителя формируется высоковирулентный, т.е. летальность его в человеческом организме постепенно нарастает, а не снижается. Однако подобный процесс не наблюдается ни в природе, ни даже в лабораторных экспериментах. Летальность вируса после преодоления межвидового барьера всегда высокая и постепенно уменьшается. Тем не менее в случае вызываемых ВЭ эпидемий понижения вирулентности не наблюдается (что, вероятно, является позитивным моментом, поскольку ведёт к эрадикации инфекции), однако это явление часто имеет место при других вирусных заболеваниях.

Вариант 3. Заражение людей происходит от животных, у которых часть микропопуляции вирусов имеет АМ.

Данная модель теории преодоления межвидового барьера, объединяющая все черты рассмотренных выше вариантов, привлекательна для многих современных исследователей и основана на теории квазивидов, предложенной ещё в 1982 г. нобелевским лауреатом.

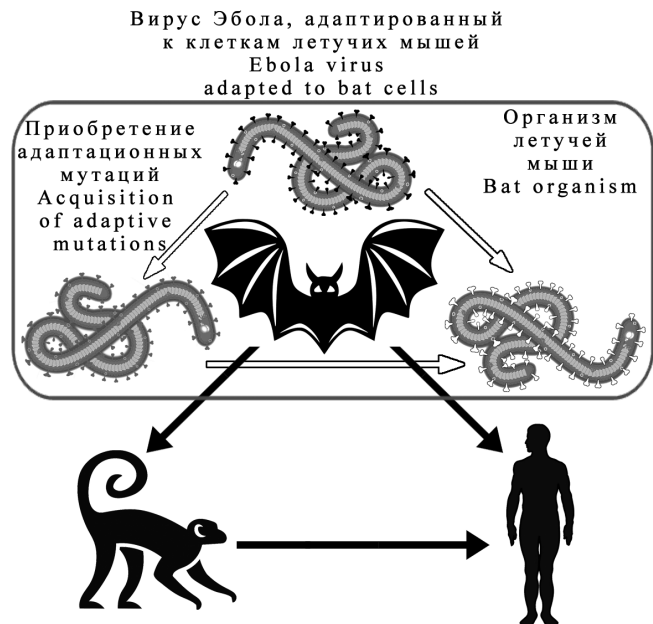


Рис. 1. Предполагаемый путь заражения людей или обезьян от летучих мышей, несущих мутантный вирус.

Fig. 1. The presumable route of infection in humans or monkeys from bats carrying the mutant virus.

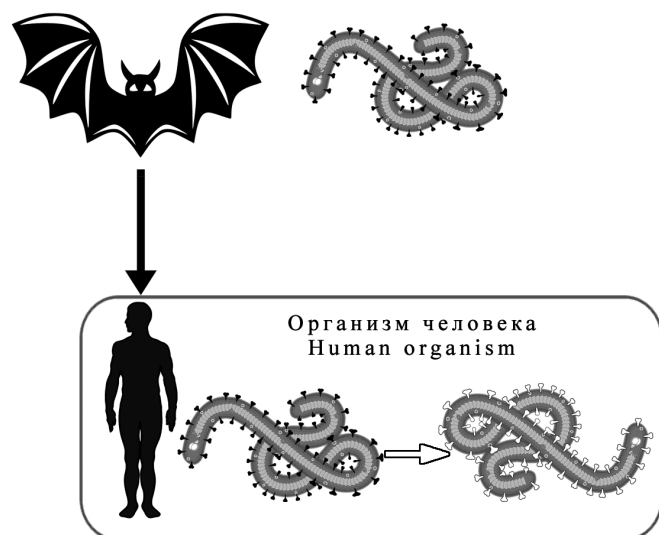


Рис. 2. Предполагаемый путь заражения людей или других животных от летучих мышей, несущих неадаптированный вирус.

Fig. 2. The presumable route of infection in humans or other animals from bats carrying the unadapted virus.

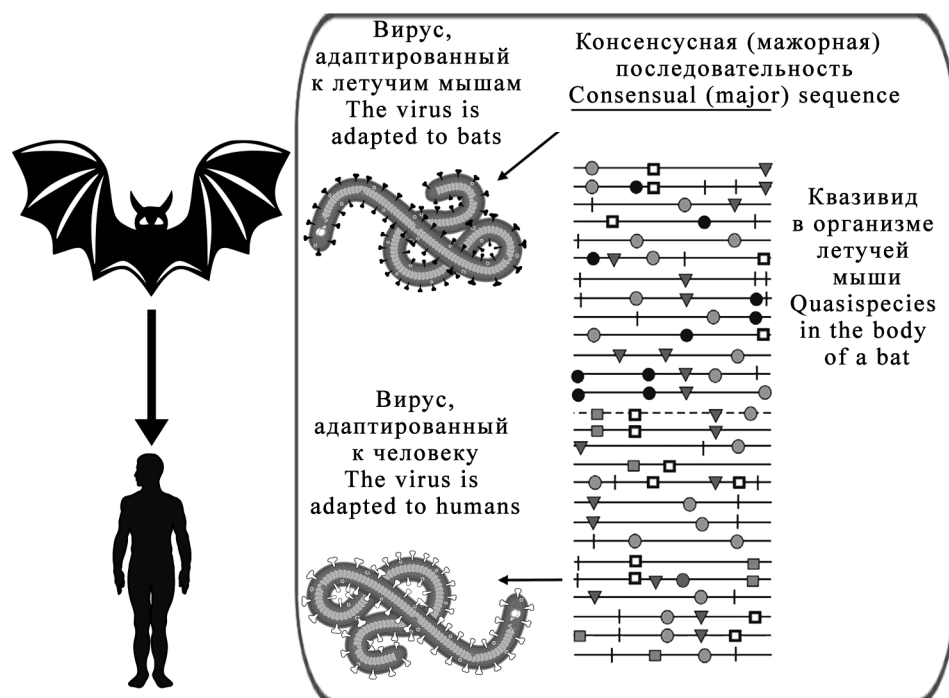


Рис. 3. Предполагаемый путь заражения людей от животных, у которых часть микропопуляции вирусов имеет АМ.
Fig. 3. The presumable route of infection in humans from animals with part of the virus micropopulation having AM.

реатом Манфредом Эйгеном [47]. Он сформулировал гипотезу о существовании квазивидов – вирусных микропопуляций. Смысл её заключается в том, что РНК-вирусы в отличие от других организмов (в т.ч. ДНК-содержащих вирусов) очень быстро мутируют и потому существуют не как точные клоны одного вириона, а в виде микропопуляции во многом сходных, но в то же время несколько различающихся по нуклеотидным и белковым последовательностям частиц.

Таким образом, при большой концентрации вирионов и/или частом контакте с источником инфекции в случае присутствия варианта ВЭ, умеренно адаптированного к клеткам человека в результате стохастических мутаций, возможно заражение последнего (рис. 3). При этом вирус получает доступ к размножению, а, следовательно, к приобретению ряда других АМ, высокоспецифичных для репликации в человеческих клетках. Рассматриваемый вариант способен объяснить вышеупомянутые проблемы, а также результат одного экспериментального наблюдения:

- В отличие от первой модели преодоления межвидового барьера при данном механизме вирус в организме летучих мышей не претерпевает адаптации к клеточным структурам человека, но в то же время в составе микропопуляции ВЭ имеются вирионы с низкой приспособленностью (*fitness*) к ним.

- Логично предположить, что у всех заражённых инфекционный процесс протекает либо в острой (при адаптации возбудителя), либо в инаппарантной форме – при неспособности вируса к репликации или невозможности перехода болезни в острое течение до формирования специфического иммунитета.

При этом в случае развития острой формы инфекции и начала эпидемии происходит постепенное снижение вирулентности.

- Множество людей, не проявлявших симптомов болезни, вызванной ВЭ, имеют АТ к нему. Другими словами, имело место инаппарантное течение процесса, т.е., попав в организм, инфекционный агент вызвал образование АТ, однако заболевание не развилось, так как вирус не приспособлен к клеткам человека.

Вариант 4. Заражение людей происходит от различных животных, при этом нулевой пациент не проявляет признаков болезни.

Мы рассматриваем ещё один гипотетический путь преодоления межвидового барьера, при котором инфицирование происходит от различных животных неадаптированным вирусом. При этом в силу отсутствия адаптации патогена к клеткам человека инфекционный процесс может протекать либо временно (транзиторно), либо инаппарантно с возможным переходом – за счёт АМ в геноме вируса – в истинную персистенцию, характеризующуюся вирусовыделением на фоне отсутствия симптомов заболевания. В организме данного индивидуума (нулевого пациента) происходят АМ к соответствующим клеточным структурам. Персистирующий же характер инфекции с выделением возбудителя означает возможность заражения первичного пациента – первого человека с признаками болезни (рис. 4).

В пользу данного варианта свидетельствуют некоторые наблюдения и факты, в частности:

- Возможность приобретения инфекционным процессом характера истинной персистенции (наличие

вирусовыделения при отсутствии симптомов заболевания). Известны случаи, когда после купирования острой формы инфекции вирус сохранялся в организме. Вероятно, появляются генетические варианты ВЭ, способные по неизвестному пока механизму персистировать, при этом инфекционный агент всегда выделяется из иммунопривилегированных органов. Можно предполагать, что изменённые варианты вируса способны проникать в них, однако ввиду отсутствия благоприятных условий для репликации возбудитель со временем полностью исчезает. По-видимому, эпидемиологического значения этот феномен не имеет, однако допустима вероятность заражения с его участием другого индивидуума, от которого может начаться эпидемическая вспышка. Так, в одной из работ показано, что у выживших после БВВЭ людей и обезьян происходит персистенция инфекции [48]. Другие авторы продемонстрировали, что ВЭ может длительное время персистировать в суставной и семенной жидкостях, в передней камере глаза, костном мозге, грудном молоке, поте и других биологических средах организма человека [49]. Обследование 93 выживших после БВВЭ мужчин показало, что через 2–3 мес РНК ВЭ в сперме имели 100%, спустя 4–6 мес – 65%, через 7–9 мес – 26% [49]. Ещё в одном исследовании у 11 (8%) из 137 мужчин через 2 года после болезни в семенной жидкости продолжала детектироваться РНК возбудителя [50].

Примечательно, что БВВЭ может протекать и в хронической форме, когда происходит реактивация болезни у реконвалесцентов [51, 52]. Описано возникновение через несколько месяцев после выздоровления повторной инфекции, с наибольшей вероятностью вызванной персистирующим в организме вирусом. В частности, у однократно перенёсшей заболевание медицинской сестры спустя 9 мес начался менингит, при этом ВЭ определялся в крови и ликворе; у врача через 9 нед от момента выздоровления развился увеит с детекцией инфекционного агента во внутриглазной жидкости [53]. Информация о случаях реинфекции в литературе отсутствует.

• Наличие иммунной прослойки к эболавирусам среди населения эндемичных регионов. Как обсуждалось выше, у проживающих в эндемичных по БВВЭ районах детектируют АТ, специфичные к её возбудителям. Таким образом, нулевой пациент может иметь АТ к вирусу и в случае заражения при наличии способности к передаче инфекции не проявлять признаков заболевания. Наше предположение сводится к тому, что жители этих территорий так или иначе контактируют с животными – носителями эболавирусов: в процессе вылавливания, приготовления их для употребления в пищу, поедания и т.д. В результате у проконтактировавших, во-первых, вырабатываются специфические АТ, которые не позволяют развиваться болезни в нулевом пациенте, а, во-вторых, эболавирусы могут персистировать у имевших контакт с ними, приобретая при этом необходимые АМ. Нулевые пациенты в таком случае выступают в качестве потенциального источника инфекции. Такие носители

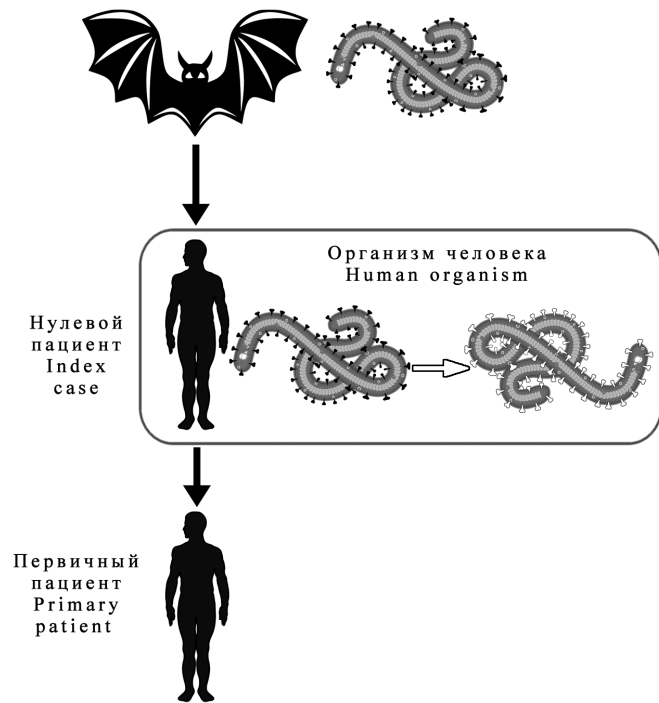


Рис. 4. Предполагаемый путь заражения людей от различных животных без проявления признаков заболевания у нулевого пациента.

Fig. 4. The presumable route of infection in humans from various animals without showing signs of disease in the index case.

могут активно мигрировать из одних регионов в другие (например, во время военных действий, которые нередки для Центральной и Восточной Африки), что может приводить к формированию вспышек болезни в местах с ранее благоприятной эпидемиологической ситуацией по БВВЭ.

Заключение

Вирусы рода *Ebolavirus* – высокопатогенные инфекционные агенты с весьма значительным эпидемическим потенциалом, поэтому их изучение является одной из приоритетных задач в плане эпидемиологического благополучия человечества. Однако в силу нехватки информации о вариантах эболавирусов (главным образом существующих в естественных условиях) исследование эволюции данной таксономической группы и механизмов преодоления её представителями межвидовых барьеров затруднено. В связи с этим возникают сложности в оценке эпидемического потенциала конкретного варианта патогена, а также в решении вопроса о том, на основе какой разновидности гликопротеина как основного протективного антигена необходимо создавать вакцинные препараты. Следовательно, одним из основных исследовательских направлений должно быть изучение изолятов филовирюсов, выделенных из природных резервуаров. Преодоление межвидового барьера с участием человека, по всей видимости, может достигаться неким единым механизмом, который необходимо более детально исследовать

и сформулировать как комбинацию вышеописанных вариантов. Вероятно, детальное понимание этого пути позволит в дальнейшем прогнозировать появление и распространение вспышек БВВЭ, а также сократить количество эболавирусных эпидемий.

ЛИТЕРАТУРА

- Sanchez A., Geisbert T.W., Feldmann H. Filoviridae: Marburg and Ebola viruses. In: Knipe D.M., Howley P.M., eds. *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006: 1409–48.
- Taylor D.J., Leach R.W., Bruenn J. Filoviruses are ancient and integrated into mammalian genomes. *BMC Evol. Biol.* 2010; 10: 193. <https://doi.org/10.1186/1471-2148-10-193>.
- Geisbert T.W. Marburg and Ebola hemorrhagic fever (Filoviruses). In: *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Elsevier; 2015: 1995–9.
- International Committee on Taxonomy of Viruses. Available at: https://talk.ictvonline.org/taxonomy/p/taxonomy-history?taxnode_id=201901569 (accessed January 14, 2021).
- Bharat T.A., Noda T., Riches J.D., Kraehling V., Kolesnikova L., Becker S., et al. Structural dissection of Ebola virus and its assembly determinants using cryo-electron tomography. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012; 109(11): 4275–80. <https://doi.org/10.1073/pnas.1120453109>.
- Ascenzi P., Bocedi A., Heptonstall J., Capobianchi M.R., Di Caro A., Mastrangelo E., et al. Ebolavirus and Marburgvirus: insight the Filoviridae family. *Mol. Aspects Med.* 2008; 29(3): 151–85. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2007.09.005>.
- Gutsche I., Desfosses A., Effantin G., Ling W.L., Haupt M., Ruigrok R.W., et al. Structural virology. Near-atomic cryo-EM structure of the helical measles virus nucleocapsid. *Science.* 2015; 348(6235): 704–7. <https://doi.org/10.1126/science.aaa5137>.
- Beniac D.R., Booth T.F. Structure of the Ebola virus glycoprotein spike within the virion envelope at 11 Å resolution. *Sci. Rep.* 2017; 7: 46374. <https://doi.org/10.1038/srep46374>.
- Wong G., He S., Leung A., Cao W., Bi Y., Zhang Z., et al. Naturally occurring single mutations in Ebola virus observably impact infectivity. *J. Virol.* 2018; 93(1): e01098-18. <https://doi.org/10.1128/JVI.01098-18>.
- Ruedas J.B., Arnold C.E., Palacios G., Connor J.H. Growth-adaptive mutations in the Ebola virus Makona glycoprotein alter different steps in the virus entry pathway. *J. Virol.* 2018; 92(19): e00820-18. <https://doi.org/10.1128/JVI.00820-18>.
- Ruedas J.B., Ladner J.T., Ettinger C.R., Gummuluru S., Palacios G., Connor J.H. Spontaneous mutation at amino acid 544 of the Ebola virus glycoprotein potentiates virus entry and selection in tissue culture. *J. Virol.* 2017; 91(15): e00392-17. <https://doi.org/10.1128/JVI.00392-17>.
- Kurosaki Y., Ueda M.T., Nakano Y., Yasuda J., Koyanagi Y., Sato K., et al. Different effects of two mutations on the infectivity of Ebola virus glycoprotein in nine mammalian species. *J. Gen. Virol.* 2018; 99(2): 181–6. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.000999>.
- Diehl W.E., Lin A.E., Grubaugh N.D., Carvalho L.M., Kim K., Kyawe P.P., et al. Ebola virus glycoprotein with increased infectivity dominated the 2013–2016 epidemic. *Cell.* 2016; 167(4): 1088–98. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.014>.
- Ueda M.T., Kurosaki Y., Izumi T., Nakano Y., Oloniniyi O.K., Yasuda J., et al. Functional mutations in spike glycoprotein of Zaire ebolavirus associated with an increase in infection efficiency. *Genes Cells.* 2017; 22(2): 148–59. <https://doi.org/10.1111/gtc.12463>.
- Wang M.K., Lim S.Y., Lee S.M., Cunningham J.M. Biochemical basis for increased activity of Ebola glycoprotein in the 2013–16 epidemic. *Cell Host Microbe.* 2017; 21(3): 367–75. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.02.002>.
- Dietzel E., Schudt G., Krähling V., Matrosovich M., Becker S. Functional characterization of adaptive mutations during the West African Ebola virus outbreak. *J. Virol.* 2017; 91(2): e01913-16. <https://doi.org/10.1128/JVI.01913-16>.
- Urbanowicz R.A., McClure C.P., Sakuntabhai A., Sall A.A., Kobinger G., Müller M.A., et al. Human adaptation of Ebola virus during the West African outbreak. *Cell.* 2016; 167(4): 1079–87. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.013>.
- WHO. Ebola Situation Report-21; 2015. Available at: <https://apps.who.int/ebola/current-situation/ebola-situation-report-21-october-2015> (accessed January 14, 2021).
- CDC. Ebola virus disease distribution map: Cases of Ebola virus disease in Africa since 1976. Available at: <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/history/distribution-map.html> (accessed January 14, 2021).
- Ebola haemorrhagic fever in Sudan, 1976. Report of a WHO/International Study Team. *Bull. World Health Organ.* 1978; 56(2): 247–70.
- Report of an International Commission. Ebola haemorrhagic fever in Zaire, 1976. *Bull. World Health Organ.* 1978; 56(2): 271–93.
- Baize S., Pannetier D., Oestereich L., Rieger T., Koivogui L., Magassouba N., et al. Emergence of Zaire Ebola virus disease in Guinea. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371(15): 1418–25. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404505>.
- CDC. 2014–2016 Ebola Outbreak in West Africa. Available at: <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/history/2014-2016-outbreak/index.html> (accessed January 14, 2021).
- Marí Saéz A., Weiss S., Nowak K., Lapeyre V., Zimmermann F., Dux A., et al. Investigating the zoonotic origin of the West African Ebola epidemic. *EMBO Mol. Med.* 2015; 7(1): 17–23. <https://doi.org/10.15252/emmm.201404792>.
- Warren C.J., Sawyer S.L. How host genetics dictates successful viral zoonosis. *PLoS Biol.* 2019; 17(4): e3000217. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000217>.
- Edenborough K.M., Bokelmann M., Lander A., Couacy-Hymann E., Lechner J., Drechsel O., et al. Dendritic cells generated from Mops condylurus, a likely filovirus reservoir host, are susceptible to and activated by Zaire ebolavirus infection. *Front. Immunol.* 2019; 10: 2414. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02414>.
- Guedj J., Piorkowski G., Jacquot F., Madelain V., Nguyen T.H.T., Rodallec A., et al. Antiviral efficacy of favipiravir against Ebola virus: A translational study in cynomolgus macaques. *PLoS Med.* 2018; 15(3): e1002535. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002535>.
- Heymann D.L., Weisfeld J.S., Webb P.A., Johnson K.M., Cairns T., Berquist H. Ebola hemorrhagic fever: Tandala, Zaire, 1977–1978 external icon. *J. Infect. Dis.* 1980; 142(3): 372–6. <https://doi.org/10.1093/infdis/142.3.372>.
- Meunier D.M., Johnson E.D., Gonzalez J.P., Georges-Courbot M.C., Madelon M.C., Georges A.J. Current serologic data on viral hemorrhagic fevers in the Central African Republic. *Bull. Soc. Pathol. Exot. Filiales.* 1987; 80(1): 51–61 (in French).
- Nkoghe D., Padilla C., Becquart P., Wauquier N., Moussavou G., Akué J.P., et al. Risk factors for Zaire ebolavirus-specific IgG in rural gabonese populations. *J. Infect. Dis.* 2011; 204 (Suppl. 3): S768–75. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir344>.
- Busico K.M., Marshall K.L., Ksiazek T.G., Roels T.H., Fleerackers Y., Feldmann H., et al. Prevalence of IgG antibodies to Ebola virus in individuals during an Ebola outbreak, Democratic Republic of the Congo, 1995. *J. Infect. Dis.* 1999; 179(Suppl. 1): S102–7. <https://doi.org/10.1086/514309>.
- Becquart P., Wauquier N., Mahlaköiv T., Nkoghe D., Padilla C., Souris M., et al. High prevalence of both humoral and cellular immunity to Zaire ebolavirus among rural populations in Gabon. *PLoS One.* 2010; 5(2): e9126. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009126>.
- Van der Groen G., Pattyn S.R. Measurement of antibodies to Ebola virus in human sera from N.W.-Zaire. *Ann. Soc. Belg. Med. Trop.* 1979; 59(1): 87–92.
- Allela L., Bourry O., Pouillot R., Délicat A., Yaba P., Kumulungui B., et al. Ebola virus antibody prevalence in dogs and human risk. *Emerg. Infect. Dis.* 2005; 11(3): 385–90. <https://doi.org/10.3201/eid1103.040981>.
- Heffernan R.T., Pambo B., Hatchett R.J., Leman P.A., Swanepoel R., Ryder R.W. Low seroprevalence of IgG antibodies to Ebola virus in an epidemic zone: Ogooué-Ivindo region, Northeastern Gabon, 1997. *J. Infect. Dis.* 2005; 191(6): 964–8. <https://doi.org/10.1086/427994>.
- Lahm S.A., Kombila M., Swanepoel R., Barnes R.F.W. Morbidity and mortality of wild animals in relation to outbreaks of Ebola haemorrhagic fever in Gabon, 1994–2003. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2007; 101(1): 64–78. <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2006.07.002>.
- Georges A.J., Leroy E.M., Renaut A.A., Benissan C.T., Nabias R.J., Ngoc M.T., et al. Ebola hemorrhagic fever outbreaks in Gabon, 1994–1997: epidemiologic and health control issues. *J. Infect. Dis.* 1999; 179(Suppl. 1): S65–75. <https://doi.org/10.1086/514290>.

38. Baron R.C., McCormick J.B., Zubeir O.A. Ebola virus disease in southern Sudan: hospital dissemination and intrafamilial spread. *Bull. World Health Organ.* 1983; 61(6): 997–1003.
39. Mathiot C.C., Georges A.J., Fontenille D., Coulanges P. Antibodies to haemorrhagic fever viruses in Madagascar populations. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1989; 83(3): 407–9. [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(89\)90519-1](https://doi.org/10.1016/0035-9203(89)90519-1).
40. Van der Waals F.W., Pomeroy K.L., Goudsmit J., Asher D.M., Gajdusek D.C. Hemorrhagic fever virus infections in an isolated rainforest area of Central Liberia. Limitations of the indirect immunofluorescence slide test for antibody screening in Africa. *Trop. Geogr. Med.* 1986; 38(3): 209–14.
41. Bouree P., Bergmann J.F. Ebola virus infection in man: a serological and epidemiological survey in the Cameroons. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1983; 32(6): 1465–6. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1983.32.1465>.
42. Paix M.A., Poveda J.D., Malvy D., Bailly C., Merlin M., Fleury H.J. Serological study of the virus responsible for hemorrhagic fever in an urban population of Cameroon. *Bull. Soc. Pathol. Exot. Filiales.* 1988; 81(4): 679–82 (in French).
43. Tomori O., Fabiyi A., Sorungbe A., Smith A., McCormick J.B. Viral hemorrhagic fever antibodies in Nigerian populations. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1988; 38(2): 407–10. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1988.38.407>.
44. Becker S., Feldmann H., Will C., Slenczka W. Evidence for occurrence of filovirus antibodies in humans and imported monkeys: do subclinical filovirus infections occur worldwide? *Med. Microbiol. Immunol.* 1992; 181(1): 43–55. <https://doi.org/10.1007/BF00193395>.
45. Johnson B.K., Ocheng D., Gichogo A., Okiro M., Libondo D., Tukey P.M., et al. Antibodies against haemorrhagic fever viruses in Kenya populations. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1983; 77(5): 731–3. [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(83\)90216-x](https://doi.org/10.1016/0035-9203(83)90216-x).
46. Nyakaruhuka L., Schafer I.J., Balinandi S., Mulei S., Tumusiime A., Kyondo J., et al. A retrospective cohort investigation of seroprevalence of Marburg virus and ebolaviruses in two different ecological zones in Uganda. *BMC Infect. Dis.* 2020; 20(1): 461. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05187-0>.
47. Эйген М., Шустер П. Периодизация. Принципы самоорганизации макромолекул. Пер. с англ. М.: Мир; 1982.
48. Zeng X., Blancett C.D., Koistinen K.A., Schellhase C.W., Bearss J.J., Radoshitzky S.R., et al. Identification and pathological characterization of persistent asymptomatic Ebola virus infection in rhesus monkeys. *Nat. Microbiol.* 2017; 2: 17113. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2017.113>.
49. Deen G.F., Broutet N., Xu W., Knust B., Sesay F.R., McDonald S.L.R., et al. Ebola RNA persistence in semen of Ebola virus disease survivors – final report. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377(15): 1428–37. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511410>.
50. Fischer W.A., Brown J., Wohl D.A., Loftis A.J., Tozay S., Reeves E., et al. Ebola virus ribonucleic acid detection in Semen more than two years after resolution of acute Ebola virus infection. *Open Forum Infect. Dis.* 2017; 4(3): ofx155. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx155>.
51. Forrester J.V. Ebola virus and persistent chronic infection: when does replication cease? *Ann. Transl. Med.* 2018; 6(Suppl. 1): S39. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.09.60>.
52. Varkey J.B., Shantha J.G., Crozier I., Kraft C.S., Lyon G.M., Mehta A.K., et al. Persistence of Ebola virus in ocular fluid during convalescence. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372(25): 2423–7. <https://doi.org/10.1038/nri2940>.
53. MacIntyre C.R., Chughtai A.A. Recurrence and reinfection – a new paradigm for the management of Ebola virus disease. *Int. J. Infect. Dis.* 2016; 43: 58–61. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2015.12.011>.
5. Bharat T.A., Noda T., Riches J.D., Kraehling V., Kolesnikova L., Becker S., et al. Structural dissection of Ebola virus and its assembly determinants using cryo-electron tomography. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012; 109(11): 4275–80. <https://doi.org/10.1073/pnas.1120453109>.
6. Ascenzi P., Bocedi A., Heptonstall J., Capobianchi M.R., Di Caro A., Mastrangelo E., et al. Ebolavirus and Marburgvirus: insight the Filoviridae family. *Mol. Aspects Med.* 2008; 29(3): 151–85. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2007.09.005>.
7. Gutsche I., Desfosses A., Effantin G., Ling W.L., Haupt M., Ruigrok R.W., et al. Structural virology. Near-atomic cryo-EM structure of the helical measles virus nucleocapsid. *Science.* 2015; 348(6235): 704–7. <https://doi.org/10.1126/science.aaa5137>.
8. Beniac D.R., Booth T.F. Structure of the Ebola virus glycoprotein spike within the virion envelope at 11 Å resolution. *Sci. Rep.* 2017; 7: 46374. <https://doi.org/10.1038/srep46374>.
9. Wong G., He S., Leung A., Cao W., Bi Y., Zhang Z., et al. Naturally occurring single mutations in Ebola virus observably impact infectivity. *J. Virol.* 2018; 93(1): e01098-18. <https://doi.org/10.1128/JVI.01098-18>.
10. Ruedas J.B., Arnold C.E., Palacios G., Connor J.H. Growth-adaptive mutations in the Ebola virus Makona glycoprotein alter different steps in the virus entry pathway. *J. Virol.* 2018; 92(19): e00820-18. <https://doi.org/10.1128/JVI.00820-18>.
11. Ruedas J.B., Ladner J.T., Ettinger C.R., Gummuluru S., Palacios G., Connor J.H. Spontaneous mutation at amino acid 544 of the Ebola virus glycoprotein potentiates virus entry and selection in tissue culture. *J. Virol.* 2017; 91(15): e00392-17. <https://doi.org/10.1128/JVI.00392-17>.
12. Kurosaki Y., Ueda M.T., Nakano Y., Yasuda J., Koyanagi Y., Sato K., et al. Different effects of two mutations on the infectivity of Ebola virus glycoprotein in nine mammalian species. *J. Gen. Virol.* 2018; 99(2): 181–6. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.000999>.
13. Diehl W.E., Lin A.E., Grubaugh N.D., Carvalho L.M., Kim K., Kyawe P.P., et al. Ebola virus glycoprotein with increased infectivity dominated the 2013–2016 epidemic. *Cell.* 2016; 167(4): 1088–98. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.014>.
14. Ueda M.T., Kurosaki Y., Izumi T., Nakano Y., Oloniniyi O.K., Yasuda J., et al. Functional mutations in spike glycoprotein of Zaire ebolavirus associated with an increase in infection efficiency. *Genes Cells.* 2017; 22(2): 148–59. <https://doi.org/10.1111/gtc.12463>.
15. Wang M.K., Lim S.Y., Lee S.M., Cunningham J.M. Biochemical basis for increased activity of Ebola glycoprotein in the 2013–16 epidemic. *Cell Host Microbe.* 2017; 21(3): 367–75. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.02.002>.
16. Dietzel E., Schudt G., Krähling V., Matrosovich M., Becker S. Functional characterization of adaptive mutations during the West African Ebola virus outbreak. *J. Virol.* 2017; 91(2): e01913-16. <https://doi.org/10.1128/JVI.01913-16>.
17. Urbanowicz R.A., McClure C.P., Sakuntabhai A., Sall A.A., Babin G., Müller M.A., et al. Human adaptation of Ebola virus during the West African outbreak. *Cell.* 2016; 167(4): 1079–87. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.013>.
18. WHO. Ebola Situation Report-21; 2015. Available at: <https://apps.who.int/ebola/current-situation/ebola-situation-report-21-october-2015> (accessed January 14, 2021).
19. CDC. Ebola virus disease distribution map: Cases of Ebola virus disease in Africa since 1976. Available at: <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/history/distribution-map.html> (accessed January 14, 2021).
20. Ebola haemorrhagic fever in Sudan, 1976. Report of a WHO/International Study Team. *Bull. World Health Organ.* 1978; 56(2): 247–70.
21. Report of an International Commission. Ebola haemorrhagic fever in Zaire, 1976. *Bull. World Health Organ.* 1978; 56(2): 271–93.
22. Baize S., Pannetier D., Oestereich L., Rieger T., Koivogui L., Magassouba N., et al. Emergence of Zaire Ebola virus disease in Guinea. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371(15): 1418–25. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404505>.
23. CDC. 2014–2016 Ebola Outbreak in West Africa. Available at: <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/history/2014-2016-outbreak/index.html> (accessed January 14, 2021).
24. Mari Saéz A., Weiss S., Nowak K., Lapeyre V., Zimmermann F., Dux A., et al. Investigating the zoonotic origin of the West African Ebola epidemic. *EMBO Mol. Med.* 2015; 7(1): 17–23. <https://doi.org/10.15252/emmm.201404792>.
25. Warren C.J., Sawyer S.L. How host genetics dictates successful viral zoonosis. *PLoS Biol.* 2019; 17(4): e3000217. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000217>.

REFERENCES

1. Sanchez A., Geisbert T.W., Feldmann H. Filoviridae: Marburg and Ebola viruses. In: Knipe D.M., Howley P.M., eds. *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006: 1409–48.
2. Taylor D.J., Leach R.W., Bruenn J. Filoviruses are ancient and integrated into mammalian genomes. *BMC Evol. Biol.* 2010; 10: 193. <https://doi.org/10.1186/1471-2148-10-193>
3. Geisbert T.W. Marburg and Ebola hemorrhagic fever (Filoviruses). In: *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Elsevier; 2015: 1995–9.
4. International Committee on Taxonomy of Viruses. Available at: https://talk.ictvonline.org/taxonomy/p/taxonomy-history?taxnode_id=201901569 (accessed January 14, 2021).

26. Edenborough K.M., Bokelmann M., Lander A., Couacy-Hymann E., Lechner J., Drechsel O., et al. Dendritic cells generated from Mops condylurus, a likely filovirus reservoir host, are susceptible to and activated by Zaire ebolavirus infection. *Front. Immunol.* 2019; 10: 2414. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02414>.
27. Guedj J., Piorkowski G., Jacquot F., Madelain V., Nguyen T.H.T., Rodallec A., et al. Antiviral efficacy of favipiravir against Ebola virus: A translational study in cynomolgus macaques. *PLoS Med.* 2018; 15(3): e1002535. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002535>.
28. Heymann D.L., Weisfeld J.S., Webb P.A., Johnson K.M., Cairns T., Berquist H. Ebola hemorrhagic fever: Tandala, Zaire, 1977–1978 external icon. *J. Infect. Dis.* 1980; 142(3): 372–6. <https://doi.org/10.1093/infdis/142.3.372>.
29. Meunier D.M., Johnson E.D., Gonzalez J.P., Georges-Courbot M.C., Madelon M.C., Georges A.J. Current serologic data on viral hemorrhagic fevers in the Central African Republic. *Bull. Soc. Pathol. Exot. Filiales.* 1987; 80(1): 51–61 (in French).
30. Nkoghe D., Padilla C., Becquart P., Wauquier N., Moussavou G., Akué J.P., et al. Risk factors for Zaire ebolavirus-specific IgG in rural gabonese populations. *J. Infect. Dis.* 2011; 204(Suppl. 3): S768–75. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir344>.
31. Busico K.M., Marshall K.L., Ksiazek T.G., Roels T.H., Fleerackers Y., Feldmann H., et al. Prevalence of IgG antibodies to Ebola virus in individuals during an Ebola outbreak, Democratic Republic of the Congo, 1995. *J. Infect. Dis.* 1999; 179(Suppl. 1): S102–7. <https://doi.org/10.1086/514309>.
32. Becquart P., Wauquier N., Mahlaköv T., Nkoghe D., Padilla C., Souris M., et al. High prevalence of both humoral and cellular immunity to Zaire ebolavirus among rural populations in Gabon. *PLoS One.* 2010; 5(2): e9126. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009126>.
33. Van der Groen G., Pattyn S.R. Measurement of antibodies to Ebola virus in human sera from N.W.-Zaire. *Ann. Soc. Belg. Med. Trop.* 1979; 59(1): 87–92.
34. Allela L., Bourry O., Pouillot R., Délicat A., Yaba P., Kumulungui B., et al. Ebola virus antibody prevalence in dogs and human risk. *Emerg. Infect. Dis.* 2005; 11(3): 385–90. <https://doi.org/10.3201/eid1103.040981>.
35. Heffernan R.T., Pambo B., Hatchett R.J., Leman P.A., Swanepoel R., Ryder R.W. Low seroprevalence of IgG antibodies to Ebola virus in an epidemic zone: Ogooué-Ivindo region, Northeastern Gabon, 1997. *J. Infect. Dis.* 2005; 191(6): 964–8. <https://doi.org/10.1086/427994>.
36. Lahm S.A., Kombila M., Swanepoel R., Barnes R.F.W. Morbidity and mortality of wild animals in relation to outbreaks of Ebola haemorrhagic fever in Gabon, 1994–2003. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2007; 101(1): 64–78. <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2006.07.002>.
37. Georges A.J., Leroy E.M., Renaut A.A., Benissan C.T., Nabias R.J., Ngoc M.T., et al. Ebola hemorrhagic fever outbreaks in Gabon, 1994–1997: epidemiologic and health control issues. *J. Infect. Dis.* 1999; 179(Suppl. 1): S65–75. <https://doi.org/10.1086/514290>.
38. Baron R.C., McCormick J.B., Zubeir O.A. Ebola virus disease in southern Sudan: hospital dissemination and intrafamilial spread. *Bull. World Health Organ.* 1983; 61(6): 997–1003.
39. Mathiot C.C., Georges A.J., Fontenille D., Coulanges P. Antibodies to haemorrhagic fever viruses in Madagascar populations. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1989; 83(3): 407–9. [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(89\)90519-1](https://doi.org/10.1016/0035-9203(89)90519-1).
40. Van der Waals F.W., Pomeroy K.L., Goudsmit J., Asher D.M., Gajdusek D.C. Hemorrhagic fever virus infections in an isolated rainforest area of Central Liberia. Limitations of the indirect immunofluorescence slide test for antibody screening in Africa. *Trop. Geogr. Med.* 1986; 38(3): 209–14.
41. Bouree P., Bergmann J.F. Ebola virus infection in man: a serological and epidemiological survey in the Cameroons. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1983; 32(6): 1465–6. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1983.32.1465>.
42. Paix M.A., Poveda J.D., Malvy D., Bailly C., Merlin M., Fleury H.J. Serological study of the virus responsible for hemorrhagic fever in an urban population of Cameroon. *Bull. Soc. Pathol. Exot. Filiales.* 1988; 81(4): 679–82 (in French).
43. Tomori O., Fabiyi A., Sorungbe A., Smith A., McCormick J.B. Viral hemorrhagic fever antibodies in Nigerian populations. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1988; 38(2): 407–10. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1988.38.407>.
44. Becker S., Feldmann H., Will C., Slenczka W. Evidence for occurrence of filovirus antibodies in humans and imported monkeys: do subclinical filovirus infections occur worldwide? *Med. Microbiol. Immunol.* 1992; 181(1): 43–55. <https://doi.org/10.1007/BF00193395>.
45. Johnson B.K., Ocheng D., Gichogo A., Okiro M., Libondo D., Tukei P.M., et al. Antibodies against haemorrhagic fever viruses in Kenya populations. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1983; 77(5): 731–3. [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(83\)90216-x](https://doi.org/10.1016/0035-9203(83)90216-x).
46. Nyakarahuka L., Schafer I.J., Balinandi S., Mulei S., Tumusiime A., Kyondo J., et al. A retrospective cohort investigation of seroprevalence of Marburg virus and ebolaviruses in two different ecological zones in Uganda. *BMC Infect. Dis.* 2020; 20(1): 461. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05187-0>.
47. Eigen M., Schuster P. The Hypercycle. A Principle of Natural Self-Organization. Springer-Verlag; 1979.
48. Zeng X., Blancett C.D., Koistinen K.A., Schellhase C.W., Bearss J.J., Radoshitzky S.R., et al. Identification and pathological characterization of persistent asymptomatic Ebola virus infection in rhesus monkeys. *Nat. Microbiol.* 2017; 2: 17113. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2017.113>.
49. Deen G.F., Broutet N., Xu W., Knust B., Sesay F.R., McDonald S.L.R., et al. Ebola RNA persistence in semen of Ebola virus disease survivors – final report. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377(15): 1428–37. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511410>.
50. Fischer W.A., Brown J., Wohl D.A., Loftis A.J., Tozay S., Reeves E., et al. Ebola virus ribonucleic acid detection in Semen more than two years after resolution of acute Ebola virus infection. *Open Forum Infect. Dis.* 2017; 4(3): ofx155. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx155>.
51. Forrester J.V. Ebola virus and persistent chronic infection: when does replication cease? *Ann. Transl. Med.* 2018; 6(Suppl. 1): S39. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.09.60>.
52. Varkey J.B., Shantha J.G., Crozier I., Kraft C.S., Lyon G.M., Mehta A.K., et al. Persistence of Ebola virus in ocular fluid during convalescence. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372(25): 2423–7. <https://doi.org/10.1038/nri2940>.
53. MacIntyre C.R., Chughtai A.A. Recurrence and reinfection – a new paradigm for the management of Ebola virus disease. *Int. J. Infect. Dis.* 2016; 43: 58–61. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2015.12.011>.