

**ЛИХОРАДКА ЛАССА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ, ЧАСТЬ 2):  
ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, РАЗРАБОТКИ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

Казачинская Е. И.<sup>1,2</sup>

Арипов В. С.<sup>2</sup>

Иванова А. В.<sup>2</sup>

Шестопапов А. М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной  
медицины» Министерства науки и высшего образования Российской  
Федерации, г. Новосибирск

<sup>2</sup>Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»  
Роспотребнадзора, г. Кольцово

**LASSA FEVER (REVIEW, PART 2): LABORATORY DIAGNOSTICS,  
TREATMENT, DEVELOPMENT OF MEDICATIONS**

Kazachinskaia E. I.<sup>a,b</sup>

Aripov V. S.<sup>b</sup>

Ivanova A. V.<sup>b</sup>

Shestopalov A. M.<sup>a</sup>

<sup>a</sup>The Federal State Budget Scientific Institution «Federal Research Center for  
Fundamental and Translational Medicine» of Ministry of Science and higher  
Education Russian Federation, Novosibirsk city

<sup>b</sup>State Research Centre of Virology and Biotechnology «Vector», Federal Service  
for the Oversight of Consumer Protection and Welfare (Rosпотребнадзор),  
Kol'tsovo

**Резюме.** Глобализация и скоростные средства передвижения способствуют распространению инфекций, опасных для человека. Патогены, передаваемые воздушно-капельным путем, обладают пандемическим потенциалом как в настоящее время показано на примере нового коронавируса SARS-CoV-2. Природно-очаговая лихорадка Ласса (ЛЛ), распространенная в странах западной Африки, в 35 случаях была зарегистрирована на неэндемичных географических районах, т.к. человек, инфицированный вирусом Ласса (*Lassa virus*, LASV), является источником инфекции длительное время (до двух месяцев). На эндемичных территориях описаны случаи заражения при передаче вируса «от человека к человеку». В Германии зафиксированы факты вторичной передачи вируса от пациентов врачам при осмотре и взятии крови у внешне здорового человека, а также при вскрытии погибшего в результате тяжелого течения ЛЛ.

Неспецифические симптомы недомогания при ЛЛ характерны и для других многочисленных заболеваний, распространенных на африканском континенте, например, при малярии и брюшном тифе или при вирусных инфекциях - это желтая лихорадка, лихорадки Чикунгунья, денге и Зика, оспа обезьян и болезнь, вызванная вирусом Эбола. При протекании этих болезней могут быть и схожие дерматологические проявления. Своевременное выявление заболевших и дифференциальная диагностика имеют решающее значение для обеспечения безопасного ухода за пациентами и применения доступной противовирусной терапии при ЛЛ - это препарат рибавирин.

Методы научных исследований LASV включают: анализы на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР) по определению вирусной РНК, электронную микроскопию, выделение инфекционного вируса на культуре чувствительных клеток, реакцию непрямой иммунофлуоресценции (РНИФ), иммуноферментный (ИФА) и иммунохроматографический (ИХА) анализы по выявлению антител и/или антигена, а также иммуноблоттинг. Для диагностики ЛЛ в настоящее время, в основном, используют тест-системы на основе молекулярно-генетических методов.

С 80-х гг. XX в. и до сих пор для лечения пациентов с ЛЛ используют рибавирин, но накопление этого препарата в плазме в больших количествах вызывает гемолиз, развитие анемии и нарушение функции почек. В связи с этим, рассматриваются варианты лечения при уменьшении его концентрации за счет сочетанного использования с другими противовирусными препаратами. Идет поиск новых терапевтических средств, способных ингибировать вирусную репликацию на ранней стадии болезни, т.к. зарегистрированные вакцины отсутствуют.

**Ключевые слова:** лихорадка Ласса (ЛЛ); вирус Ласса (Lassa virus (LASV)); особо опасные инфекции; этиология; эпидемиология; клиническая картина ЛЛ.

**Abstract.** Globalization and high-speed means of transportation contribute to the spread of infections dangerous to humans. Airborne pathogens have pandemic potential as currently shown in case of the novel coronavirus SARS-CoV-2. Natural focal Lassa fever (LF) common in West African countries, in 35 cases was registered in non-endemic geographical areas because any person infected with Lassa virus (LASV) is a long-term source of infection (up to two months). Cases of person-to-person infection in endemic territories are described. In Germany, the facts of secondary virus transmission from patients to doctors have been recorded during the examination and blood collection from an apparently healthy person as well as during the autopsy of a deceased subjects due to severe LF course.

Nonspecific malaise symptoms in LF are also characteristic of numerous other diseases common on the African continent, e.g., malaria and typhoid fever or viral infections such as yellow fever, Chikungunya, dengue and Zika, monkey pox and Ebola virus disease. In this regard, there may be similar dermatological manifestations. Timely detection of cases and differential diagnosis are crucial to ensure safe patient care and use of affordable antiviral therapy for LL provided by the drug ribavirin.

research methods for studying LASV use polymerase chain reaction (PCR) for detecting viral RNA, electron microscopy, isolation of infectious virus cultured sensitive cells, indirect immunofluorescence reaction, enzyme immunoassay (ELISA) and immunochromatographic assays for the detection of antibodies and /or antigen as well as immunoblotting. Currently, test kits based on molecular and genetic methods are mainly used for LF laboratory diagnostics.

Since the 1980s, ribavirin has been used to treat patients with LF. The serum accumulation of the drug in large quantities causes hemolysis, development of anemia and impaired renal function. In this regard, treatment options are being considered with decline in its concentration due to combined use with other antiviral drugs. A search for new therapeutic agents capable of inhibiting viral replication at disease early stage has been in progress due to lack of any approved vaccines.

**Key words:** Lassa fever (LF); Lassa virus (LASV); particularly dangerous infection; etiology; epidemiology; clinical manifestation of LF

1 **Введение**

2 Глобализация и скоростные средства передвижения способствуют  
3 распространению инфекций, опасных для человека. Патогены, передаваемые  
4 воздушно-капельным путем, такие как поксвирусы, вирусы гриппа, Нипах и  
5 Ласса обладают пандемическим потенциалом. Яркий пример в настоящее  
6 время это коронавирус SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome  
7 coronavirus 2) [35], который вызвал пандемию коронавирусной болезни 2019  
8 года (coronavirus disease, COVID-19) [54]. По данным ВОЗ на 14.12.2021 г.,  
9 COVID-19 охватила уже 223 страны и территории, где зарегистрировано 269  
10 млн подтвержденных случаев, погибли более 5,3 млн человек [68].

11 Эндемичность лихорадки Ласса (ЛЛ) ограничена ареалами обитания  
12 грызунов вида африканская многососковая крыса (*Mastomys natalensis*) в  
13 Западной Африке, где заражение человека, в основном, происходит при  
14 непосредственном контакте с выделениями инфицированных животных,  
15 оставленными на продуктах питания или попавшими в питьевую воду. Но  
16 передача вируса Ласса (Lassa virus, LASV) может происходить также и от  
17 человека к человеку через инфицированную кровь или другие жидкости  
18 организма [1; 13; 65] т.к. больной человек является источником инфекции  
19 длительное время - в течение двух месяцев [13]. Описаны импортированные  
20 случаи ЛЛ, в результате чего из 35-х заболевших человек (это  
21 путешественники или специалисты разных профессий, вернувшиеся на  
22 родину) погибло почти 20% [16; 49]. При этом в Германии зафиксированы  
23 факты вторичной передачи LASV врачам как от внешне здорового пациента,  
24 но оказавшегося инфицированным [40], так и при вскрытии тела 40-летней  
25 медсестры, погибшей в результате ЛЛ после эвакуации из Того в тяжелом  
26 состоянии [52].

27 Клинический диагноз болезни при заражении LASV сложен в связи с  
28 тем, что для большинства экономически слабых стран Африки характерна  
29 слабо развитая лабораторная сеть при эндемичности многочисленных  
30 инфекций таких как желтая лихорадка и денге, малярия, брюшной тиф и др.

31 [15; 66], имеющие сходные с ЛЛ и не специфические симптомы, такие как  
32 повышение температуры тела, недомогание, боль в животе, рвота, головная  
33 боль и миалгия [19]. Дерматологические проявления в виде сыпи, связанные  
34 с отложением иммунных комплексов в кожных капиллярах, характерны как  
35 для ЛЛ, так и для желтой лихорадки, оспы обезьян, лихорадок Чикунгунья,  
36 денге, Зика и болезни, вызванной вирусом Эбола (БВВЭ). Появление  
37 макулопапулезной и эритематозной сыпи описывается в настоящее время и у  
38 некоторых заболевших COVID-19, поэтому кожные проявления должны  
39 быть дифференцированы по тонким признакам для каждой болезни [20].

40 Из-за контагиозности и высокой летальности среди тяжело заболевших,  
41 LASV классифицирован ВОЗ как патоген категории А с потенциальной  
42 угрозой его использования для биотерроризма. Кроме того, в соответствии с  
43 «Планом исследований и разработок...» этой организации, LASV включен в  
44 список патогенов с эпидемическим потенциалом [79]. Дифференциальная  
45 диагностика ЛЛ важна, т.к. средством для лечения может быть экстренно  
46 применен противовирусный препарат рибовирин [67]. Известно, что  
47 рибавирин эффективен при начале его применения в ранние сроки от начала  
48 болезни [56]. Но важно отметить, что описаны побочные действия препарата  
49 - это развитие анемии и нарушение функции почек [38, 70].  
50 Зарегистрированные вакцины для профилактики ЛЛ отсутствуют [47],  
51 поэтому актуальны подходящие методы лечения, снижающие токсичность  
52 рибовирина. Кроме того, необходимы разработки эффективных и безопасных  
53 терапевтических препаратов [42; 53; 57; 67].

## 54 **1. Иммуитет и выявляемые биологические маркеры при ЛЛ**

55 Реакция организма человека на инфицирование LASV остается пока не  
56 очень понятной. При большинстве других вирусных инфекций  
57 первоначально вырабатываются антитела класса IgM, затем их количество  
58 резко уменьшается. Период реконвалесценции сопровождается увеличением  
59 концентрации антител класса IgG, которые сохраняются еще долгое время  
60 после того, как инфекция проходит. А в случае ЛЛ, по результатам

61 некоторых ранних и современных наблюдений показано, что инфекция  
62 может приводить к выработке IgM и IgG почти одновременно или даже IgG  
63 появляются в плазме крови раньше, чем IgM [36; 87]. Есть сообщение, что в  
64 сыворотках крови нормальных здоровых доноров, проживающих на  
65 неэндемичных по ЛЛ регионах Сьерра-Леоне и у которых в последнее время  
66 не было лихорадочных заболеваний, выявлены высокие уровни IgM,  
67 специфичных к LASV, что позволяет предположить, что наличие IgM  
68 действительно может не коррелировать с острой инфекцией [41]. И вопреки  
69 иммунологической догме показано, что IgM, специфичные к LASV, могут  
70 сохраняться у переболевших в течение многих лет [23].

71 Виремия является основным показателем острой инфекции при заражении  
72 LASV [23]. Поэтому для раннего диагностирования ЛЛ, предпочтительными  
73 методами являются ОТ-ПЦР по определению вирусных РНК [18; 28; 29; 64]  
74 или методы ИФА для выявления антигенов [18; 21; 41; 45; 76].

## 75 **2. Методы научных исследований LASV и лабораторной диагностики** 76 **ЛЛ**

77 Сбор, хранение и обращение с образцами, содержащими LASV  
78 требуют соблюдения мер предосторожности по уровню биобезопасности,  
79 аналогичному при работе с вирусом Эбола (Ebola virus, EBOV) [77]. По  
80 Санитарным правилам РФ LASV относится к 1 группе патогенности [11]. В  
81 связи с этим, верификация диагноза «лихорадка Ласса», а тем более научные  
82 исследования с возбудителем болезни, проводятся только в  
83 специализированных центрах с высоким уровнем биозащиты. По стандартам  
84 западных стран это наивысший 4-й уровень безопасности - BSL-4 (Biosafety  
85 level) [21]. В РФ такая работа возможна в учреждениях противочумной  
86 системы Роспотребнадзора [8] методами, не требующими накопления  
87 возбудителя. В полном объеме научные исследования проводятся в референс  
88 - центрах этого ведомства по мониторингу за экзотическими, редко  
89 встречающимися и новыми инфекционными болезнями, например, во ФБУН  
90 ГНЦ ВБ «Вектор» [9], а также в научных организациях Министерства

91 обороны [14]. Наличие лабораторий уровня BSL-4 во всем мире ограничено и  
92 это, возможно, привело к ограничению исследований по разработке и  
93 валидации тест-систем для диагностирования ЛЛ с использованием  
94 инфекционного материала [66]. По рекомендации ВОЗ, если отсутствует  
95 соответствующее обеспечение для соблюдения мер предосторожности,  
96 образцы с подозрением на содержание LASV могут быть инактивированы и  
97 подготовлены к анализу в боксе биологической безопасности класса II/III  
98 [66]. Инактивация вируса достигается при нагревании биологического  
99 образца до 60°C в течение 60 мин. Рекомендуется также использовать  
100 сочетанную термическую и химическую инактивацию. В зависимости от  
101 предполагаемого последующего тестирования биологического материала  
102 (например, молекулярно - генетического или иммунохимического  
103 обнаружения патогена, клинических лабораторных тестов и т.д.) подходят  
104 различные методы химической инактивации с использованием растворов,  
105 содержащих соли гуанидина, например, тризол и тритон X-100 [66]. Гамма  
106 ( $\gamma$ )-облучение также эффективно для инактивации LASV в жидких и  
107 высушенных образцах. Но поскольку, доза радиации, поглощаемая вирусом,  
108 изменяется в зависимости от температуры нагревания [31], для  
109 подтверждения инактивации требуется обязательное эмпирическое  
110 тестирование биобезопасности образца [66].

111 С 1970 г. клинический диагноз ЛЛ стали подтверждать  
112 иммунохимическими анализами с использованием антигена LASV, впервые  
113 выделенного в 1969 г. [24], и метода фиксации комплемента антителами  
114 сывороток крови реконвалесцентов [83]. Методы научных исследований  
115 LASV включают: анализы на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР) по  
116 обнаружению вирусной РНК, электронную микроскопию, выделение  
117 инфекционного вируса на культуре чувствительных клеток, реакцию  
118 непрямой иммунофлуоресценции (РНИФ), иммуноферментный (ИФА) и  
119 иммунохроматографический (ИХА) анализы по выявлению антител и/или  
120 антигена, а также иммуноблоттинг [7; 10; 27; 77]. Для диагностики ЛЛ в



121 настоящее время, в основном, используют тест-системы на основе  
122 молекулярно-генетических методов [27; 66].

## 123 **2.1. Электронная микроскопия**

124 Морфологические характеристики LASV, относящегося к семейству  
125 *Arenaviridae*, позволяющие с помощью электронной микроскопии проводить  
126 общую идентификацию этиологического агента аренавирусной инфекции -  
127 вириона сферической формы с диаметром от 70 до 150 нм, двойной  
128 липидной оболочкой и гладкой поверхностью с Т-образными шипами,  
129 состоящими из трех молекул гликопротеина (glycoprotein, GP) [65]. Вирионы  
130 содержат включения - крупные однородные гранулы размером 20-25 нм [58],  
131 представляющие собой нефункциональные клеточные рибосомы, что и  
132 послужило основой для наименования семейства - «areno» (песок) [65].

## 133 **2.2. Выделение вируса на культуре чувствительных клеток и реакция** 134 **непрямой иммунофлуоресценции (РНИФ)**

135 Для исследований используют образцы крови, мочи, рвотных масс,  
136 смывов из зева, спинномозговой и плевральной жидкостей заболевших или  
137 секционный материал органов (печени, селезенки, легких, почек, сердца и  
138 плаценты), полученный при вскрытии в случаях инфекции с летальным  
139 исходом. Наиболее ранний срок для выделения LASV из сыворотки крови и  
140 смывов из зева - третьи сутки, из мочи - девятые. Из сыворотки крови и  
141 смывов из зева вирус можно выделить вплоть до 19-х суток болезни, из мочи  
142 до 32-х [46; 66]. Эндемичность ЛЛ в Сьерре-Леоне, Либерии и Гвинее в 1980  
143 г. подтверждали с использованием метода РНИФ, используя меченные  
144 специфические антитела для выявления антигена в тканях погибших  
145 пациентов. Результаты гистопатологических исследований  
146 продемонстрировали тропизм LASV к клеткам тканей различных внутренних  
147 органов [48].

148 Для выявления инфекционного LASV, вне зависимости от его генотипа  
149 [46], используют культуру клеток Vero (клетки почки африканской зеленой  
150 мартышки), при инфицировании которой в течение 3-х суток после

151 инокуляции появляются «бляшки» (очаги погибших клеток) и обычно к  
152 пятым суткам от заражения они четко определены, дискретны, имеют размер  
153 от 1,5 до 2,0 мм [81]. Цитопатическое действие (ЦПД) на чувствительные  
154 клетки биологического образца в виде бляшкообразующих единиц (БОЕ),  
155 может указывать на присутствие инфекционного LASV, однако для  
156 подтверждения идентичности этого вируса необходимо использовать  
157 дополнительные методы, такие как - детекция отдельных вирусных  
158 антигенов или цельных вирионов методами РНИФ и электронной  
159 микроскопии, а также выявление генетического материала с использованием  
160 полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (ПЦР-РВ)  
161 [30].

162 Титрованием инфекционного материала на культуре клеток Vero в  
163 50%-ных тканевых цитопатических дозах в миллилитре (ТЦПД<sub>50</sub>/мл)  
164 количественно определяют виремию и такой показатель может обеспечить  
165 дополнительную информацию о характеристике патогена, поскольку его  
166 концентрация в крови в титре равном или выше  $10^3$  ТЦПД<sub>50</sub>/мл, как правило,  
167 приводит к летальному исходу при ЛЛ [46]. Но для получения результатов  
168 этот метод требует затраты времени, по крайней мере, нескольких суток (в  
169 зависимости от концентрации инфекционных частиц в образце) и не  
170 доступен широко из-за необходимости принятия мер предосторожности BSL-  
171 4, что ограничивает его полезность для ранней диагностики ЛЛ [66].

172 Методом РНИФ вирусный антиген может быть обнаружен до развития  
173 его явного ЦПД на клетки [33]. Например, при использовании мышинных  
174 моноклональных антител (МКА) этим методом показано, что при  
175 инфицировании клеток Vero в дозе одна БОЕ/мл, максимальное накопление  
176 вирусных частиц происходит на третьи сутки [5]. При исследовании  
177 сывороток крови пациентов с подозрением на ЛЛ с октября 1996 г. по  
178 февраль 1998 г. в государственном госпитале г. Кенема в Сьерра-Леоне и  
179 четырех наблюдательных больницах в Гвинее, было обнаружено, что  
180 методом РНИФ антитела выявлялись значительно раньше у пациентов в

181 последствия со смертельным исходом, чем у выживших (9,3 против 14,1 день  
182 соответственно;  $p < 0,05$ ). Интересно, что такой связи между выживаемостью  
183 пациентов и их антителами, выявленными в ИФА отмечено не было [18]. На  
184 основе метода РНИФ в 2016 г. описано получение надежного набора по  
185 выявлению антител, специфичных к LASV и EBOV, для своевременной и  
186 дифференциальной диагностики особо опасных инфекций и организации  
187 противоэпидемических мероприятий в случае их завоза на территорию  
188 республики Беларусь. В качестве положительного контроля при выявлении  
189 специфических человеческих антител на антигене LASV, фиксированном  
190 ацетоном в лизате инфицированных клеток Vero, использовали  
191 поликлональные антитела морских свинок, иммунизированных  
192 последовательно инактивированным и инфекционным вирусным препаратом  
193 в дозе 1000 БОЕ/животное [10].

### 194 **2.3. Молекулярно - генетические методы исследования**

195 В 2000 г. Bowen с соавт. опубликовали результаты молекулярно -  
196 генетических исследований по географической картине распространения ЛЛ  
197 на основании данных секвенирования последовательностей нуклеотидных  
198 оснований (н.о.) гена нуклеопротеина (nucleoprotein, NP) 54-х изолятов  
199 LASV. Оказалось, что нуклеотидная и, соответственно, белковая (по  
200 аминокислотным остаткам, а.о.) дивергенция среди вирусных изолятов  
201 достигает 27 и 15%, соответственно. Авторы также отметили, что, судя по  
202 полученной информации о последовательностях н.о. S-сегмента, LASV  
203 является вирусом с высокой генетической изменчивостью [22]. Известные в  
204 настоящее время вирусные изоляты генотипически разделены на семь линий  
205 (I-VII) [51]. Такое разнообразие генотипов LASV, связанных с  
206 географическими ареалами, усложняет эффективный дизайн молекулярно -  
207 генетических методов диагностики ЛЛ. Использование праймеров,  
208 специфичных к определенной последовательности н.о. конкретного  
209 генотипа, идеально подходит для исследований его циркуляции в  
210 определенных странах/регионах. В контексте же экспортируемых случаев ЛЛ

211 из нескольких стран, где она является эндемичной, для точной диагностики  
212 ЛЛ необходимо использовать несколько ПЦР-тест-систем [66], с набором  
213 праймеров, специфичных к наиболее консервативным участкам генома  
214 разных известных генотипов.

215 Геном LASV, как и других представителей семейства *Arenaviridae*,  
216 представляет собой молекулу РНК и состоит из двух сегментов - большого L  
217 (large) и малого S (small) размером 7 и 3,4 kb, соединенных консервативными  
218 комплементарными последовательностями на 3' и 5' концах. L-сегмент  
219 обладает амбисентной стратегией кодирования (т.е. имеет участки как  
220 негативно так и позитивно-нитевой РНК), кодирует РНК-зависимую РНК-  
221 полимеразу (белок L) и матриксный цинк-связывающий Z-белок. S-сегмент  
222 генома кодирует NP, а также предшественник гликопротеина (glycoprotein  
223 precursor, GPC), состоящий из стабильного сигнального пептида (stable signal  
224 peptide, SSP) и двух доменов – GP1 и GP2 [65].

225 Начиная с 1990-х гг., первые разработанные анализы на основе ПЦР с  
226 обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) для обнаружения генетического  
227 материала LASV, в основном, были нацелены на S-сегмент вирусной РНК  
228 [28; 29; 55; 64]. Протокол ОТ-ПЦР, описанный Demby с соавт. в 1994 г.,  
229 длительное время считался надежным и использовался многими  
230 лабораториями для рутинной диагностики ЛЛ. Выбор праймеров,  
231 нацеленных на консервативные районы S-сегмента РНК, кодирующие гены  
232 GPC и NP, был основан на фрагментах геномов нескольких изолятов,  
233 выделенных в Сьерра-Леоне, Либерии и Нигерии. Это участки 554-578, 602-  
234 634, 676-652 н.о. для гена GPC и 2625-2649, 2654-2688, 2770-2746 н.о. для  
235 гена NP, соответственно. Такой подход позволил обнаруживать от 1 до 10  
236 копий плазмиды или транскрипта РНК LASV, содержащих целевую  
237 последовательность [28]. В 2003 г. при оценке *in silico* было обнаружено, что  
238 опубликованные для диагностического использования последовательности  
239 некоторых олигонуклеотидных праймеров комплементарны далеко не всем  
240 штаммам и изолятам LASV [30]. Когда были подтверждены

241 ложноотрицательные результаты для некоторых вирусных изолятов из  
242 Либерии и Нигерии из-за несоответствия последовательности на 3' - конце  
243 обратного праймера, протокол ОТ-ПЦР Demby с соавт. от 1994 г. был  
244 переработан в 2010 г. Olschlager с соавт. В результате для амплификации  
245 была выбрана 5' - область S-сегмента РНК (позиции гена GPC от 20 до 1000  
246 н.о.). При разработке нового набора праймеров (GPC RT-PCR/2007 assay)  
247 учитывались 62 последовательности н.о. S-сегмента РНК изолятов LASV,  
248 выделенных в эндемичных странах, включая 40 последовательностей,  
249 полученных лично авторами. Аналитические и клинические характеристики  
250 нового анализа были тщательно валидированы с использованием 11-ти  
251 вирусных изолятов из Сьерра-Леоне, Либерии, Кот-д'Ивуара и Нигерии. При  
252 этом, аналитическая чувствительность метода составляла от 4 до 30 копий  
253 геномной РНК/мл [64].

254 Стандартные ОТ-ПЦР-анализы с набором только амплифицирующих  
255 праймеров обычно применяются из-за меньшей сложности в процедуре их  
256 выполнения [60; 64]. ПЦР-РВ с использованием таких праймеров и меченого  
257 зонда, который гибридизирует ампликон, позволяет повысить специфичность  
258 анализа [73; 82]. Будучи более технологически сложным, прибор для ПЦР-РВ  
259 контролирует температуру, обрабатывает данные, анализирует результаты и,  
260 следовательно, обладает большей производительностью и более быстрой  
261 сквозной обработкой, чем стандартная ОТ-ПЦР с электрофоретической  
262 детекцией результатов. Тем не менее, специфичность праймерных и  
263 зондовых анализов в сочетании с генетическим разнообразием LASV  
264 неизбежно увеличивает вероятность получения ложноотрицательных  
265 результатов [66].

266 С появлением в базе данных GenBank [2] дополнительной информации  
267 о генетических последовательностях LASV начались исследования по  
268 разработке анализов ОТ-ПЦР, нацеленных на L-сегмент РНК, кодирующий  
269 полимеразу и белок Z [27; 41]. За последние годы большое количество  
270 геномов LASV были полностью секвенированы и оказалось, что

271 последовательности L-генов также демонстрируют высокую генетическую  
272 изменчивость как и последовательности генов GPC и NP даже в пределах  
273 одной генетической линии. Таким образом, генетическое разнообразие LASV  
274 является естественной особенностью, которая, скорее всего, будет  
275 ограничением в использовании ПЦР-РВ для точной диагностики ЛЛ [27]. На  
276 данный момент времени (12.11.2021 г.) в GenBank депонированы результаты  
277 секвенирования некоторых частей генома LASV: по S-сегменту - 482  
278 последовательностей NP, более 200 последовательностей гена GPC или с  
279 включением части гена NP; по L-сегменту – 7 последовательностей гена L и  
280 более 100 гена L с включением части гена Z. Самые свежие данные  
281 представлены в 2021 г. и по аффелиции авторов понятно, что исследования  
282 LASV проводятся только в экономически развитых странах – это США,  
283 Германия, Великобритания, Япония и ЮАР [2].

284 Одним из простых и надежных методов молекулярно-генетических  
285 исследований особо опасных вирусов в настоящее время в литературе  
286 описывается метод петлевой изотермической амплификации (loop-mediated  
287 isothermal amplification, LAMP). Анализ характеризуется высокой  
288 специфичностью, т.к. при его постановке используют две или три пары  
289 праймеров, комплементарных шести или восьми регионам искомой ДНК  
290 соответственно. По аналогии с ПЦР учет накопления продуктов реакции  
291 может быть проведен как методом электрофореза в агарозном геле, так и  
292 визуальным/приборным определением протекания реакции – при измерении  
293 оптической плотности реакционной смеси или изменения ее окраски при  
294 добавлении специальных интеркалирующих красителей. При этом следует  
295 тщательно подбирать концентрацию таких красителей, т.к. они могут  
296 ингибировать процесс амплификации [3].

297 Внедрение в рутинную диагностику метода быстрого метагеномного  
298 секвенирования в реальном времени на платформе WGS (whole genome  
299 sequencing analysis) для обнаружения в клиническом образце особо опасных  
300 патогенов, таких как *Bacillus anthracis*, *Francisella tularensis*, *Yersinia pestis*,

301 EBOV, LASV и др. также приобретают все большее значение. Существует  
302 возможность внедрения WGS для быстрой и точной диагностики в реальном  
303 времени на основе портативного секвенатора MinION производства  
304 компании Oxford Nanopore Technologies [86]. Механизм секвенирования  
305 MinION основан на транслокации одной нити нуклеиновой кислоты через  
306 специальный нанопоровый белок, расположенный в электрически  
307 устойчивой полимерной мембране [34]. Сила тока изменяется по мере того,  
308 как н.о. проходят через пору в различных комбинациях и в результате  
309 последовательность ДНК может быть выровнена простым считыванием [86].  
310 Молекулярно - генетические методы являются чувствительными и  
311 специфичными анализами для обнаружения генетического материала LASV  
312 [60], но не всегда доступны в эндемичных районах [50] и технологически  
313 сложны по сравнению с иммуноферментными анализами [41]. В связи с этим,  
314 необходимы тест-системы, которые можно использовать в «полевых  
315 условиях» - в госпиталях и на дому заболевших. К этому классу  
316 диагностических инструментов можно отнести серологические тесты на  
317 основе иммунохроматографического анализа (ИХА) [21, 77].

#### 318 **2.4. Иммуноферментный анализ (ИФА) по выявлению антигена**

319 Учитывая большое генетическое разнообразие LASV, диагноз,  
320 основанный на иммуноферментном обнаружении в сыворотке крови  
321 вирусного NP (относительно консервативного антигена) может уменьшить  
322 вариабельность результатов [66]. Обнаружение вирусных антигенов полезно  
323 для ранней диагностики, как дополнительный тест к молекулярно -  
324 генетической диагностике болезни. Причем оба эти подхода являются  
325 прогностическими, т.к. уровень вируса в крови, как правило, обратно  
326 пропорционален выживаемости при ЛЛ [18]. Вирусные антигены могут быть  
327 обнаружены методом ИФА при их взаимодействии со специфическими  
328 антивирусными антителами. В начале 1980-х гг. был разработан тест с  
329 использованием двух видов антител класса IgG в качестве компонентов,  
330 «захватывающих» и «детектирующих» вирусный антиген. Препараты IgG

331 были получены из сывороток крови инфицированных обезьян вида *Макака-*  
332 *резус* (как модель ЛЛ) и морских свинок, соответственно. Этот тест позволял  
333 выявлять вирус в титре до  $10^2$  БОЕ/мл у экспериментально  
334 инфицированных животных. Инактивация вируса  $\beta$ -пропиолактоном и  $\gamma$ -  
335 облучением не снижала его иммунохимической активности, что важно для  
336 безопасной лабораторной работы [61]. Далее этими же авторами было  
337 обнаружено, что с использованием данного метода можно выявить антиген и  
338 в сыворотках крови пациентов с явными симптомами ЛЛ [45]. Пять видов  
339 мышинных моноклональных антител (МКА), специфичных к белку NP, а  
340 также поликлональные антитела кролика, иммунизированного  
341 инактивированным антигеном, использовали в качестве «захватывающих» и  
342 «детектирующих» вирусный антиген, присутствующий в сыворотках крови  
343 пациентов [18]. Наряду с методом ИФА, появляются и новые технологии с  
344 повышенной чувствительностью для выявления антигенов LASV. Например,  
345 платформа Lumindex MagPlex с использованием микросфер xMAP, с которыми  
346 посредством ковалентных связей соединены «захватывающие» мышинные  
347 МКА, специфичные к белкам NP или GPC LASV. При этом  
348 «детектирующие» МКА мечены эфиром биотина. Необходимо отметить, что,  
349 несмотря на высокую чувствительность данной платформы по сравнению с  
350 ИФА, в литературе нет данных о ее применении на практике, возможно, из-за  
351 дороговизны. В лабораторных условиях на примере инфицированных  
352 *Macaca mulatta* было показана возможность дифференциальной диагностики  
353 БВВЭ и ЛЛ. При этом образцы сывороток крови животных, инфицированных  
354 LASV и EBOV, предварительно были инактивированы  $\gamma$ -облучением и  
355 проверены на безопасность [76]. Разработан экспресс-тест на основе  
356 иммунохроматографического анализа (ИХА) и пары МКА, специфичных к  
357 белку NP, с чувствительностью и специфичностью 90 и 100 %,   
358 соответственно. При его использовании показано, что антигенемия белка NP  
359 LASV (антиген в крови) может появляться у пациентов раньше, чем вирусная  
360 РНК [21].



361 **2.5. Иммуноферментный анализ (ИФА) по выявлению антител**

362 Первые иммуноферментные тесты по выявлению антител классов IgM  
363 и IgG разработаны на основе антигена LASV, инактивированного β-  
364 пропиолактоном и γ-облучением. В первом случае в качестве  
365 иммуносорбента для IgM тестируемой сыворотки крови человека  
366 использовали антивидовые (козы) анти IgM антитела, во втором - IgG,  
367 полученные из сывороток крови инфицированных морских свинок.  
368 Экспериментальной моделью были обезьяны вида *Макака резус*. В  
369 результате показано, что IgM, специфичные к LASV, обнаруживаются с 10-х  
370 суток от инфицирования с максимальным титром специфических антител на  
371 36-е сутки и сохраняются в течение 1,5 лет. Антитела класса IgG появлялись  
372 в сыворотке крови позже, чем IgM и их титр достигал пика на 73-е сутки [61].  
373 Применение вышеописанных тестов позволило обнаружить, что сыворотки  
374 крови пациентов в острой фазе ЛЛ содержат как вирусный антиген, так и  
375 антитела класса IgM. Отмечено также, что повышение титра антител  
376 совпадает со снижением антигенемии [45]. Вирусные препараты,  
377 инактивированные 0,3%-ным раствором β-пропиолактона и обработанные γ-  
378 облучением (в дозе  $3 \times 10^6$  Рад) использованы в мультиплексном ИФА по  
379 одновременному выявлению антител класса IgG, специфичных к LASV, а  
380 также к вирусам Эбола, Марбург, лихорадок долины Рифт и Крым-Конго  
381 [63]. Показано, что рекомбинантный белок NP LASV, полученный в  
382 рекомбинантной бакуловирусной системе экспрессии гена NP в культуре  
383 клеток HeLa (клетки раковой опухоли шейки матки), эффективно выявляет  
384 антитела класса IgG, присутствующие в сыворотках крови пациентов с ЛЛ и  
385 экспериментально инфицированных *Macaca fascicularis* [74].  
386 Рекомбинантные белки NP и GPC LASV, а также белки VP40 и GP EBOV,  
387 полученные в эукариотической системе экспрессии соответствующих генов  
388 (на культуре клеток почки эмбриона человека, 293Т), оказались  
389 подходящими антигенами – аналогами вирусных белков для разработки теста

390 по дифференциальной серологической диагностики ЛЛ и БВВЭ на  
391 платформе Luminex MagPix [76].

## 392 **2.6. Иммуноблоттинг по выявлению антител**

393 Рекомбинантный N-терминально усеченный белок NP LASV (штамм  
394 Josiah), синтезированный в *E. coli*, аффинно очищенный и полностью  
395 денатурированный при концентрации один микрограмм (мкг) использовали  
396 для выявления IgG, специфичных к LASV, в сыворотках крови людей при  
397 проведении простого иммуноблот-анализа на нитроцеллюлозной мембране.  
398 Отмечено, что для обнаружения специфических IgM количество  
399 рекомбинантного белка необходимо было увеличить до 5 мкг. Для оценки  
400 чувствительности и специфичности разработанного метода было собрано 913  
401 образцов сывороток крови из эндемичных регионов и из районов, в которых  
402 LASV не был эндемичным, использовалась. Показано, что, по сравнению с  
403 анализом непрямой иммунофлуоресценции, иммуноблоттинг имел  
404 специфичность от 90,0 до 99,3%, в зависимости от географического  
405 происхождения образцов. Установлено, что чувствительность анализа была  
406 самой высокой для гвинейских образцов (90,7%) и ниже для либерийских  
407 образцов (75%) [80].

## 408 **3. ЛЕЧЕНИЕ**

409 Еще в 1986 г. в Сьерре-Леоне было обнаружено, что внутривенное  
410 введение рибавирина (1-β-d-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide)  
411 снижало летальность от 55% до 5% среди пациентов с тяжелой ЛЛ, у  
412 которых при госпитализации в крови был выявлен повышенный уровень  
413 аспаратаминотрансферазы, что могло свидетельствовать о начале процесса  
414 некроза тканей. Но лечение оказывалось успешным только при условии, если  
415 оно проводилось в течение первых шести суток после начала лихорадочного  
416 состояния [56]. До сих пор лечение пациентов с ЛЛ основано на применении  
417 этого препарата, который является аналогом гуанозина и проявляет широкую  
418 противовирусную активность в отношении нескольких видов вирусов,  
419 содержащих РНК или ДНК [25], например гепатита С [70], гепатитов А и В

420 [12], гриппа и простого герпеса 1 типа [89], возбудителей лихорадок Крым-  
421 Конго, Батаи, боливийской, долины Рифт и лихорадки с почечным  
422 синдромом [12]. Кроме того, было замечено, что рибавирин действует в  
423 качестве иммуномодулирующего агента, повышая регуляцию специфических  
424 генов, стимулированных интерфероном, а также усиливая адаптивный  
425 противовирусный иммунный ответ. Но основным механизмом действия  
426 рибавирина, скорее всего, является защита инфицированных клеток от  
427 гибели и, возможно, снижение воспалительной реакции [25]. Также показано,  
428 что этот препарат эффективно подавляет репликацию LASV *in vitro*, но не  
429 влияет на снижение виремии *in vivo* при инфицировании химерных мышей  
430 линии Ifnar  $-/-$  B6 C57BL/6 [25]. Есть данные, что накопление препарата в  
431 эритроцитах вызывает гемолиз [38], что приводит к развитию анемии и  
432 нарушению функции почек [70]. Описан необычный дерматологический  
433 побочный эффект рибавирина - угревидные высыпания [39]. Для снижения  
434 тяжелых побочных эффектов у пациентов необходимо полное прекращение  
435 лечения или индивидуальное снижение дозы препарата, что, в свою очередь,  
436 может снизить его противовирусное действие [26]. Рибавирин (торговые  
437 марки: Copegus, Rebetol, Ribasphere, Vilona, Virazole) выпускается в виде  
438 капсул и аэрозолей. Современная оценка рибавирина состоит в том, что он  
439 действительно может быть неэффективным или причинять вред здоровью,  
440 поэтому необходимы более тщательные исследования этого препарата [75].  
441 При лечении пациентов с ЛЛ рекомендуется проводить комплексное  
442 воздействие на организм с применением химиопрепаратов и средств  
443 интенсивной терапии - аскарутина, викасола, кортикостероидов, сердечно-  
444 сосудистых препаратов, а также переливание плазмы и цельной крови.  
445 Лечение должно быть направлено на устранение жидкостного,  
446 электролитического и осмотического дисбаланса. При шоке необходимо  
447 сократить потребление соли и воды, а внутрисосудистый объем жидкости  
448 увеличивать с помощью коллоидных растворов. В зависимости от степени  
449 кровопотери показано немедленное переливание крови (до 1-1,5 л в сутки) и

450 введение сосудосуживающих препаратов, например, гепарина внутривенно в  
451 дозе 10000-50000 ЕД/сут под контролем свертываемости крови [1; 13].  
452 Иммунную плазму в объеме 250-500 мл рекомендуется вводить на  
453 максимально ранних сроках заболевания - в первые 7-10 суток от появления  
454 симптомов ЛЛ [6]. Ранее было описано, что пациентам с повышенным  
455 уровнем аспаратаминотрансферазы при тяжелом течении ЛЛ не помогало в  
456 спасении от гибели введение реконвалесцентной плазмы [56]. Но есть  
457 сообщения об эффективной терапии экспериментально инфицированных  
458 животных (морских свинок и приматов вида *Macaca fascicularis*) при  
459 введении им антител, выделенных из сывороток крови людей, выживших  
460 после ЛЛ. Полученные результаты по защите животных от болезни и  
461 предотвращении гибели от летальных доз LASV при пассивном переносе  
462 специфических антител указывают на участие гуморального иммунного  
463 ответа против развития тяжелого заболевания [43; 44]. Тем не менее, при  
464 использовании такого подхода для лечения пациентов с ЛЛ необходим  
465 предварительный контроль сывороток крови реконвалесцентов *in vitro* в  
466 отношении их нейтрализующей активности для прогнозирования защитной  
467 эффективности [43], т.к. у переболевших людей наблюдается очень слабая  
468 гуморальная реакция. Обычно титры нейтрализующих антител низкие и  
469 выявляются только через несколько месяцев после выздоровления [45].  
470 Географическое происхождение плазмы также является важным фактором,  
471 т.к. на экспериментальных животных показано, что антитела, специфичные к  
472 гомологичным генотипам LASV, нейтрализуют вирус эффективнее [44].  
473 Фавипиравир (Т-705, пиразиновое соединение, ингибитор РНК-полимеразы),  
474 новое противовирусное средство с широким спектром действия против РНК-  
475 вирусов, лицензированное в Японии для лечения гриппа [67] и снижающее  
476 летальность у тяжело заболевших при других РНК-вирусных инфекциях,  
477 включая БВВЭ [59] и, возможно, COVID-19 [37]. Но следует учитывать  
478 последние данные по токсичности и тератогенности этого препарата [37].  
479 Впервые фавипиравир был применен в сочетании с рибавирином для лечения

480 пациентов с ЛЛ в Германии, когда два сотрудника госпиталя в г. Кельн  
481 заразились при выхаживании медицинского миссионера, эвакуированного из  
482 Того в тяжелом состоянии и погибшего, несмотря на интенсивную терапию.  
483 У заболевших врачей был повышенный уровень транамиаз печени. В этом  
484 же сообщении отмечается, что после выздоровления у них в крови и сперме  
485 длительное время (до 52-х суток), определялась вирусная РНК, что  
486 позволило предположить возможность передачи LASV и половым путем  
487 [67].

#### 488 **4. РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

489 Поиск эффективных терапевтических препаратов против ЛЛ идет не  
490 быстрыми темпами, т.к. эта инфекция эндемична только для слаборазвитых  
491 стран, а фундаментальные исследования противовирусных препаратов могут  
492 проводиться только в специализированных лабораториях типа BSL-4 [78].  
493 Использование для лечения рибавирина рекомендуется в случаях, когда  
494 угроза жизни превышает риск побочного действия. Снижение токсичности  
495 рибавирина, и, соответственно, уменьшение противовирусного эффекта,  
496 можно компенсировать при его использовании в меньшей концентрации с  
497 другими лекарственными препаратами. Например, синергическое  
498 взаимодействие рибавирина и фавипиравира было выявлено при изучении их  
499 сочетанного терапевтического потенциала на мышах линии Ifnar  $-/-$ B6  
500 C57BL/6, инфицированных летальной дозой LASV [62]. Такой подход в  
501 лечении был опробирован и на людях [67]. Возможно, что новые  
502 изостерические аналоги рибавирина, сохраняющие свою биологическую  
503 активность в отношении вирусов [89], окажутся менее токсичными и  
504 пригодными для лечения людей.

505 Российскими учеными в конце 1990-х гг. был получен гетерологичный  
506 препарат IgG (с титром вируснейтрализующих антител не менее 1:512) из  
507 сыворотки крови лошадей, иммунизированных инфекционным LASV. При  
508 доклиническом изучении показана безвредность препарата для лабораторных  
509 животных (белых мышей, морских свинок, обезьян) и высокая

510 специфическая активность. Экспериментально обоснована тактика введения  
511 препарата - как в виде монотерапии, так и в комбинации с виразолом [4].  
512 Использование иммунной плазмы реконвалесцентов для лечения оказалось  
513 успешным, как было сказано выше, в случае присутствия в крови  
514 нейтрализующих антител, которые кроме того, были специфичны к  
515 гомологичному инфицирующему генотипу LASV [44]. Было обнаружено, что  
516 такие антитела обычно специфичны к вирусному гликопротеину (GP),  
517 который состоит из двух субъединиц GP1 и GP2, имеющих эпитопы для  
518 связывания с клеточными рецепторами (например, с  $\alpha$ -дистрогликаном) и  
519 слияния с мембраной клетки-хозяина. Эти данные позволили предположить,  
520 что препараты МКА, нацеленных на эпитопы комплекса GP, могут иметь  
521 терапевтическую пользу для людей [57]. Первые мышинные МКА для  
522 исследования антигенной структуры LASV были получены к вирусному  
523 препарату, инактивированному  $\gamma$ -излучением, и описаны довольно давно (в  
524 1991 г.). По результатам конкурентного ИФА, было обнаружено, что  
525 наиболее консервативные эпитопы разных вирусных изолятов локализуются  
526 на субъединице GP2 [71]. Эпитопы комплекса GP LASV, распознаваемые  
527 антителами естественно инфицированных людей, картированы совсем  
528 недавно (в 2016 г.) с использованием делеционных вариантов  
529 рекомбинантного белка GP. Рекомбинантные человеческие МКА (113 видов)  
530 были получены клонированием генов, кодирующих цепи соответствующих  
531 IgG. Для этого были использованы мРНК В-клеток выживших после тяжело  
532 перенесенной ЛЛ (пятнадцать человек из Сьерра-Леоне и двое из Нигерии).  
533 При выборе доноров В-клеток учитывался нейтрализующий титр  
534 специфических поликлональных антител, присутствующих в сыворотках  
535 крови. В результате были получены данные о том, что 50% видов МКА  
536 специфичны к субъединице GP2 в районе эпитопа слияния с клеткой.  
537 Остальные виды МКА, по 25% от общего количества, специфичны к GP1 и  
538 общим эпитопам комплекса GP1+GP2, соответственно. Методом  
539 иммунопреципитации авторы определили, что вирусные эпитопы для

540 нейтрализующих МКА, в основном, имеют сложные конформационные  
541 четвертичные структуры. Из 16-ти видов МКА, нейтрализующих LASV  
542 (штамм Josiah, линия IV) *in vitro*, доминирующее количество - 13 видов  
543 специфичны к эпитомам, сформированным комплексом GP1+GP2, а три вида  
544 только к эпитомам субъединицы GP1 [69]. Препарат из 5-ти видов  
545 вышеописанных человеческих МКА, перекрестно нейтрализующих *in vitro*  
546 вирусные изоляты, отнесенные к линиям I - IV LASV, использовали для  
547 лечения приматов вида *Macaca fascicularis*. Животные были инфицированы  
548 летальной дозой (3,500 БОЕ/мл) вирусного препарата и их лечение начинали  
549 на поздних стадиях болезни. В результате было показано, что МКА на 100%  
550 защищали приматов от гибели. Таким образом, эти исследования  
551 представляют собой новую стратегию разработки специфических препаратов  
552 для лечения людей от ЛЛ [57].

553 Есть мнение, что исследование антивирусной активности  
554 медикаментов, уже одобренных в США Управлением по санитарному  
555 надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug  
556 Administration, FDA) для лечения при других заболеваниях, сократит время  
557 разработки препаратов и для терапии при ЛЛ, т.к. они уже прошли проверку  
558 на безопасность, фармакокинетику и вирусные мишени. Препараты,  
559 нацеленные на проникновение вируса в клетку, могут блокировать его  
560 репликацию и распространение на ранней стадии болезни [85]. Мишенью для  
561 противовирусных препаратов может быть стабильный сигнальный пептид  
562 (SSP), входящий в состав гликопротеинового комплекса и способствующий  
563 слиянию вируса с мембраной инфицируемой клетки. Этот пептид содержит  
564 58 а.о., цепь которых пронизывает двойную липидную вирусную мембрану, в  
565 том числе с 8-ю а.о. в эктодоме GP LASV [31]. Например, лосмапимод  
566 (losmapimod), экспериментальный антидепрессант (разработанный фирмой  
567 GlaxoSmithKline), который действует на макрофаги и эндотелиальные клетки  
568 как селективный ингибитор медиаторов воспаления - ферментов, известных  
569 как P38 митоген-активированные протеинкиназы [17], использован при

570 скрининге *in vitro* в числе 102-х видов препаратов, исследуемых для  
571 возможного клинического применения при ЛЛ. Было показано, что  
572 лосмапимод ингибирует рН-зависимое слияние LASV с клеткой как раз  
573 воздействуя на пептид SSP. Интересно, что на другие аренавирусы  
574 лосмапимод не оказывал влияния [88]. Для высокопроизводительного  
575 скрининга более тысячи препаратов на антивирусную активность  
576 использованы вирусоподобные частицы (ВПЧ) на основе рекомбинантного  
577 вируса везикулярного стоматита, содержащего ген GP LASV и репортерный  
578 ген люциферазы. После трех раундов скрининга было установлено, что  
579 фенотрин (Phenothrin, противопаразитарное средство) и лацидипин  
580 (Lacidipine, антагонист кальциевых каналов клетки) являются  
581 высокоэффективными веществами, ингибирующими проникновение LASV в  
582 клетку через кальцевые каналы [85]. Известно, что кальцевые каналы клеток  
583 оказались мишенью и для других оболочечных вирусов, например,  
584 Японского энцефалита [84] и EBOV [72].

585 При вспышках опасных инфекций, таких как БВВЭ и ЛЛ,  
586 географические ареалы этиологических агентов которых могут пересекаться  
587 в Африке и симптомы болезней на ранних стадиях почти неотличимы,  
588 интересен подход в использовании лекарственных препаратов, с выявленной  
589 *in vitro* антивирусной активностью против EBOV и LASV. Оба эти патогена  
590 используют похожие пути проникновения в клетку: контакт с  
591 поверхностными рецепторами, макропиноцитоз, а далее прикрепление к  
592 эндосомальным рецепторам и рН-зависимое переключение конформации  
593 вирусных гликопротеинов для запуска слияния с поздними эндосомами. С  
594 использованием ВПЧ, экспонирующих на своей поверхности гликопротеины  
595 LASV и EBOV, были тестированы восемь препаратов: амодиахин  
596 (amodiaquine противомаларийный), апилимод (apilimod,  
597 противоопухолевый), арбидол (arbidol, противогриппозный), никлозамин  
598 (niclosamide, антигельминтный), зонипорид (zoniporide, кардиопротектор),  
599 кломифен (clomiphene, индуктор овуляции у женщин и секреции



600 тестостерона у мужчин), сертралин (sertraline, антидепрессант) и торимифен  
601 (toremifene, противоопухолевый). В результате обнаружено, что пять  
602 препаратов (амодиахин, апилимод, арбидол, никлозамин, зонипорид) оказали  
603 примерно эквивалентные степени ингибирования проникновения ВПЧ EBOV  
604 и LASV в клетки. Три препарата (кломифен, сертралин и торимифен) были  
605 более активными против EBOV. Авторы рассматривают использование этих  
606 препаратов для лечения людей в виде различных комбинаций [42]. Скрининг  
607 натуральных продуктов также может способствовать поиску лекарственных  
608 препаратов и исследованию механизмов, лежащих в основе патогенеза  
609 LASV. Например, из библиотеки 1058 готовых чистых соединений  
610 (производство Weikeqi Biotech, Sichuan, China), выделенных из растительных  
611 экстрактов, ингибирующая активность против ВПЧ LASV *in vitro* была  
612 обнаружена для бергамоттина кожуры грейпфрукта и кастицина семян  
613 древовидного кустарника *Vitex agnus-castus* семейства Яснотковые. Авторы  
614 считают, что механизм действия этих растительных препаратов, скорее всего,  
615 направлен на прямое антивирусное действие через блокирование слияния  
616 мембран вируса и клетки [53].

## 617 **Заключение**

618 Как показал анализ литературы, основными иммуногенами LASV  
619 являются белки NP и GPC (GP1/GP2), поэтому при разработке ИФА тест-  
620 систем по выявлению специфических антител используют рекомбинантные  
621 аналоги этих белков. При этом, вопреки иммунологической догме, инфекция  
622 может приводить к выработке антител классов IgM и IgG почти  
623 одновременно или даже IgG появляются в плазме крови заболевших раньше,  
624 чем IgM, что является препятствием при определении фазы болезни – острая,  
625 первичная или повторная ЛЛ. Кроме того, IgM, специфичные к LASV, могут  
626 сохраняться у переболевших в течение многих лет.

627 Виремия является основным показателем острой инфекции при  
628 заражении LASV. Показано, что антигенемия белка NP LASV может  
629 появляться у пациентов раньше, чем вирусная РНК. В связи с этим, методы

630 выявления вирусных РНК и антигенов в сыворотке крови пациентов с ЛЛ  
631 имеют решающее значение для подтверждения диагноза, применения мер  
632 предосторожности при уходе за пациентами и доступной противовирусной  
633 терапии – это препарат рибавирин.

634 Известные в настоящее время изоляты LASV генотипически разделены  
635 на семь линий (I-VII). Такое разнообразие его генотипов, связанных с  
636 географическими ареалами, усложняет эффективный дизайн молекулярно -  
637 генетических методов диагностики ЛЛ. Использование праймеров,  
638 специфичных к конкретному генотипу идеально подходит для исследований  
639 его циркуляции в определенных странах/регионах. В контексте же  
640 экспортируемых случаев ЛЛ из нескольких стран, где она является  
641 эндемичной, для точной диагностики ЛЛ необходимо использовать  
642 несколько ПЦР-тест-систем, с набором праймеров, специфичных к  
643 консервативным участкам генома разных известных вирусных генотипов.  
644 Ранее при разработке молекулярно - генетических методов диагностики  
645 исследователи, в основном, использовали последовательности генов GPC и  
646 NP S-сегмента генома LASV, но с появлением в базе данных GenBank  
647 дополнительной информации о новых генетических последовательностях  
648 начались разработки анализов на основе ОТ-ПЦР с праймерами,  
649 нацеленными на L-сегмент РНК, кодирующий полимеразу и белок Z.

650 Тест - системы на основе молекулярно - генетических методов  
651 являются чувствительными и специфичными для обнаружения РНК LASV,  
652 но не всегда доступны в эндемичных районах и технологически сложны по  
653 сравнению с иммуноферментными анализами. В связи с этим, необходимы  
654 тесты, которые можно использовать в «полевых условиях» - в госпиталях и  
655 на дому заболевших. Например, на основе иммунохроматографического  
656 анализ (ИХА). Учитывая большое генетическое разнообразие LASV, диагноз,  
657 основанный на иммуноферментном обнаружении в сыворотке крови  
658 вирусного нуклеопротеина (относительно консервативного антигена) может  
659 оказаться более достоверным. Причем оба эти подхода лабораторной

660 диагностики являются прогностическими, т.к. уровень вируса в крови, как  
661 правило, обратно пропорционален выживаемости при ЛЛ.

662 На протяжении длительного времени единственным средством для  
663 лечения пациентов с ЛЛ является рибавирин, но из-за его токсичности  
664 применение рекомендуется только тогда когда угроза жизни превышает риск  
665 его тяжелого побочного действия в виде анемии и нарушении функции  
666 почек. Использование иммунной плазмы реконвалесцентов для лечения  
667 может быть успешным в случае присутствия в крови нейтрализующих  
668 антител, специфичных к вирусному гликопротеину и которые, кроме того,  
669 специфичны именно к гомологичному инфицирующему генотипу LASV.  
670 Альтернативой использованию иммунной плазмы реконвалесцентов является  
671 получение рекомбинатных человеческих МКА клонированием генов,  
672 кодирующих цепи IgG В-клеток выживших после тяжелой ЛЛ. Кроме того, в  
673 настоящее время ведутся исследования по поиску безопасных препаратов,  
674 обладающих широкой антивирусной активностью. Показано, что химически  
675 синтезированные или природные молекулы (например, экстрагированные из  
676 растений), нацеленные на проникновение LASV (а именно на SSP, который  
677 способствует слиянию вируса с мембраной инфицируемой клетки), могут  
678 блокировать *in vitro* вирусную репликацию. Для безопасности скрининга  
679 потенциальных анти-LASV препаратов *in vitro* используют ВПЧ,  
680 экспонирующие на своей поверхности вирусные гликопротеины. Интересен  
681 подход в исследовании лекарственных препаратов на ингибирующую  
682 активность против двух этиологических агентов - EBOV и LASV, т.к.  
683 географические ареалы этих вирусов могут пересекаться в Африке и  
684 симптомы вызываемых ими болезней на ранних стадиях почти неотличимы.

685

686

### 687 **Конфликт интересов**

688 Авторы подтверждают отсутствие конфликта  
689 финансовых/нефинансовых интересов, связанных с написанием статьи.

**ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ\_МЕТАДААННЫЕ**

ЛИХОРАДКА ЛАССА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ, ЧАСТЬ 2):  
ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, РАЗРАБОТКИ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

LASSA FEVER (REVIEW, PART 2): LABORATORY DIAGNOSIS,  
TREATMENT, DEVELOPMENT OF MEDICATIONS

**Блок 1.** Информация об авторе, ответственном на переписку

**Казачинская Елена Ивановна<sup>1,2</sup>**

доктор биологических наук,

<sup>1</sup> ведущий научный сотрудник отдела экспериментального моделирования патогенеза инфекционных заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, г. Новосибирск;

<sup>2</sup> ведущий научный сотрудник отдела биоинженерии Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора;

**Адрес:** 630559, Новосибирская область, р.п. Кольцово 32-1.

Тел. 79095307441

E-mail: lena.kazachinskaia@mail.ru

**Kazachinskaia Elena Ivanovna<sup>a,b</sup>**

Grand PhD in Biological sciences;

<sup>a</sup> leading researcher; Department of experimental modeling of pathogenesis of infectious diseases; The Federal State Budget Scientific Institution «Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine» of Ministry of science and higher education Russian Federation, Novosibirsk city;

<sup>b</sup> leading researcher; Department of Bioengineering of State Research Centre of Virology and Biotechnology «Vector», Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare (Rospotrebnadzor)

**Address:** 630559, Novosibirsk region, Kol'tsovo 32-1

Тел. 79095307441

**Блок 2. Информация об авторах**

**Арипов Вазирбек Салахиддинович<sup>2</sup>** - аспирант, младший научный сотрудник отдела биоинженерии Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора.

**Aripov Vazirbek Salakhiddinovich<sup>b</sup>** - PhD student; junior researcher; Department of Bioengineering of State Research Centre of Virology and Biotechnology «Vector», Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare (Rospotrebnadzor). Russian Federation, 630559, Novosibirsk region, Kol'tsovo.

**Иванова Алла Владимировна<sup>2</sup>** - кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела биоинженерии ФБУН Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора.

**Ivanova Alla Vladimirovna<sup>b</sup>** - PhD in Biological Sciences; Senior Researcher, Department of Bioengineering of State Scientific Center of Virology and Biotechnology «Vector», Kol'tsovo, Novosibirsk Region, Russian Federation.

**Шестопалов Александр Михайлович<sup>1</sup>** – доктор биологических наук, профессор, заведующий отделом экспериментального моделирования патогенеза инфекционных заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, г. Новосибирск.

**Shestopalov Aleksander Michailovich<sup>a</sup>** - Grand PhD in Biological sciences; Head of the Department of experimental modeling of pathogenesis of infectious diseases; The Federal State Budget Scientific Institution «Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine» of Ministry of science and higher education Russian Federation, Novosibirsk city.

**Блок 3. Метаданные статьи**

ЛИХОРАДКА ЛАССА (ЧАСТЬ 2)

LASSA FEVER (PART 2)

Ключевые слова: лихорадка Ласса (ЛЛ), вирус Ласса (Lassa virus (LASV), особо опасные инфекции, этиология, эпидемиология, клиническая картина ЛЛ.

Key words: Lassa fever (LF), Lassa virus (LASV), particularly dangerous infection, etiology, epidemiology, clinical manifestation of LF.

Раздел журнала: обзор

21 страница

Дата отправки статьи в редакцию журнала: 04.11.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi
1	Андаев Е.И., Мельникова О.В., Титенко А.М. Санитарная охрана территории от завоза и распространения особо опасных вирусных инфекций. Сообщение 5. Лихорадка Ласса. // Проблемы особо опасных инфекций. 2008. № 1 (95). С. 17-22.	Andaev E.I., Mel'nikova O.V., Titenko A.M. Sanitary protection of the territories from delivery and distribution of especially dangerous viral infections. Message 5. Lassa Fever. Problems of particularly dangerous infections, 2008, no. 1 (95), pp. 17-22. (In Russ.)	<a href="https://doi.org/10.21055/0370-1069-2008-1(95)-17-22">DOI:10.21055/0370-1069-2008-1(95)-17-22</a>
2	База данных GenBank	Base of Data of GenBank	URL: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/</a>
3	Карташов М.Ю., Чуб Е.В., Микрюкова Т.П., Найденова Е.В., Терновой В.А. Перспективы применения петлевой изотермической амплификации в диагностике опасных инфекционных болезней, вызванных вирусами I группы патогенности. // Проблемы особо опасных инфекций. 2020, № 2. С. 22-30.	Kartashov M.Yu., Chub E.V., Mikryukova T.P., Naidenova E.V., Ternovoy V.A. Prospects For the Use of Loop Isothermal Amplification in the Diagnosis of Particularly Dangerous Infectious Diseases Caused by the Viruses of the Pathogenicity Group I. Problems of Particularly Dangerous Infections, 2020, no. 2, pp. 22-30. (In Russ.)	URL: <a href="https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-2-22-30">https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-2-22-30</a>
4	Краснянский В.П., Градобоев В.Н., Борисевич И.В., Потрываева Н.В., Лебединская Е.В., Черникова Н.К., Тиманькова Г.Д. Разработка и изучение свойств иммуноглобулина против лихорадки Ласса. // Вопросы вирусол., 1997.	Krasnyansky V.P., Gradoboev V.N., Borisevich I.V. Petryaeva N.I. Chernikova N.T., Timenkov G.D. Vopr. Virusol., 1997, vol. 42, no. 4, pp. 168-71. (In Russ.)	URL: <a href="https://elibrary.ru/item.asp?id=23955036">https://elibrary.ru/item.asp?id=23955036</a> eLIBRARY ID: 23955036

	Том 42. № 4. С. 71-73.		
5	Куницкая Л.Я., Быстрова С.И., Чередниченко И.А., Зайцева В.Н., Владыко А.С. Получение антителпродуцирующих гибридом к вирусу Ласса. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 1991. № 3. С. 67-70.	Kunitskaya L.Ya., Bystrova S.I., Cherednichenko I.A., Zaitseva V.N., Vladyko A.S. Obtaining antibody-producing hybrids to Lassa virus. J. of Microbiology, epidemiology and immunology, 1991, no. 3, pp. 67-70. (In Russ.)	URL: <a href="https://viewer.rusneb.ru/ru/rsl01000120966?page=22">https://viewer.rusneb.ru/ru/rsl01000120966?page=22</a>
6	Маркин В.А., Марков В.И. Вирусные геморрагические лихорадки – эволюция эпидемиологического потенциала. //Микробиология, 2002. № 1. С. 91-98.	Markin V.A., Markov V.I. Viral hemorrhagic fevers-evolution epidemiological potential. Microbiology, 2002, no. 1, pp. 91-98. (In Russ.)	URL: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11949268/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11949268/</a> PMID: 11949268
7	Осипова Н.И. Разработка иммуноферментных тест-систем для диагностики особо опасных геморрагических лихорадок (вирус Эбола, вирус Марбург, вирус Мачупо, вирус Ласса). // Ветеринария. Реферативный журнал, 2010, №1, с. 209	Osipova N.I. Development of enzyme immunoassay systems for the diagnosis of particularly dangerous hemorrhagic fevers (Ebola virus, Marburg virus, Machupo virus, Lassa virus). Veterinary medicine. Abstract Journal, 2010, no. 1, pp. 209. (In Russ.)	URL: <a href="https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13087784">https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13087784</a> eLIBRARY ID: 13087784
8	Противочумные учреждения. URL: <a href="https://www.rospotrebnadzor.ru/region/structure/str_chum.php">https://www.rospotrebnadzor.ru/region/structure/str_chum.php</a> (дата обращения 28.02.2021)]	Anti-plague institutions. URL: <a href="https://www.rospotrebnadzor.ru/region/structure/str_chum.php">https://www.rospotrebnadzor.ru/region/structure/str_chum.php</a> (Date of the application: 28.02.2021)]. (In Russ.)	URL: <a href="https://www.rospotrebnadzor.ru/region/structure/str_chum.php">https://www.rospotrebnadzor.ru/region/structure/str_chum.php</a>
9	Референс-центры по мониторингу возбудителями инфекционных и паразитарных болезней в рамках ММСП 2005. URL: <a href="http://77.rospotrebnadzor.ru/index.php/san-epid/40-2009-08-20-06-08-14/2872-">http://77.rospotrebnadzor.ru/index.php/san-epid/40-2009-08-20-06-08-14/2872-</a>	Reference centers for monitoring pathogens of infectious and parasitic diseases within the framework of the IHR 2005. URL: <a href="http://77.rospotrebnadzor.ru/index.php/san-epid/40-2009-08-20-06-08-14/2872-2005">http://77.rospotrebnadzor.ru/index.php/san-epid/40-2009-08-20-06-08-14/2872-2005</a> (Date of the	URL: <a href="http://77.rospotrebnadzor.ru/index.php/san-epid/40-2009-08-20-06-08-14/2872-2005">http://77.rospotrebnadzor.ru/index.php/san-epid/40-2009-08-20-06-08-14/2872-2005</a>



	2005 (дата обращения 28.02.2021)	application: 28.02.2021) (In Russ.)	
10	Рустамова Л.М., Семенов С.Ф., Богданова Н.Л., Владыко А.С., Красько А.Г. Набор для выявления антител к возбудителям особо опасных вирусных инфекций Ласса и Эбола методом непрямой иммунофлуоресценции. // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение, 2016. Vol. 16. № 2. С. 115-119.	Rustamova L.M., Semenov S.F., Bogdanova N.L., Vladyko A.S., Krasko A.G. The kit for identification of antibodies against Lassa and Ebola viruses by indirect immunofluorescence. BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment, 2016. Vol. 16, no. 2, pp. 115-119. (In Russ.)	URL: <a href="https://www.biopreparations.ru/journal/article/view/51">https://www.biopreparations.ru/journal/article/view/51</a> eLIBRARY ID: 26154568
11	СП 1.3.3118-13. Безопасность работы с микроорганизмами I-II групп патогенности (опасности). Электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. URL: <a href="http://docs.cntd.ru/document/573319206">http://docs.cntd.ru/document/573319206</a> (дата обращения 25.02.2021)	Sanitary rules P 1.3118-13. Safety of work with microorganisms of the I-II groups of pathogenicity (danger). Electronic fund of legal and regulatory and technical documentation. URL: <a href="http://docs.cntd.ru/document/573319206">http://docs.cntd.ru/document/573319206</a> (Date of the application: 25.02.2021). (In Russ.)	URL: <a href="http://docs.cntd.ru/document/573319206">http://docs.cntd.ru/document/573319206</a>
12	Терехин С.А., Клименко И.С., Бутенко А.М., Гребенщикова Т.В., Ларичев В.Ф. Определение активности рибавирина в опытах in vitro на модели вируса Батаи. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2010. Том 12. - №1. С. 54-56.	Terekhin S.A., Klimenko I.S., Butenko A.M., Grebennikova T.V., Larichev V.F. In Vitro Activity of Ribavirin in Experimental Model of Batai Virus. Clinical Microbiology and antimicrobial Chemotherapy, 2010. Vol. 12, no. 1, pp. 54-56. (In Russ.)	URL: <a href="https://cmac-journal.ru/publication/2010/1/cmact2010-t12-n1-p054/">https://cmac-journal.ru/publication/2010/1/cmact2010-t12-n1-p054/</a> eLIBRARY ID: 13087501
13	Шатохина И.А., Тимофеев М.А. Геморрагическая лихорадка Ласса. // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение, 2015. № 1. – С. 39-44.	Shatokhina I. A., Timofeev M. A. Lassa Hemorrhagic fever. Infectious diseases: News. Opinions. Training. 2015. № 1, pp. 39-44. (In Russ.)	URL: <a href="https://cyberleninka.ru/article/n/gemorragicheskaya-lihoradka-lassa">https://cyberleninka.ru/article/n/gemorragicheskaya-lihoradka-lassa</a> eLIBRARY ID: 23645915

14	<p>Электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. О Центре специальной лабораторной диагностики и лечения особо опасных и экзотических инфекционных заболеваний. URL:<a href="http://docs.cntd.ru/document/901749158">http://docs.cntd.ru/document/901749158</a> (дата обращения 28.02.2021)</p>	<p>Electronic fund of legal and regulatory and technical documentation. About the Center for Special Laboratory diagnostics and Treatment of especially dangerous and exotic infectious diseases. URL:<a href="http://docs.cntd.ru/document/901749158">http://docs.cntd.ru/document/901749158</a> (Date of the application: 28.02.2021). (In Russ.)</p>	<p>URL:<a href="http://docs.cntd.ru/document/901749158">http://docs.cntd.ru/document/901749158</a></p>
15	<p>Akhmetzhanov A.R., Asai Y., Nishiura H. Quantifying the seasonal drivers of transmission for Lassa fever in Nigeria. <i>Philos. Trans. R. Soc. Lond B. Biol. Sci.</i>, 2019, vol. 374, no. 1775:20180268.</p>	<p>Akhmetzhanov A.R., Asai Y., Nishiura H. Quantifying the seasonal drivers of transmission for Lassa fever in Nigeria. <i>Philos. Trans. R. Soc. Lond B. Biol. Sci.</i>, 2019, vol. 374, no. 1775:20180268.</p>	<p>DOI: 10.1098/rstb.2018.0268</p>
16	<p>Arruda L.B., Haider N., Olayemi A., Simons D., Ehichioya D., Yinka-Ogunleye A., Ansumana R., Thomason M.J., Asogun D., Ihekweazu C., Fichet-Calvet E., Kock R. A. The niche of One Health approaches in Lassa fever surveillance and control. <i>Ann Clin Microbiol Antimicrob.</i>, 2021, vol. 20, no. 29. Published online 2021 Apr 24.</p>	<p>Arruda L.B., Haider N., Olayemi A., Simons D., Ehichioya D., Yinka-Ogunleye A., Ansumana R., Thomason M.J., Asogun D., Ihekweazu C., Fichet-Calvet E., Kock R. A. The niche of One Health approaches in Lassa fever surveillance and control. <i>Ann Clin Microbiol Antimicrob.</i>, 2021, vol. 20, no. 29. Published online 2021 Apr 24.</p>	<p>DOI: 10.1186/s12941-021-00431-0</p>
17	<p>Aston N., Bamborough P., Buckton J., Edwards C., Holmes D., Jones K., Patel V., Smees P., Somers D., Vitulli G., Walker A. p38<math>\alpha</math> Mitogen-Activated Protein Kinase Inhibitors: Optimization of a Series of Biphenylamides to Give a Molecule Suitable for Clinical Progression. <i>J. of</i></p>	<p>Aston N., Bamborough P., Buckton J., Edwards C., Holmes D., Jones K., Patel V., Smees P., Somers D., Vitulli G., Walker A. p38<math>\alpha</math> Mitogen-Activated Protein Kinase Inhibitors: Optimization of a Series of Biphenylamides to Give a Molecule Suitable for</p>	<p>DOI:10.1021/jm9004779</p>

	Medicinal Chemistry, 2009, vol. 52, no. 20, pp. 6257-69.	Clinical Progression. J. of Medicinal Chemistry, 2009, vol. 52, no. 20, pp. 6257-69.	
18	Bausch D.G., Rollin P.E., Demby A.H., Coulibaly M., Kanu J., Conteh A.S., Wagoner K.D., McMullan L.K., Bowen M.D., Peters C.J., Ksiazek T.G. Diagnosis and clinical virology of Lassa fever as evaluated by enzyme-linked immunosorbent assay, indirect fluorescent-antibody test, and virus isolation. J. Clin. Microbiol., 2000, vol. 38, no. 7, pp. 2670-7.	Bausch D.G., Rollin P.E., Demby A.H., Coulibaly M., Kanu J., Conteh A.S., Wagoner K.D., McMullan L.K., Bowen M.D., Peters C.J., Ksiazek T.G. Diagnosis and clinical virology of Lassa fever as evaluated by enzyme-linked immunosorbent assay, indirect fluorescent-antibody test, and virus isolation. J. Clin. Microbiol., 2000, vol. 38, no. 7, pp. 2670-7.	URL: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC86994/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC86994/</a>
19	Baumann J., Knüpfer M., Ouedraogo J., Traoré B.Y., Heitzer A., Kané B., Maiga B., Sylla M., Kouriba B., Wölfel R. Lassa and Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Viruses, Mali. Emerg. Infect. Dis., 2019, vol. 25, no. 5, pp. 999-1002.	Baumann J., Knüpfer M., Ouedraogo J., Traoré B.Y., Heitzer A., Kané B., Maiga B., Sylla M., Kouriba B., Wölfel R. Lassa and Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Viruses, Mali. Emerg. Infect. Dis., 2019, vol. 25, no. 5, pp. 999-1002.	DOI: 10.3201/eid2505.181047
20	<a href="#">Bothra A., Maheswari A., Singh M., Pawar M., Jodhani K. Cutaneous manifestations of viral outbreaks. Australas J Dermatol., 2021 Feb., vol. 62, no. 1, pp. 27-36.</a>	<a href="#">Bothra A., Maheswari A., Singh M., Pawar M., Jodhani K. Cutaneous manifestations of viral outbreaks. Australas J Dermatol., 2021 Feb., vol. 62, no. 1, pp. 27-36.</a>	DOI: 10.1111/ajd.13421
21	Boisen M.L., Hartnett J.N., Shaffer J.G., Goba A., Momoh M., Sandi J.D., Fullah M., Nelson D.K.S., Bush D.J., Rowland M.M. et al. Field validation of recombinant antigen immunoassays for diagnosis of Lassa fever. Sci. Rep., 2018, vol. 8, no. 1:5939.	Boisen M.L., Hartnett J.N., Shaffer J.G., Goba A., Momoh M., Sandi J.D., Fullah M., Nelson D.K.S., Bush D.J., Rowland M.M. et al. Field validation of recombinant antigen immunoassays for diagnosis of Lassa fever. Sci. Rep., 2018, vol. 8, no. 1:5939.	DOI: 10.1038/s41598-018-24246-w

22	Bowen M.D., Rollin PE, Ksiazek TG, Hustad HL, Bausch DG, Demby AH, Bajani MD, Peters CJ, Nichol ST: Genetic diversity among Lassa virus strains. <i>Viol.</i> , 2000, vol. 74, pp. 6992–7004.	Bowen M.D., Rollin PE, Ksiazek TG, Hustad HL, Bausch DG, Demby AH, Bajani MD, Peters CJ, Nichol ST: Genetic diversity among Lassa virus strains. <i>Viol.</i> , 2000, vol. 74, pp. 6992–7004.	DOI: 10.1128/jvi.74.15.6992-7004.2000
23	Branco L.M., Grove J.N., Boisen M.L., Shaffer J.G., Goba A., Fullah M., Momoh M., Grant D.S., Garry R.F. Emerging trends in Lassa fever: redefining the role of immunoglobulin M and inflammation in diagnosing acute infection. <i>J. Virol.</i> , 2011, no. 8, pp. 478.	Branco L.M., Grove J.N., Boisen M.L., Shaffer J.G., Goba A., Fullah M., Momoh M., Grant D.S., Garry R.F. Emerging trends in Lassa fever: redefining the role of immunoglobulin M and inflammation in diagnosing acute infection. <i>J. Virol.</i> , 2011, no. 8, pp. 478.	DOI: 10.1186/1743-422X-8-478.
24	Buckley S.M., Casals J. Lassa fever, a new virus disease of man from West Africa. 3. Isolation and characterization of the virus. <i>American J. of Tropical Medicine and Hygiene</i> , 1970, vol. 19, no. 4, pp. 680-691.	Buckley S.M., Casals J. Lassa fever, a new virus disease of man from West Africa. 3. Isolation and characterization of the virus. <i>American J. of Tropical Medicine and Hygiene</i> , 1970, vol. 19, no. 4, pp. 680-691.	DOI: 10.4269/ajtmh.1970.19.680
25	Carrillo-Bustamante P., Nguyen T.H.T., Oestereich L., Günther S., Guedj J., Graw F. Determining Ribavirin's mechanism of action against Lassa virus infection. <i>Sci Rep.</i> , 2017, vol. 7, no. 1, pp. 11693.	Carrillo-Bustamante P., Nguyen T.H.T., Oestereich L., Günther S., Guedj J., Graw F. Determining Ribavirin's mechanism of action against Lassa virus infection. <i>Sci Rep.</i> , 2017, vol. 7, no. 1, pp. 11693.	DOI: 10.1038/s41598-017-10198-0
26	Crowcroft N.S., Meltzer M., Evans M., Shetty N., Maguire H., Bahl M., Gair R., Brink N., Lockwood D., Gregor S., Jones J., Nicoll A., Gopal R., Brown D., Bannister B. The public health response to a case of Lassa fever in London in 2000. <i>J. Infect.</i> 2004, vol. 48, no. 3, pp. 221-8.	Crowcroft N.S., Meltzer M., Evans M., Shetty N., Maguire H., Bahl M., Gair R., Brink N., Lockwood D., Gregor S., Jones J., Nicoll A., Gopal R., Brown D., Bannister B. The public health response to a case of Lassa fever in London in 2000. <i>J. Infect.</i> 2004, vol. 48, no. 3, pp. 221-8.	DOI: 10.1016/j.jinf.2003.11.009

27	Dedkov V.G., Magassouba N., Safonova M.V., Naydenova E.V., Ayginin A.A., Soropogui B., Kourouma F., Camara A.B., Camara J., Kritzkiy A.A., Tuchkov I.V., Shchelkanov M.Y., Maleev V.V. Development and Evaluation of a One-Step Quantitative RT-PCR Assay for Detection of Lassa Virus. <i>J. Virol. Methods.</i> , 2019, no. 271:113674.	Dedkov V.G., Magassouba N., Safonova M.V., Naydenova E.V., Ayginin A.A., Soropogui B., Kourouma F., Camara A.B., Camara J., Kritzkiy A.A., Tuchkov I.V., Shchelkanov M.Y., Maleev V.V. Development and Evaluation of a One-Step Quantitative RT-PCR Assay for Detection of Lassa Virus. <i>J. Virol. Methods.</i> , 2019, no. 271:113674.	DOI: 10.1016/j.jviromet .2019.113674
28	Demby A.H., Chamberlain J., Brown D.W., Clegg C.S. Early diagnosis of Lassa fever by reverse transcription-PCR. <i>J Clin Microbiol.</i> , 1994 Dec., vol. 32, no. 12, pp. 2898-903.	Demby A.H., Chamberlain J., Brown D.W., Clegg C.S. Early diagnosis of Lassa fever by reverse transcription-PCR. <i>J Clin Microbiol.</i> , 1994 Dec., vol. 32, no. 12, pp. 2898-903.	DOI: 10.1128/JCM.32.1 2.2898-2903.1994.
29	Drosten C., Götting S., Schilling S., Asper M., Panning M., Schmitz H., Günther S. Rapid detection and quantification of RNA of Ebola and Marburg viruses, Lassa virus, Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Rift Valley fever virus, dengue virus, and yellow fever virus by real-time reverse transcription-PCR. <i>J Clin Microbiol.</i> , 2002 Jul., vol. 40, no. 7, pp. 2323-30.	Drosten C., Götting S., Schilling S., Asper M., Panning M., Schmitz H., Günther S. Rapid detection and quantification of RNA of Ebola and Marburg viruses, Lassa virus, Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Rift Valley fever virus, dengue virus, and yellow fever virus by real-time reverse transcription-PCR. <i>J Clin Microbiol.</i> , 2002 Jul., vol. 40, no. 7, pp. 2323-30.	DOI: 10.1128/jcm.40.7. 2323-2330.2002.
30	Drosten C., Kummerer B.M., Schmitz H., Gunther S. Molecular diagnostics of viral hemorrhagic fevers. <i>Antiviral Res.</i> , 2003, no. 57, pp. 61-87.	Drosten C., Kummerer B.M., Schmitz H., Gunther S. Molecular diagnostics of viral hemorrhagic fevers. <i>Antiviral Res.</i> , 2003, no. 57, pp. 61-87.	DOI: 10.1016/S0166- 3542(02)00201-2
31	Eichler R., Lenz O., Strecker T., Eickmann M., Klenk H.D., Garten W. Identification of Lassa virus glycoprotein signal peptide as a	Eichler R., Lenz O., Strecker T., Eickmann M., Klenk H.D., Garten W. Identification of Lassa virus glycoprotein signal	DOI: 10.1038/sj.embor. embor7400002

	trans-acting maturation factor. EMBO Rep., 2003, vol. 4, no. 11, pp. 1084-8.	peptide as a trans-acting maturation factor. EMBO Rep., 2003, vol. 4, no. 11, pp. 1084-8.	
32	Elliott L.H., McCormick J.B., Johnson K.M. Inactivation of Lassa, Marburg, and Ebola viruses by gamma irradiation. J. Clin. Microbiol., 1982, no. 16, pp. 704-708.	Elliott L.H., McCormick J.B., Johnson K.M. Inactivation of Lassa, Marburg, and Ebola viruses by gamma irradiation. J. Clin. Microbiol., 1982, no. 16, pp. 704-708.	URL: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC272450/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC272450/</a> PubMed PMID: 7153317
33	El Mekki A.A., van der Groen G. A comparison of indirect immunofluorescence and electron microscopy for the diagnosis of some haemorrhagic viruses in cell cultures. J. Virol Methods, 1981. Vol. 3, no. 2, pp. 61-9.	El Mekki A.A., van der Groen G. A comparison of indirect immunofluorescence and electron microscopy for the diagnosis of some haemorrhagic viruses in cell cultures. J. Virol Methods, 1981. Vol. 3, no. 2, pp. 61-9.	DOI: 10.1016/0166-0934(81)90002-1
34	Feng Y., Zhang Y., Ying C., Wang D., Du C. Nanopore-based fourth-generation DNA sequencing technology Genomics Proteomics Bioinformatics., 2015, vol. 13, no. 1, pp. 4-16.	Feng Y., Zhang Y., Ying C., Wang D., Du C. Nanopore-based fourth-generation DNA sequencing technology Genomics Proteomics Bioinformatics., 2015, vol. 13, no. 1, pp. 4-16.	DOI: 10.1016/j.gpb.2015.01.009.
35	Fernandez-Montero J.V., Soriano V., Barreiro P., de Mendoza C., Artacho M.A. Coronavirus and other airborne agents with pandemic potential. Curr Opin Environ Sci Health., 2020 Oct., vol. 17, pp. 41-48.	Fernandez-Montero J.V., Soriano V., Barreiro P., de Mendoza C., Artacho M.A. Coronavirus and other airborne agents with pandemic potential. Curr Opin Environ Sci Health., 2020 Oct., vol. 17, pp. 41-48.	DOI: 10.1016/j.coesh.2020.09.001
36	Gabriel M., Adomeh D.I., Ehimuan J., Oyakhilome J., Omomoh E.O., Ighodalo Y., Olorok T., Bonney K., Pahlmann M., Emmerich P., et al.: Development and evaluation of antibody-capture immunoassays for detection of Lassa virus nucleoprotein-specific immunoglobulin M	Gabriel M., Adomeh D.I., Ehimuan J., Oyakhilome J., Omomoh E.O., Ighodalo Y., Olorok T., Bonney K., Pahlmann M., Emmerich P., et al.: Development and evaluation of antibody-capture immunoassays for detection of Lassa virus nucleoprotein-specific	DOI: 10.1371/journal.pntd.0006361

	and G. PLoS Negl Trop Dis., 2018, vol. 12:e0006361.	immunoglobulin M and G. PLoS Negl Trop Dis., 2018, vol. 12:e0006361.	
37	Ghasemnejad-Berenji M., Pashapour S. Favipiravir and COVID-19: A Simplified Summary Drug Res (Stuttg), 2021, Vol. 71, no. 3, pp. 166-170.	Ghasemnejad-Berenji M., Pashapour S. Favipiravir and COVID-19: A Simplified Summary Drug Res (Stuttg), 2021, Vol. 71, no. 3, pp. 166-170.	Doi: 10.1055/a-1296-7935.
38	Guo H., Sun S., Yang Z., Tang X., Wang Y. Strategies for ribavirin prodrugs and delivery systems for reducing the side-effect hemolysis and enhancing their therapeutic effect. J. Control Release, 2015, no. 209, pp. 27-36.	Guo H., Sun S., Yang Z., Tang X., Wang Y. Strategies for ribavirin prodrugs and delivery systems for reducing the side-effect hemolysis and enhancing their therapeutic effect. J. Control Release, 2015, no. 209, pp. 27-36.	DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.04.016
39	Gupta M., Aggarwal M., Bhari N. Acneiform eruptions: An unusual dermatological side effect of ribavirin. Dermatol. Ther. 2018, vol. 31, no. 5:e12679.	Gupta M., Aggarwal M., Bhari N. Acneiform eruptions: An unusual dermatological side effect of ribavirin. Dermatol. Ther. 2018, vol. 31, no. 5:e12679.	DOI: 10.1111/dth.12679
40	Haas W.H, Breuer T., Pfaff G., Schmitz H., Köhler P., Asper M., Emmerich P., Drosten C., Gölnitz U., Fleischer K., Günther S. Imported Lassa fever in Germany: surveillance and management of contact persons. Clin. Infect. Dis., 2003, vol. 36, no. 10, pp. 1254-1258.	Haas W.H, Breuer T., Pfaff G., Schmitz H., Köhler P., Asper M., Emmerich P., Drosten C., Gölnitz U., Fleischer K., Günther S. Imported Lassa fever in Germany: surveillance and management of contact persons. Clin. Infect. Dis., 2003, vol. 36, no. 10, pp. 1254-1258.	DOI:10.1086/374853
41	Happi A.N., Happi C.T., Schoepp R.J. Lassa fever diagnostics: past, present, and future. Curr Opin Virol., 2019 Aug., vol. 37, pp. 132-138.	Happi A.N., Happi C.T., Schoepp R.J. Lassa fever diagnostics: past, present, and future. Curr Opin Virol., 2019 Aug., vol. 37, pp. 132-138.	DOI: 10.1016/j.coviro.2019.08.002
42	Hulseberg C.E., Fénéant L., Szymańska-de Wijs K.M., Kessler N.P., Nelson E.A., Shoemaker C.J., Schmaljohn C.S., Polyak	Hulseberg C.E., Fénéant L., Szymańska-de Wijs K.M., Kessler N.P., Nelson E.A., Shoemaker C.J., Schmaljohn	DOI: 10.1128/JVI.02185-18.15



	S.J., White J.M. Arbidol and Other Low-Molecular-Weight Drugs That Inhibit Lassa and Ebola Viruses. <i>J. Virol.</i> , 2019, vol. 93, no. 8, pii: e02185-18.	C.S., Polyak S.J., White J.M. Arbidol and Other Low-Molecular-Weight Drugs That Inhibit Lassa and Ebola Viruses. <i>J. Virol.</i> , 2019, vol. 93, no. 8, pii: e02185-18.	
43	Jahrling P.B. Protection of Lassa virus-infected guinea pigs with Lassa-immune plasma of guinea pig, primate, and human origin. <i>J. Med. Virol.</i> 1983, no. 12, pp. 93-102.	Jahrling P.B. Protection of Lassa virus-infected guinea pigs with Lassa-immune plasma of guinea pig, primate, and human origin. <i>J. Med. Virol.</i> 1983, no. 12, pp. 93-102.	DOI: 10.1002/jmv.1890120203
44	Jahrling P.B., Peters C.J. Passive antibody therapy of Lassa fever in cynomolgus monkeys: importance of neutralizing antibody and Lassa virus strain. <i>Infect. Immun.</i> , 1984, vol. 44, no. 2, pp. 528-33.	Jahrling P.B., Peters C.J. Passive antibody therapy of Lassa fever in cynomolgus monkeys: importance of neutralizing antibody and Lassa virus strain. <i>Infect. Immun.</i> , 1984, vol. 44, no. 2, pp. 528-33.	URL: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC263556/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC263556/</a>
45	Jahrling P.B., Niklasson B.S., McCormick J.B. Early diagnosis of human Lassa fever by ELISA detection of antigen and antibody. <i>Lancet</i> , 1985. Vol. 1, no. 8423, pp. 250-2.	Jahrling P.B., Niklasson B.S., McCormick J.B. Early diagnosis of human Lassa fever by ELISA detection of antigen and antibody. <i>Lancet</i> , 1985. Vol. 1, no. 8423, pp. 250-2.	DOI: 10.1016/s0140-6736(85)91029-3
46	Johnson K.M., McCormick J.B., Webb P.A., Smith E.S., Elliott L.H., King I.J. Clinical virology of Lassa fever in hospitalized patients. <i>J. Infect. Dis.</i> , 1987, no. 155, pp. 456-464.	Johnson K.M., McCormick J.B., Webb P.A., Smith E.S., Elliott L.H., King I.J. Clinical virology of Lassa fever in hospitalized patients. <i>J. Infect. Dis.</i> , 1987, no. 155, pp. 456-464.	DOI:10.1093/infdi/s/155.3.456
47	Johnson D.M., Cubitt B., Pfeffer T.L., de la Torre J.C., Lukashevich I.S. Lassa Virus Vaccine Candidate ML29 Generates Truncated Viral RNAs Which Contribute to Interfering Activity and Attenuation. <i>Viruses</i> , 2021 Jan 30, vol. 13, no. 2, pp. 214.	Johnson D.M., Cubitt B., Pfeffer T.L., de la Torre J.C., Lukashevich I.S. Lassa Virus Vaccine Candidate ML29 Generates Truncated Viral RNAs Which Contribute to Interfering Activity and Attenuation. <i>Viruses</i> , 2021 Jan 30, vol. 13, no. 2, pp.	DOI: 10.3390/v13020214



		214.	
48	Knobloch J., McCormick J.B., Webb P.A., Dietrich M., Schumacher H.H., Dennis E. Clinical observations in 42 patients with Lassa fever. <i>Tropenmed Parasitol.</i> , 1980, vol. 31, no. 4. pp. 389-98.	Knobloch J., McCormick J.B., Webb P.A., Dietrich M., Schumacher H.H., Dennis E. Clinical observations in 42 patients with Lassa fever. <i>Tropenmed Parasitol.</i> , 1980, vol. 31, no. 4. pp. 389-98.	URL: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7233535/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7233535/</a>
49	Kofman A., Choi M.J., Rollin P.E. Lassa Fever in Travelers from West Africa, 1969-2016. <i>Emerg. Infect. Dis.</i> , 2019. Vol. 25, no. 2, pp. 245-248.	Kofman A., Choi M.J., Rollin P.E. Lassa Fever in Travelers from West Africa, 1969-2016. <i>Emerg. Infect. Dis.</i> , 2019. Vol. 25, no. 2, pp. 245-248.	DOI:10.3201/eid2502.180836
50	Ibekwe T.S., Nwegbu M.M., Asogun D., Adomeh D.I., Okokhere P.O. The sensitivity and specificity of Lassa virus IgM by ELISA as screening tool at early phase of Lassa fever infection. <i>Niger Med J.</i> , 2012, vol. 53, pp. 196–199.	Ibekwe T.S., Nwegbu M.M., Asogun D., Adomeh D.I., Okokhere P.O. The sensitivity and specificity of Lassa virus IgM by ELISA as screening tool at early phase of Lassa fever infection. <i>Niger Med J.</i> , 2012, vol. 53, pp. 196–199.	URL: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23661877/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23661877/</a>
51	Ibukun F.I. Inter-lineage variation of Lassa virus glycoprotein epitopes: a challenge to Lassa virus vaccine development. <i>Viruses</i> , 2020, vol. 12, no. 4, pp. 386.	Ibukun F.I. Inter-lineage variation of Lassa virus glycoprotein epitopes: a challenge to Lassa virus vaccine development. <i>Viruses</i> , 2020, vol. 12, no. 4, pp. 386.	DOI: 10.3390/v12040386
52	Lehmann C., Kochanek M., Abdulla D., Becker S., Böll B., Bunte A., Cadar D., Dormann A., Eickmann M., Emmerich P. et al. Control measures following a case of imported Lassa fever from Togo, North Rhine Westphalia, Germany, 2016. <i>Euro Surveill.</i> , 2017, Vol. 22, no. 39, pp. 17-00088.	Lehmann C., Kochanek M., Abdulla D., Becker S., Böll B., Bunte A., Cadar D., Dormann A., Eickmann M., Emmerich P. et al. Control measures following a case of imported Lassa fever from Togo, North Rhine Westphalia, Germany, 2016. <i>Euro Surveill.</i> , 2017, Vol. 22, no. 39, pp. 17-00088.	Doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.39.17-00088

53	Liu Y., Guo J., Cao J., Zhang G., Jia X., Wang P., Xiao G., Wang W. Screening of Botanical Drugs against Lassa Virus Entry. J Virol. 2021 Apr., vol. 95, no. 8: e02429-20. Prepublished online 2021 Feb 3. Published online 2021 Mar 25.	Liu Y., Guo J., Cao J., Zhang G., Jia X., Wang P., Xiao G., Wang W. Screening of Botanical Drugs against Lassa Virus Entry. J Virol. 2021 Apr., vol. 95, no. 8: e02429-20. Prepublished online 2021 Feb 3. Published online 2021 Mar 25.	DOI: 10.1128/JVI.02429-20
54	Lotfi M., Hamblin M.R., Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. Clin Chim Acta, 2020 Sep., vol. 508, pp. 254-266.	Lotfi M., Hamblin M.R., Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. Clin Chim Acta, 2020 Sep., vol. 508, pp. 254-266.	DOI: 10.1016/j.cca.2020.05.044
55	Lunkenheimer K, Hufert F.T., Schmitz H. Detection of Lassa virus RNA in specimens from patients with Lassa fever by using the polymerase chain reaction J Clin Microbiol., 1990 Dec., vol. 28, no. 12, pp. 2689-92.	Lunkenheimer K, Hufert F.T., Schmitz H. Detection of Lassa virus RNA in specimens from patients with Lassa fever by using the polymerase chain reaction J Clin Microbiol., 1990 Dec., vol. 28, no. 12, pp. 2689-92.	DOI: 10.1128/JCM.28.12.2689-2692.1990
56	McCormick J.B., King I.J., Webb P.A., Scribner C.L., Craven R.B., Johnson K.M., Elliott L.H., Belmont-Williams R. Lassa fever. Effective therapy with ribavirin. N. Engl. J. Med., 1986, vol. 314, no. 1, pp. 20-6.	McCormick J.B., King I.J., Webb P.A., Scribner C.L., Craven R.B., Johnson K.M., Elliott L.H., Belmont-Williams R. Lassa fever. Effective therapy with ribavirin. N. Engl. J. Med., 1986, vol. 314, no. 1, pp. 20-6.	DOI: 10.1056/NEJM198601023140104
57	Mire C.E., Cross R.W., Geisbert J.B., Borisevich V., Agans K.N., Deer D.J., Heinrich M.L., Rowland M.M., Goba A., Momoh M. et al. Human-monoclonal-antibody therapy protects nonhuman primates against advanced Lassa fever. Nat. Med., 2017, vol. 23, no. 10, pp. 1146-1149.	Mire C.E., Cross R.W., Geisbert J.B., Borisevich V., Agans K.N., Deer D.J., Heinrich M.L., Rowland M.M., Goba A., Momoh M. et al. Human-monoclonal-antibody therapy protects nonhuman primates against advanced Lassa fever. Nat. Med., 2017, vol. 23, no. 10, pp. 1146-1149.	DOI: 10.1038/nm.4396

58	Murphy F.A., Webb P.A., Johnson K.M., Whitfield S.G., Chappell W.A. Arenoviruses in Vero cells: ultrastructural studies. <i>J. Virol.</i> , 1970, vol. 6, no. 4, pp. 507-18.	Murphy F.A., Webb P.A., Johnson K.M., Whitfield S.G., Chappell W.A. Arenoviruses in Vero cells: ultrastructural studies. <i>J. Virol.</i> , 1970, vol. 6, no. 4, pp. 507-18.	URL: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC376150/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC376150/</a>
59	Nguyen T.H., Guedj J., Anglaret X., Laouénan C., Madelain V., Taburet A.M., Baize S., Sissoko D., Pastorino B., Rodallec A. et al. Favipiravir pharmacokinetics in Ebola-Infected patients of the JIKI trial reveals concentrations lower than targeted. <i>PloS. Negl. Trop. Dis.</i> , 2017, vol. 11, no. 2:e0005389.	Nguyen T.H., Guedj J., Anglaret X., Laouénan C., Madelain V., Taburet A.M., Baize S., Sissoko D., Pastorino B., Rodallec A. et al. Favipiravir pharmacokinetics in Ebola-Infected patients of the JIKI trial reveals concentrations lower than targeted. <i>PloS. Negl. Trop. Dis.</i> , 2017, vol. 11, no. 2:e0005389.	DOI: 10.1371/journal.pntd.0005389
60	Nikisins S, Rieger T, Patel P, Muller R, Gunther S, Niedrig M: International external quality assessment study for molecular detection of Lassa virus. <i>PLoS Negl Trop Dis</i> 2015, 9:e0003793	Nikisins S, Rieger T, Patel P, Muller R, Gunther S, Niedrig M: International external quality assessment study for molecular detection of Lassa virus. <i>PLoS Negl Trop Dis</i> 2015, 9:e0003793	URL: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25996783/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25996783/</a>
61	Niklasson B.S., Jahrling P.B., Peters C.J. Detection of Lassa virus antigens and Lassa virus specific immunoglobulins G and M by enzyme-linked immunosorbent assay. <i>J. Clin Microbiol.</i> , 1984, no. 20, pp. 239-244.	Niklasson B.S., Jahrling P.B., Peters C.J. Detection of Lassa virus antigens and Lassa virus specific immunoglobulins G and M by enzyme-linked immunosorbent assay. <i>J. Clin Microbiol.</i> , 1984, no. 20, pp. 239-244.	URL: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Niklasson+B.S.+1984">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Niklasson+B.S.+1984</a>
62	Oestereich L., Rieger T., Lüdtke A., Ruibal P., Wurr S., Pallasch E., Bockholt S., Krasemann S., Muñoz-Fontela C., Günther S. Efficacy of Favipiravir Alone and in Combination with Ribavirin in a Lethal, Immunocompetent Mouse Model of Lassa Fever. <i>J. Infect Dis.</i> , 2016, vol. 213, no. 6, pp. 934-8.	Oestereich L., Rieger T., Lüdtke A., Ruibal P., Wurr S., Pallasch E., Bockholt S., Krasemann S., Muñoz-Fontela C., Günther S. Efficacy of Favipiravir Alone and in Combination with Ribavirin in a Lethal, Immunocompetent Mouse Model of Lassa Fever. <i>J. Infect Dis.</i> , 2016, vol. 213, no. 6, pp. 934-8.	DOI: 10.1093/infdis/jiv522

63	O'Hearn A.E., Voorhees M.A., Fetterer D.P., Wauquier N., Coomber M.R., Bangura J., Fair J.N., Gonzalez J.P., Schoepp R.J. Serosurveillance of viral pathogens circulating in West Africa. <i>J.Virol.</i> , 2016. Vol. 13, no. 1, pp. 163.	O'Hearn A.E., Voorhees M.A., Fetterer D.P., Wauquier N., Coomber M.R., Bangura J., Fair J.N., Gonzalez J.P., Schoepp R.J. Serosurveillance of viral pathogens circulating in West Africa. <i>J.Virol.</i> , 2016. Vol. 13, no. 1, pp. 163.	DOI: 10.1186/s12985-016-0621-4
64	Olschläger S., Lelke M., Emmerich P., Panning M., Drosten C., Hass M., Asogun D., Ehichioya D., Omilabu S., Günther S. Improved detection of Lassa virus by reverse transcription-PCR targeting the 5' region of S RNA <i>J Clin Microbiol.</i> , 2010 Jun., vol. 48, no. 6, pp. 2009-13.	Olschläger S., Lelke M., Emmerich P., Panning M., Drosten C., Hass M., Asogun D., Ehichioya D., Omilabu S., Günther S. Improved detection of Lassa virus by reverse transcription-PCR targeting the 5' region of S RNA <i>J Clin Microbiol.</i> , 2010 Jun., vol. 48, no. 6, pp. 2009-13.	DOI: 10.1128/JCM.02351-09
65	Purushotham J., Lambe T., Gilbert S.C. Vaccine platforms for the prevention of Lassa fever. <i>Immunol. Lett.</i> , 2019, no. 215, pp. 1-11.	Purushotham J., Lambe T., Gilbert S.C. Vaccine platforms for the prevention of Lassa fever. <i>Immunol. Lett.</i> , 2019, no. 215, pp. 1-11.	DOI: 10.1016/j.imlet.2019.03.008
66	Raabe V., Koehler J. Laboratory Diagnosis of Lassa Fever. <i>J. Clin. Microbiol.</i> , 2017, vol. 55, no. 6, pp. 1629-1637. (a)	Raabe V., Koehler J. Laboratory Diagnosis of Lassa Fever. <i>J. Clin. Microbiol.</i> , 2017, vol. 55, no. 6, pp. 1629-1637. (a)	DOI: 10.1128/JCM.00170-17
67	Raabe V.N., Kann G., Ribner B.S., Morales A., Varkey J.B., Mehta A.K., Lyon G.M., Vanairsdale S., Faber K., Becker S. et al. Favipiravir and Ribavirin Treatment of Epidemiologically Linked Cases of Lassa Fever. <i>Clin. Infect. Dis.</i> , 2017, vol. 65, no. 5, . 855-859. (b)	Raabe V.N., Kann G., Ribner B.S., Morales A., Varkey J.B., Mehta A.K., Lyon G.M., Vanairsdale S., Faber K., Becker S. et al. Favipiravir and Ribavirin Treatment of Epidemiologically Linked Cases of Lassa Fever. <i>Clin. Infect. Dis.</i> , 2017, vol. 65, no. 5, . 855-859. (b)	DOI: 10.1093/cid/cix40
68	Report World Health Organization. WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard. WHO. [Электронный ресурс]. URL:	Report World Health Organization. WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard. WHO. [Электронный	URL: <a href="https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019">https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019</a> .

	<a href="https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019">https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019</a> . (Дата обращения 06.10.2021)	ресурс]. URL: <a href="https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019">https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019</a> . (Date of the application: 06.10.2021)	
69	Robinson J.E., Hastie K.M., Cross R.W., Yenni R.E., Elliott D.H., Rouelle J.A., Kannadka C.B., Smira A.A., Garry C.E., Bradley B.T. et al. Most neutralizing human monoclonal antibodies target novel epitopes requiring both Lassa virus glycoprotein subunits. <i>Nat. Commun.</i> , 2016, no. 7:11544.	Robinson J.E., Hastie K.M., Cross R.W., Yenni R.E., Elliott D.H., Rouelle J.A., Kannadka C.B., Smira A.A., Garry C.E., Bradley B.T. et al. Most neutralizing human monoclonal antibodies target novel epitopes requiring both Lassa virus glycoprotein subunits. <i>Nat. Commun.</i> , 2016, no. 7:11544.	DOI: 10.1038/ncomms11544
70	Russmann S., Grattagliano .I., Portincasa P., Palmieri V.O., Palasciano G. Ribavirin-induced anemia: mechanisms, risk factors and related targets for future research. <i>Curr Med Chem.</i> , 2006, vol. 13, no. 27, pp. 3351-7.	Russmann S., Grattagliano .I., Portincasa P., Palmieri V.O., Palasciano G. Ribavirin-induced anemia: mechanisms, risk factors and related targets for future research. <i>Curr Med Chem.</i> , 2006, vol. 13, no. 27, pp. 3351-7.	DOI: 10.2174/092986706778773059
71	Ruo S.L., Mitchell S.W., Kiley M.P., Roumillat L.F., Fisher-Hoch S.P., McCormick J.B. Antigenic relatedness between arenaviruses defined at the epitope level by monoclonal antibodies. <i>J Gen Virol.</i> 1991 Mar., vol. 72, no. 3, pp. 549-55.	Ruo S.L., Mitchell S.W., Kiley M.P., Roumillat L.F., Fisher-Hoch S.P., McCormick J.B. Antigenic relatedness between arenaviruses defined at the epitope level by monoclonal antibodies. <i>J Gen Virol.</i> 1991 Mar., vol. 72, no. 3, pp. 549-55.	DOI: 10.1099/0022-1317-72-3-549.
72	Sakurai Y., Kolokoltsov A.A., Chen C.C., Tidwell M.W., Bauta W.E., Klugbauer N., Grimm C., Wahl-Schott C., Biel M., Davey R.A. Ebola virus. Two-pore channels control Ebola virus host cell entry and are drug targets for disease treatment. <i>Science</i> , 2015, no. 347, pp. 995-998.	Sakurai Y., Kolokoltsov A.A., Chen C.C., Tidwell M.W., Bauta W.E., Klugbauer N., Grimm C., Wahl-Schott C., Biel M., Davey R.A. Ebola virus. Two-pore channels control Ebola virus host cell entry and are drug targets for disease treatment. <i>Science</i> ,	DOI:10.1126/science.1258758

		2015, no. 347, pp. 995-998.	
73	Safronetz D., Lopez J.E., Sogoba N., Traore S.F., Raffel S.J., Fischer E.R., Ebihara H., Branco L., Garry R.F., Schwan T.G., Feldmann H. Detection of Lassa virus, Mali Am J Trop Med Hyg. 2010 May;82(5):954-60. doi: 10.4269/ajtmh.2010.09-0636 Emerg Infect Dis., 2010, vol. 16, no. 7, pp. 1123-6.	Safronetz D., Lopez J.E., Sogoba N., Traore S.F., Raffel S.J., Fischer E.R., Ebihara H., Branco L., Garry R.F., Schwan T.G., Feldmann H. Detection of Lassa virus, Mali Am J Trop Med Hyg. 2010 May;82(5):954-60. doi: 10.4269/ajtmh.2010.09-0636 Emerg Infect Dis., 2010, vol. 16, no. 7, pp. 1123-6.	DOI: 10.3201/eid1607.100146
74	Saijo M., Georges-Courbot M.C., Marianneau P., Romanowski V., Fukushi S., Mizutani T., Georges A.J., Kurata T., Kurane I., Morikawa S. Development of recombinant nucleoprotein-based diagnostic systems for Lassa fever. Clin. Vaccine Immunol., 2007. vol. 14, no. 9, pp. 1182-9.	Saijo M., Georges-Courbot M.C., Marianneau P., Romanowski V., Fukushi S., Mizutani T., Georges A.J., Kurata T., Kurane I., Morikawa S. Development of recombinant nucleoprotein-based diagnostic systems for Lassa fever. Clin. Vaccine Immunol., 2007. vol. 14, no. 9, pp. 1182-9.	DOI: 10.1128/CVI.00101-07
75	Salam A.P., Cheng V., Edwards T., Olliaro P., Sterne J., Horby P. Time to reconsider the role of ribavirin in Lassa fever. PLoS Negl Trop Dis. 2021 Jul., vol. 15, no. 7: e0009522. Published online 2021 Jul 8.	Salam A.P., Cheng V., Edwards T., Olliaro P., Sterne J., Horby P. Time to reconsider the role of ribavirin in Lassa fever. PLoS Negl Trop Dis. 2021 Jul., vol. 15, no. 7: e0009522. Published online 2021 Jul 8.	DOI: 10.1371/journal.pntd.0009522
76	Satterly N.G., Voorhees M A., Ames A.D., Schoepp R.J. Comparison of MagPix Assays and Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Detection of Hemorrhagic Fever Viruses. J. Clin. Microbiol., 2017, vol. 55, no. 1, pp. 68-78.	Satterly N.G., Voorhees M A., Ames A.D., Schoepp R.J. Comparison of MagPix Assays and Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Detection of Hemorrhagic Fever Viruses. J. Clin. Microbiol., 2017, vol. 55, no. 1, pp. 68-78.	DOI: 10.1128/JCM.01693-16

77	Takah N.F., Brangel P., Shrestha P., Peeling R. Sensitivity and specificity of diagnostic tests for Lassa fever: a systematic review. BMC Infect Dis., 2019 Jul 19, vol. 19, no. 1, pp. 647.	Takah N.F., Brangel P., Shrestha P., Peeling R. Sensitivity and specificity of diagnostic tests for Lassa fever: a systematic review. BMC Infect Dis., 2019 Jul 19, vol. 19, no. 1, pp. 647.	DOI: 10.1186/s12879-019-4242-6
78	Tani H., Shuzo U. Arenavirus research and antiviral candidate. Uirusu., 2018, vol. 68, no. 1, pp. 51-62.	Tani H., Shuzo U. Arenavirus research and antiviral candidate. Uirusu., 2018, vol. 68, no. 1, pp. 51-62.	DOI: 10.2222/jsv.68.51
79	Tang H., Abouleila Y., Mashaghi A. Lassa hemorrhagic shock syndrome-on-a-chip. Biotechnol Bioeng. 2021 Mar., vol. 118, no. 3, pp. 1405-1410.	Tang H., Abouleila Y., Mashaghi A. Lassa hemorrhagic shock syndrome-on-a-chip. Biotechnol Bioeng. 2021 Mar., vol. 118, no. 3, pp. 1405-1410.	DOI: 10.1002/bit.27636
80	ter Meulen J., Koulemou K., Wittekindt T., Windisch K., Strigl S., Conde S., Schmitz H. Detection of Lassa virus antinucleoprotein immunoglobulin G (IgG) and IgM antibodies by a simple recombinant immunoblot assay for field use. J Clin Microbiol., 1998, vol. 36, pp. 3143-8.	ter Meulen J., Koulemou K., Wittekindt T., Windisch K., Strigl S., Conde S., Schmitz H. Detection of Lassa virus antinucleoprotein immunoglobulin G (IgG) and IgM antibodies by a simple recombinant immunoblot assay for field use. J Clin Microbiol., 1998, vol. 36, pp. 3143-8.	URL: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9774554/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9774554/</a>
81	Tomori O., Johnson K.M., Kiley M.P., Elliott L.H. Standardization of a plaque assay for Lassa virus. J. Med. Virol., 1987, vol. 22, no. 1, pp. 77-89.	Tomori O., Johnson K.M., Kiley M.P., Elliott L.H. Standardization of a plaque assay for Lassa virus. J. Med. Virol., 1987, vol. 22, no. 1, pp. 77-89.	DOI: 10.1002/jmv.1890220110
82	Trombly A.R., Wachter L., Garrison J., Buckley-Beason V.A., Jahrling J., Hensley L.E., Schoepp R.J., Norwood D.A., Goba A., Fair J.N., Kulesh D.A. Comprehensive panel of real-time TaqMan polymerase chain reaction assays for detection and absolute	Trombly A.R., Wachter L., Garrison J., Buckley-Beason V.A., Jahrling J., Hensley L.E., Schoepp R.J., Norwood D.A., Goba A., Fair J.N., Kulesh D.A. Comprehensive panel of real-time TaqMan polymerase chain reaction assays for detection and	DOI: 10.4269/ajtmh.2010.09-0636

	quantification of filoviruses, arenaviruses, and New World hantaviruses. <i>Am J Trop Med Hyg.</i> 2010, vol. 82, no. 5, pp. 954–960.	absolute quantification of filoviruses, arenaviruses, and New World hantaviruses. <i>Am J Trop Med Hyg.</i> 2010, vol. 82, no. 5, pp. 954–960.	
83	Troup J.M., White H.A, Fom A.L, Carey D.E. An outbreak of Lassa fever on the Jos plateau, Nigeria, in January-February 1970. A preliminary report. <i>Am J. Trop. Med. Hyg.</i> , 1970, vol. 19, no. 4, pp. 695-6.	Troup J.M., White H.A, Fom A.L, Carey D.E. An outbreak of Lassa fever on the Jos plateau, Nigeria, in January-February 1970. A preliminary report. <i>Am J. Trop. Med. Hyg.</i> , 1970, vol. 19, no. 4, pp. 695-6.	DOI:10.4269/ajtmh.1970.19.695
84	Wang S., Liu Y., Guo J., Wang P., Zhang L., Xiao G., Wang W. Screening of FDA Approved Drugs for Inhibitors of Japanese Encephalitis Virus Infection. <i>J. Virol.</i> , 2017, vol. 91, no. 21, pii: e01055-17.	Wang S., Liu Y., Guo J., Wang P., Zhang L., Xiao G., Wang W. Screening of FDA Approved Drugs for Inhibitors of Japanese Encephalitis Virus Infection. <i>J. Virol.</i> , 2017, vol. 91, no. 21, pii: e01055-17.	DOI: 10.1128/JVI.01055-17
85	Wang P., Liu Y., Zhang G., Wang S., Guo J., Cao J., Jia X., Zhang L., Xiao G., Wang W. Screening and Identification of Lassa Virus Entry Inhibitors from an FDA-Approved Drug Library. <i>J. Virol.</i> , 2018, vol. 92, no.16, pii: e00954-18.	Wang P., Liu Y., Zhang G., Wang S., Guo J., Cao J., Jia X., Zhang L., Xiao G., Wang W. Screening and Identification of Lassa Virus Entry Inhibitors from an FDA-Approved Drug Library. <i>J. Virol.</i> , 2018, vol. 92, no.16, pii: e00954-18.	DOI: 10.1128/JVI.00954-18
86	Wolkowicz T. The utility and perspectives of NGS-based methods in BSL-3 and BSL-4 laboratory - sequencing and analysis strategies <i>Brief Funct Genomics.</i> , 2018, vol. 17, no. 6, pp. 471-476.	Wolkowicz T. The utility and perspectives of NGS-based methods in BSL-3 and BSL-4 laboratory - sequencing and analysis strategies <i>Brief Funct Genomics.</i> , 2018, vol. 17, no. 6, pp. 471-476.	DOI: 10.1093/bfgp/elx033
87	Wulff H., Johnson K.M. Immunoglobulin M and G responses measured by immunofluorescence in patients with Lassa or Marburg virus infections. <i>Bull. World Health</i>	Wulff H., Johnson K.M. Immunoglobulin M and G responses measured by immunofluorescence in patients with Lassa or Marburg virus infections. <i>Bull. World Health</i>	URL: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/118812/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/118812/</a>



	Organ, 1979, vol. 57, pp. 631-635.	Health Organ, 1979, vol. 57, pp. 631-635.	
88	Zhang X., Yan F., Tang K., Chen Q., Guo J., Zhu W., He S., Banadyga L., Qiu X., Guo Y. Identification of a clinical compound losmapimod that blocks Lassa virus entry. <i>Antiviral. Res.</i> , 2019, no. 167, pp. 68-77.	Zhang X., Yan F., Tang K., Chen Q., Guo J., Zhu W., He S., Banadyga L., Qiu X., Guo Y. Identification of a clinical compound losmapimod that blocks Lassa virus entry. <i>Antiviral. Res.</i> , 2019, no. 167, pp. 68-77.	DOI: 10.1016/j.antiviral.2019.03.014
89	Zhurilo N.I., Chudinov M.V., Matveev A.V., Smirnova O.S., Konstantinova I.D., Miroshnikov A.I., Prutkov A.N., Grebenkina L.E., Pulkova N.V., Shvets V.I. Isosteric ribavirin analogues: Synthesis and antiviral activities. <i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> , 2018, vol. 28, no. 1, pp. 11-14.	Zhurilo N.I., Chudinov M.V., Matveev A.V., Smirnova O.S., Konstantinova I.D., Miroshnikov A.I., Prutkov A.N., Grebenkina L.E., Pulkova N.V., Shvets V.I. Isosteric ribavirin analogues: Synthesis and antiviral activities. <i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> , 2018, vol. 28, no. 1, pp. 11-14.	DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.11.029

