

11. Попова А.Ю., Кутырев В.В., Балахонов С.В., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Пакскина Н.Д., Щучинов Л.В., Попов Н.В., Косилко С.А., Дубровина В.И., Корзун В.М., Михайлов Е.П., Мищенко А.И., Денисов А.В., Рождественский Е.Н., Бугоркова С.А., Ерошенко Г.А., Краснов Я.М., Топорков В.П., Слудский А.А., Раздорский А.С., Матросов А.Н., Поршаков А.М., Лопатин А.А., Щербакова С.А. Координация мероприятий противочумных учреждений Роспотребнадзора по оздоровлению Горно-Алтайского высокогорного природного очага чумы в 2016 г. Проблемы особо опасных инфекций. 2016, 4:5-10.
12. Солдаткин И.С., Руденчик Ю.В., Попов Н.В., Куклев Е.В., Кузнецов А.А., Матросов А.Н. Паспортизация природных очагов чумы на территории стран СНГ (картографические материалы). Деп. в ВИНТИ. № 129-В 00. 24.01.2000. Саратов, 2000.
13. Шестопалов Н.В. Дезинфектология и дезинфекционное дело — основа неспецифической профилактики инфекционных болезней. Журн. микробиол. 2013, 1:105-108.
14. Щучинов Л.В. Проблемы организации противоэпидемических мероприятий в природном очаге чумы. Национальные приоритеты России. 2016, 4(22):68-71.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

К.В.Жуков, А.В.Топорков, Д.В.Викторов

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И СОВРЕМЕННАЯ ЭВОЛЮЦИЯ ГЛОБАЛЬНО РАСПРОСТРАНЯЮЩИХСЯ АРБОВИРУСОВ

Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт

Более 100 видов арбовирусов способны вызывать заболевания у людей. Арбовирусные инфекции привлекают особое внимание во всем мире в связи с их широким распространением, многообразием и тяжестью клинического течения. Постоянно увеличивается число новых, ранее неизвестных арбовирусов, патогенных для человека и животных. В последнее 30-летие арбовирусные инфекционные болезни, передающиеся комарами, обозначились как существенная угроза общественному здоровью, о чем свидетельствует целый ряд крупных вспышек в различных регионах мира. В данной статье рассмотрены современная эпидемическая обстановка, основные факторы, способствующие расширению территорий с эпидемическими проявлениями и риски, связанные с распространением ряда актуальных арбовирусных лихорадок, передаваемых комарами, таких как лихорадка денге, чикунгунья, Зика и Западного Нила.

Журн. микробиол., 2018, № 6, С. 94—102

Ключевые слова: арбовирусные инфекции, лихорадка денге, лихорадка Западного Нила, лихорадка Зика, лихорадка чикунгунья

K.V.Zhukov, A.V.Toporkov, D.V.Viktorov

EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS AND MODERN EVOLUTION OF GLOBALLY SPREADING ARBOVIRUSES

Volgograd Research Institute for Plague Control, Russia

More than 100 species of arboviruses can cause diseases in humans. Arbovirus infections attract attention of medical specialist around the world due to their wide distribution, diversity and severity of the clinical course. The number of new arboviruses, which are pathogenic for humans and animals, is constantly increasing. In the last 30 years arbovirus infectious diseases have become a significant threat to public health. There are many large-scale outbreaks in various regions of the world every year. This article examines the current epidemic status, the main factors contributing to the expansion of areas with epidemic manifestations and the risks associated with the spread of a arbovirus transmitted by mosquitoes, such as dengue, chikungunya, Zika and the West Nile.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2018, No. 6, P. 94—102

Key words: arbovirus infections, dengue fever, West Nile fever, Zika fever, chikungunya fever

По данным специалистов Всемирной организации здравоохранения от заболеваний, передающихся комарами, ежегодно погибают около 750 000 человек, а реальное число заболевших может достигать десятков миллионов человек. Немалая доля в этой статистике принадлежит арбовирусным инфекциям. Эти инфекции не раз

привлекали к себе особое внимание со стороны медицинских специалистов всего мира. Ярким примером чему могут послужить недавние вспышки лихорадки Зика в Бразилии и других странах Панамериканского региона, квалифицированные ВОЗ как чрезвычайные ситуации в области здравоохранения.

В последние три десятилетия получили широкое распространение инфекции, вызванные вирусом Зика (ZIKV), вирусом Западного Нила (WNV), различными серотипами вируса денге 1-4 (DENV1-4), вирусом чикунгунья (CHIKV). Они быстро распространяются и захватывают обширные, ранее эндемичные территории, представляя собой существенную угрозу общественному здоровью.

Лихорадка денге широко распространена в тропических регионах мира. Для каждого из эволюционно сформировавшихся 4 различных серотипов вируса денге (1, 2, 3 и 4 типы) характерно ежегодное расширение ареала распространения в мире. Основными переносчиками являются комары рода *Aedes*, в частности, *Ae. aegypti* и *Ae. albopictus* [19]. По данным Панамериканской организации здравоохранения (ПАОЗ) в настоящее время заболеваемость лихорадкой денге регистрируется в 51 стране региона. За последние 3 года выявлено около 200 тыс. случаев заболевания. В число наиболее пострадавших стран входят Мексика, Никарагуа, Колумбия, Перу, Парагвай, Бразилия и Доминиканская Республика. Эпидемические проявления лихорадки денге наблюдаются также в странах Южной, Юго-Восточной Азии и Западно-Тихоокеанского региона. В период 2016-2018 гг. было выявлено почти 1,5 млн случаев заболевания. Высокий уровень заболеваемости лихорадкой денге регистрируется в Малайзии, на Филиппинах, во Вьетнаме, в Шри-Ланке, Индии.

Хотя в последние годы наблюдается тенденция снижения количества случаев заболевания лихорадкой денге в мире, формирование высокого уровня заболеваемости происходит именно за счет новых территорий. Так, в 2016 г. всего было зарегистрировано около 2,5 млн случаев с подозрением на заболевание лихорадкой денге, в 2017 г. — около 1,9 млн случаев, на середину 2018 г. — зарегистрировано около 380 тыс. случаев с подозрением. Причем, в 2016 году основная масса заболевших была выявлена в странах Панамериканского региона, когда в странах Азиатского и Тихоокеанского регионов это значение составляло примерно 300 тыс. В 2017 году ситуация изменилась, 1,5 млн случаев с подозрением на инфицирование вирусом денге были зарегистрированы уже в странах Азиатского и Тихоокеанского регионов, в то время как в Панамериканском регионе эта цифра составила около 500 тыс. случаев. К середине 2018 года в странах Панамериканского региона зарегистрировано 294 009 случаев с подозрением на инфицирование вирусом денге. В странах Азиатского и Тихоокеанского регионов выявлено 105 037 случаев с подозрением.

Аналогично вирусу денге, основными переносчиками вируса чикунгунья, имеющими эпидемиологическое значение, являются комары *Ae. aegypti* и *Ae. albopictus*, с которыми связан эпидемический, «городской» цикл передачи вируса от человека к человеку [37]. Эпидемические проявления лихорадки чикунгунья сейчас охватывают более чем 60 стран Азии, Африки и Америки. По данным ПАОЗ за последние два года в странах Панамериканского региона зарегистрировано более 60 тыс. случаев заболевания, на территориях Южной и Юго-Восточной Азии — более 250 тыс. случаев. В период 2017-2018 гг. в ряде стран Панамериканского региона зарегистрировано около 63 тыс. случаев с подозрением на заболевание, подтверждены лабораторно 21 тыс. случаев, из которых 13 летальных. На середину 2018 года заболеваемость лихорадкой чикунгунья отмечается в Бразилии, Коста-Рике, Сальвадоре, Мексике, Парагвае. За период 2016-2018 гг. в странах Южной и Юго-Восточной Азии случаи заболевания лихорадкой чикунгунья регистрируются в Индии (около 150 тыс. случаев заболевания) и Пакистане (около 5 тыс. случаев).

В Средиземноморском регионе случаи заболевания лихорадкой чикунгунья, вследствие локальной передачи вируса, зарегистрированы во Франции и Италии в 2017 году. По данным Министерства здравоохранения Италии выявлено 428 случаев заболевания в регионе Лацио, Центральная Италия, а также регионах Эмилия — Романья, Марке и Калабрия (из них — 238 лабораторно подтверждены). По данным Министерства здравоохранения Франции выявлено 17 случаев в регионе Прованс, из

них 15 подтверждены лабораторно. В 2018 году в Африканском регионе эпидемические осложнения наблюдаются в Кении, выявлено около 1 500 случаев заболевания, 50 из них подтверждены лабораторно.

Передача вируса лихорадки Зика происходит в основном при укусах комаров рода *Aedes*; основной переносчик — *Aedes aegypti* [22]. Помимо передачи комарами, зафиксирована внутриутробная передача вируса плоду, передача вируса при незащищенном половом контакте, инфицирование вирусом при переливании крови и лабораторное заражение [42]. Теоретически передача вирусов может осуществляться через грудное молоко и при трансплантации органов [1].

В настоящее время локальная передача вируса Зика отмечается на территориях Северной и Южной Америки, Африки, Юго-Восточной Азии, Тихоокеанского регионов. С 2016 по 2018 гг. в странах Панамериканского региона общее число случаев заболевания лихорадкой Зика составляет более 591 тыс., из них — более 226 тыс. случаев подтверждено лабораторно. Наиболее высокая заболеваемость наблюдается в Бразилии, Колумбии, Мартинике, Сальвадоре, Гондурасе, Венесуэле и ряде других стран региона. На протяжении 2016–2017 гг. заболеваемость лихорадкой Зика отмечалась в некоторых странах Южной и Юго-Восточной Азии, в частности, в Сингапуре (509 случаев), Вьетнаме (265 случаев), Таиланде (713 случаев), Филиппинах (57 случаев) и Малайзии (8 случаев). Один случай заболевания лихорадкой Зика был зарегистрирован в Сингапуре в 2018 году.

Лихорадка Западного Нила (ЛЗН) имеет самое широкое распространение в мире из упомянутых выше арбовирусов. Заболевание распространено на территории Африканского, Североамериканского, Европейского регионов, в том числе и в Российской Федерации. Основным переносчиком заболевания являются комары рода *Culex* [25]. На территории Североамериканского региона случаи заболевания регистрируются в США и Канаде. Самый высокий уровень заболеваемости за последние годы отмечен в США. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC) в 2017 г. в США зарегистрировано более 2 тыс. случаев заболевания ЛЗН среди населения, около 1300 (67%) случаев протекали в нейроинвазивной форме. На середину 2018 г. на территории США зарегистрировано 39 случаев заболевания населения ЛЗН, в т.ч. 23 (59%) нейроинвазивной формы, 1 летальный.

По данным Агентства общественного здравоохранения Канады на конец 2017 г. на территории Канады зарегистрировано 222 случая заболевания. По данным Европейского CDC в 2017 г. на территории региона было зарегистрировано 287 случаев заболевания ЛЗН в 11 странах: Австрия, Болгария, Венгрия, Греция, Израиль, Италия, Румыния, Сербия, Хорватия, Турция и Франция. В 2018 г. в странах ЕС (в Греции, Италии, Сербии, Венгрии и Румынии) зарегистрировано 43 случая заболевания ЛЗН.

На территории Российской Федерации заболеваемость ЛЗН регистрируется ежегодно, всего с 1997 по 2017 г. зарегистрировано 2519 случаев заболевания, из них около 80% зарегистрировано на очаговых по ЛЗН территориях Нижнего Поволжья. Самые крупные вспышки наблюдались в 1999 году (475 случаев), 2010 (524 случая) и в 2012 (447 случаев). Учитывая это, можно сделать вывод о цикличности возникновения крупных вспышек с периодичностью в 10–11 лет. Уровень заболеваемости последних лет соответствует значениям, наблюдаемым в межэпидемический период. В 2017 г. зарегистрировано 12 случаев заболевания ЛЗН. По состоянию на середину 2018 г. года в Российской Федерации зарегистрировано 11 случаев. Важно добавить, что сохраняется тенденция распространения возбудителя на северные территории страны, а маркеры вируса Западного Нила выявляются в 64 субъектах.

Эволюционные молекулярно-генетические преобразования генома возбудителей характеризуются формированием набора клонов, содержащих спонтанные мутации, из которых отбираются наиболее адаптированные к конкретному виду резервуара, переносчика, климату окружающей среды и другим условиям.

Передача вирусов членистоногими является продуктом специфических вирус-векторных взаимодействий. При инфицировании в организме комара образуются различные гаплотипы вируса, характерные для определенного органа насекомого, с максимальным разнообразием квазивидов в слюнных железах. При этом наибольшее

количество вариантов возникает во время попадания вирусов в новые виды переносчиков. Преимущество получает клон, способный к быстрой и эффективной репликации в организме переносчика при данных температурных условиях и не обладающий фатальной вирулентностью для насекомого [17]. Скорость возникновения новых квазивидов возрастает в несколько раз в эпидемическом цикле, при этом отбор клонов идет в направлении повышения инвазивности и вирулентности [17, 32].

Для этих вирусов характерно два цикла передачи: энзоотический и эпидемический, включающие чередование репликации у восприимчивых позвоночных и беспозвоночных хозяев. При этом вспышки лихорадок денге, чикунгунья и Зика обусловлены эпидемическим циклом передачи вирусов, где человек сам является резервуаром, а основные синантропные переносчики, комары видов *Ae. aegypti* и *Ae. albopictus*, способны к множественному инфицированию. Наоборот, для лихорадки Западного Нила характерен энзоотический цикл передачи возбудителя, где к основным резервуарам относятся перелетные и синантропные птицы, к переносчикам орнитофильные комары родов *Culex*, *Anopheles* и *Aedes*. Человек является по сути «случайным» и на сегодня «тупиковым» звеном.

На современном этапе эволюции вирус денге существует как чрезвычайно разнообразная популяция эпидемических и энзоотических вариантов четырех серотипов. Для каждого из эволюционно сформировавшихся приблизительно 1000-2000 лет назад 4 различных серотипов вируса денге (DENV) (1, 2, 3 и 4 типы) характерно расширение ареала распространения в мире [27]; многие тропические и субтропические регионы Старого и Нового Света в настоящее время гиперэндемичны одновременно по нескольким серотипам вируса, что усиливает риски проявлений тяжелых геморрагических форм болезни. Предполагается, что эпидемические штаммы DENV-1, DENV-2 и DENV-4 возникли независимо друг от друга из различных энзоотических вариантов, а не единственного вируса предшественника. Несмотря на то, что пока нет четких данных об исходном энзоотическом варианте DENV-3, данный «городской» серотип также, как предполагается, сформировался из собственного предшественника [29].

Различия в геномах между штаммами энзоотического и эпидемического типа составляют порядка 19-20% и коррелируют с различиями в антигенной структуре вирусов. Например, в геноме природных штаммов DENV-2 найдены уникальные последовательности, отсутствующие у вариантов DENV-2, циркулирующих в «городском», эпидемическом цикле [14].

Штаммы вируса внутри различных серотипов генетически различаются также в зависимости от их географической принадлежности. Очевидно, что при распространении на новые территории преимущества имеют определенные генетические линии, адаптированные к определенным климатическим условиям, переносчикам, резервуарам [27]. Мутационные изменения в геномах вирусов денге, приводящие к их более эффективной репликации в организме хозяина, как правило, затрагивают последовательности генов белков оболочки, кодирующих потенциальные мишени Т- и В-лимфоцитов. Это особенно характерно для эпидемически значимых вариантов DENV-1 и DENV-3 [31, 39]. Как и для других флавивирусов, для DENV характерны также замены в структуре генов NS2B и NS5 (РНК-зависимая РНК-полимераза), приводящие к более высокому темпу появления нуклеотидных замен в геноме в целом. Следствием этого, как предполагается, является генерация множества генетических вариантов, некоторые из которых могут иметь селективные преимущества и будут лучше адаптированы в конкретных условиях [31].

Так, при анализе изолятов DENV-2 было установлено, что мутация E-390 в структуре белка оболочки, усилившая его способность к трансмиссивной передаче, стабильно закрепилась у эпидемически более значимых всемирного (cosmopolitan) и двух азиатских генотипов, вместе с тем, у предкового лесного (sylvatic) варианта DENV-2 свидетельств позитивного отбора по данной мутации не отмечено. Для большинства эпидемических изолятов азиатско-американского генотипа DENV-2 характерна мутация замены аланина на валин (A811V) в гене NS5 [35]. Роль геномных рекомбинаций в молекулярной эволюции арбовирусов, в целом, остается пока малоизученной. Следы рекомбинационных событий в вирусных геномах многие

авторы рассматривают как результат интенсивных адаптационных процессов к новым для вируса условиям, в частности, адаптаций к различным переносчикам. У вируса денге описаны достаточно редкие рекомбинации внутри серотипов DENV-1, DENV-2 и DENV-3. Вместе с тем, даже несмотря на неоднократно наблюдаемые факты коинфекции различными серотипами DENV, межсеротипическая геномная рекомбинация DENV достоверно установлена пока не была [8, 9, 11, 12].

Современный этап эволюции вируса чикунгунья (CHIKV) связан с появлением вариантов, более адаптированных к тем или иным видам переносчиков. Следует подчеркнуть важное значение исследований по выявлению мутационных изменений вируса, появление которых может привести к возрастанию его инфекционности в отношении различных видов позвоночных и комаров. Считается установленным, что приобретение CHIKV специфических мутаций в генах протеинов оболочки E1 и E2 обусловило адаптацию к комарам рода *Aedes*. Доказано, в частности, что мутации E1-K211E и E2-V264A повышают инфекционность вируса в отношении *Ae. aegypti* [30, 36, 40].

Глобальное расширение ареала CHIKV началось с момента появления вируса на территориях восточного побережья Африки на рубеже 2000-х годов, откуда он далее распространился по всему Индоокеанскому региону. Во время этого процесса вирус приобрел несколько специфических мутаций E1-T98A, E1-A226V и E2-L210Q, как предполагается, связанных, в том числе, с эффективной репликацией в *Ae. albopictus*. Высказывается мнение, что это способствовало дальнейшему расширению распространения восточно-центрально-южноафриканской линии вируса и привело к возможности реализации непродолжительной по времени локальной передачи CHIKV на новых для него «северных» территориях, в частности, в регионах Европейского Средиземноморья (побережье Италии, Франции), где плотность популяций *Ae. albopictus* высока [36].

Первоначально занесенные в регион Карибского бассейна на рубеже 2013 г. штаммы CHIKV не несли адаптивную мутацию A226V; данная замена в белке оболочки также не отмечалась и у последующих изолятов вируса из Северной и Южной Америки. В ходе эволюции американской линии CHIKV вирус приобрел изменения в структуре генов РНК-полимеразы (NSP4-A481D) и белка оболочки (E1-K211T и E1-K211E), определивших его повышенную адаптивность к *Ae. aegypti*. К другим вариантам адаптивных мутаций в структуре гена белка оболочки относят замены E1-M407L, E1-T98A, E2-A103T, обнаруженные в бразильских изолятах CHIKV [30, 36, 40, 47].

Филогенетический анализ демонстрирует группирование нуклеотидных последовательностей геномов вируса Зика на три генетические линии (генотипа): африканский генотип 1, африканский генотип 2 и азиатский генотип. Уникальной характеристикой вируса Зика является высокая частота обмена гомологичными участками генома. По-видимому, в период времени между концом 1940-х и серединой 2000-х гг. ZIKV претерпевал многочисленные рекомбинации в процессе адаптации к различным переносчикам, в частности, к различным видам *Aedes* [28, 43].

Данные сравнительной геномики указывают на то, что все представители азиатского генотипа вируса произошли от предкового штамма, попавшего на территорию Юго-Восточной Азии в конце 1960-х гг. Штаммы ZIKV, распространившиеся в 2015-2016 гг. на территориях Американского региона, филогенетически наиболее близки полинезийским штаммам 2013 года; степень гомологии их геномов составляла 99,7-99,9% [7, 16, 46].

В настоящее время очевидно, что достаточно быстрыми темпами идет формирование отдельных генетических групп (генотипов) внутри Панамериканского кластера вируса (латиноамериканский, центральноамериканский, североамериканский), а также современного Юго-Восточноазиатского варианта вируса. Необходимо отметить, что все актуальные геноварианты вируса Зика способны вызывать заболевание и связанные с ним патологии [28, 38, 43, 46]. Как установлено, темп накопления генетических изменений у штаммов вируса Зика, циркулирующих в эпидемическом, «городском» цикле, существенно превышает показатели изменчивости штаммов вируса в условиях энзоотической передачи. Считается, что накопление нуклеотидных замен (темпы мутаций) в геноме вируса Зика в энзоотическом цикле происходит в среднем с частотой от 0,99 до

1,06 на 1000 нуклеотидов в год, что является одним из самых высоких показателей среди флавивирусов. В случае передачи вируса в цикле «человек — комар — человек» темп накопления нуклеотидных замен более чем в 10 раз превышает показатели мутационных изменений в штаммах, циркулирующих в «диком» цикле [7, 16, 18, 38].

Участком генома ZIKV, обладающим наибольшей вариабельностью как среди африканского, так и среди азиатского генотипа, является ген мембранного протеина ргМ. На данный белок приходится около 10% всех выявленных аминокислотных замен в протеинах ZIKV. Определенные типы мутаций, в частности, замену серин-аспарагин в положении 139 последовательности ргМ связывают с повышенной тропностью ZIKV к клеткам нервной ткани позвоночных [21, 23, 46]

Также установлено, что мутация замены аланин-валин в позиции 188 белка NS1 вируса ведет к его более высокой инфекционности в отношении *Ae. aegypti*. Данный тип мутации характерен практически для всех штаммов американского кластера ZIKV [45].

Вирус Западного Нила обладает выраженной генетической неоднородностью. На сегодняшний день выделяют до девяти различных генотипов WNV. Наибольшее эпидемиологическое значение имеют штаммы вируса 1 и 2 генотипов.

Первый генотип вируса распространен по всему миру и представлен двумя отдельными кладами. Клада 1a включает в себя штаммы, выделенные в Европе (в том числе в Астраханской, Волгоградской областях, а также в Ставропольском крае РФ), Африке, Северной и Южной Америке. Масштабные вспышки заболеваний людей с поражением ЦНС были вызваны именно представителями данной клады. Клада 1b, также известная как вирус Кунджин, распространена в Океании. Неврологические заболевания, вызванные данными вариантами вируса, крайне редки [2—4, 33]. Штаммы 2 генотипа WNV до 2004 г. выделяли исключительно на территории Африки, однако позже их обнаружили в Венгрии, Греции, Италии и России. Вторым генотипом было принято считать менее патогенным, чем первый, до тех пор, пока он не стал причиной крупных эпидемиологических вспышек в Южной Африке и Европе (в том числе в Российской Федерации в 2010 — 2012 гг.), а также крупных эпизоотий среди птиц [3, 24, 32].

Помимо первого и второго, существуют и менее распространенные генотипы WNV. Генотип 3, также известный как вирус Рабенсбург, был выделен в Чешской Республике. Генотип 4 выделяли на территории России от комаров *Uranotaenia unguiculata* и *Anopheles hyrcanus*, озерных лягушек *Rana ridibunda*. Генотип 5 был обнаружен на территории Индии (некоторые авторы относят его к отдельному варианту 1 генотипа, 1c). В отдельный генотип 6 предложено выделить штаммы WNV, описанные в Испании [6, 10, 32, 33]. Вирус Каутанго изначально считали самостоятельным видом, но на сегодняшний день принято относить его к отдельному 7 генотипу WNV. Его штаммы были выделены из клещей и грызунов, что не является характерным для прочих генотипов вируса. Кроме того, на мышинои модели показано, что вирус Каутанго более вирулентен, чем штаммы, принадлежащие к генотипу 1a. Имеются также сведения о внутрилабораторном заражении вирусом Каутанго в Сенегале, однако его способность вызывать заболевание у людей нуждается в дополнительном подтверждении. Ряд авторов сообщают также о существовании 8 и 9 генотипов WNV. Предполагаемый 8 генотип был выделен из комаров *Culex perfuscus* в Сенегале, генотип 9 — из комаров *Uranotaenia unguiculata* в Австралии [13, 15, 33]. Филогенетические данные указывают на то, что общий предок всех известных на сегодняшний день генотипов WNV циркулировал на территории Африки на рубеже XVI-XVII в.

Расширяющееся распространение 1 и 2 генотипов WNV дало возможность наблюдать адаптивную эволюцию вируса, попадающего в новую среду. Большинство из современных эпидемиологических штаммов WNV несут N-связанный сайт гликозилирования в последовательности белка оболочки E. Установлено, что E-гликозилированные варианты проявляют большую нейроинвазивность. Кроме того, гликозилирование белка E также имеет значение в обеспечении более высоких темпов репликации вируса в организме переносчиков. По крайней мере, утрата гликозилирования в эксперименте приводит к существенному снижению эффективности вирусной репликации в комарах *Culex pipiens* и *Culex tarsalis* [15, 17, 26].

Капсидный белок С является одним из ведущих факторов патогенности WNV, индуцирующим Casp-зависимый апоптоз в эукариотических клетках. Апоптоз-ин-

дуцирующий сигнал локализован в С-концевом участке капсидного белка. Как установлено, аминокислотные замены в данном регионе протеина могут приводить к существенному возрастанию вирулентности вируса [15, 26, 32]. Возрастание вирулентности WNV в ходе его распространения в Северной Америке связывают также с появлением мутации T249P в белке геликазы NS3. Сформировавшиеся в настоящее время на территории Североамериканского континента новые эпидемически значимые варианты 1a генотипа — WN02-WN06 — несут аминокислотные замены в структуре белка оболочки E, способствующие, как предполагается, возрастанию скорости репликации вируса в переносчиках *Culex* spp. [17].

Существует целый комплекс факторов, формирующих риски, связанные с дальнейшим распространением и проявлениями рассмотренных выше лихорадок. Риски, связанные с современными эволюционными преобразованиями возбудителей, определяют возрастающую вероятность появления вариантов вирусов, лучше адаптированных к новым для них условиям. Данная проблема уже обозначена в отношении вирусов денге и чикунгунья, отдельные генетические варианты которых эффективно реплицируются в *Aedes albopictus* и способны реализовать циклы локальной передачи в подходящих климатических условиях, в частности, в регионах Европейского Средиземноморья.

Возрастающий риск дальнейшего распространения обозначенных вирусных лихорадок связан также с расширением ареала основных переносчиков. Наряду с упомянутыми *Ae. aegypti* и *Ae. albopictus*, на новые для них территории успешно проникают и закрепляются такие виды, как *Ae. japonicus* и *Ae. koreicus*, появление которых уже отмечено на территории ряда стран Европейского региона и в Российской Федерации, в районах Причерноморского региона и дальневосточного Приморья.

Проблема глобального распространения основных переносчиков усиливается растущей и распространяющейся резистентностью их к основным группам препаратов, используемым для инсектицидных обработок. Исследования распространенности в популяциях видов *Aedes* мутаций, определяющих устойчивость к пиретроидам, фосфоорганическим соединениям и другим препаратам, показывают, что отдельные типы резистентности имеют уже практически глобальное распространение [41]. Упомянутые выше риски усиливаются целым комплексом абиотических, биотических и социально-экономических факторов, также носящих в последнее время глобальный характер. Среди них — рост населения и возрастающие темпы урбанизации, изменения популяционной структуры населения, отражающиеся в увеличении доли групп старших возрастов и числа лиц со сниженным иммунитетом, рост глобального и регионального миграционного и пассажиропотоков, глобальные и региональные изменения климата, изменения среды обитания, связанные с хозяйственной деятельностью. Эпидемиологические риски, связанные с распространением обозначенных арбовирусных лихорадок для Российской Федерации, в первую очередь, связаны с появлением больных, инфицированных на эндемичных или неблагополучных территориях, или с завозом инфицированных вирусами переносчиков транспортными средствами международного сообщения. С учетом того, что комары *Ae. aegypti* и *Ae. albopictus* являются компетентными переносчиками для вирусов Зика, денге и чикунгунья, необходимо учитывать возможность проникновения на территорию Российской Федерации одновременно нескольких арбовирусных лихорадок. Актуальными остаются риски инфицирования от больного с вирусемией при медицинских манипуляциях, риски передачи вируса ребенку от инфицированной матери внутриутробно, инфицирования при половом контакте.

Наличие потенциальных переносчиков арбовирусных лихорадок на территории Черноморского побережья Кавказа, к югу от г. Туапсе и до г. Батуми, и возможность их укоренения на Крымском полуострове свидетельствует о потенциальной возможности возникновения эпидемических осложнений. Однако, локальная передача вируса в цикле «человек-комар-человек» маловероятна. Это подтверждают сведения о низкой численности популяций комаров *Ae. aegypti* и *Ae. albopictus* и относительно неблагоприятных для неё климатических факторах (среднесуточные температуры не ниже 25С° в течение большей части года, высокая влажность). Более того, формирования очагов других тропических флавивирусных лихорадок, переносчиками воз-

будителей которых являются комары рода *Aedes* тех же видов, в настоящее время на территории Российской Федерации не отмечено. Вирус Западного Нила уже циркулирует в умеренных широтах, широком круге локально мигрирующих и перелетных видов орнитофауны, комарах рода *Culex*. Стоит отметить, что быстрые геномные изменения, позволившие использовать большое число видов в качестве хозяев, неизбежно приведут к еще большему расширению ареала в северном направлении.

Понимание тенденции эволюционных изменений геномов вирусов и их хозяев, резервуаров и переносчиков необходимо для укрепления системы санитарной охраны территории для предотвращения их заноса и распространения. Кроме того, необходимо и далее проводить и совершенствовать подходы к мониторингу за арбовирусными лихорадками, ростом населения, степенью урбанизации, увеличением доли групп старших возрастов и числа лиц со сниженным иммунитетом, ростом глобального и регионального миграционного и пассажиропотоков, глобальными и региональными изменениями климата. В Российской Федерации разработан и реализуется план, направленный на противодействие распространению болезней, вызываемых арбовирусами. Он предусматривает реализацию комплекса мер по санитарной охране территории, совершенствованию лабораторной диагностики и дезинсекционных мероприятий, организации действенного энтомологического мониторинга и контроля. Успешная реализация этого комплекса профилактических мероприятий требует дальнейшего усиления межведомственного взаимодействия в области изучения эпидемиологических, экологических и молекулярно-генетических аспектов природной очаговости актуальных для территории РФ вирусных лихорадок, передаваемых комарами, оценки рисков для населения РФ, внедрения в практику современных технологий мониторинга и контроля за переносчиками трансмиссивных инфекционных болезней.

ЛИТЕРАТУРА

1. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Топорков А.В., Викторов Д.В., Смелянский В.П., Жуков К.В., Бородай Н.В., Шпак И.М., Куличенко А.Н., Михеев В.Н., Малеев В.В., Шипулин А.Г. Лихорадка Зика: состояние проблемы на современном этапе. Проблемы особо опасных инфекций. 2016, 1:5-12.
2. Путинцева Е.В., Смелянский В.П., Пак В.А., Бородай Н.В., Жуков К.В., Мананков В.В., Погасий Н.И., Ткаченко Г.А., Лемасова Л.В., Леденева М.Л., Пакскина Н.Д., Викторов Д.В., Антонов В.А. Эпидемическая ситуация по лихорадке Западного Нила в 2014 г. в мире и на территории Российской Федерации и прогноз ее развития в 2015 г. Проблемы особо опасных инфекций. 2015, 1:36-41.
3. Путинцева Е.В., Липницкий А.В., Алексеев В.В., Смелянский В.П., Антонов В.А., Мананков В.В., Погасий Н.И., Злепко А.В., Чайка А.Н., Крючкова Т.П., Савченко С.Т., Жуков К.В. Распространение лихорадки Западного Нила в мире и Российской Федерации в 2010 г. Проблемы особо опасных инфекций. 2011, 1(107):38-41.
4. Al-Jabi S.W. Global research trends in West Nile virus from 1943 to 2016: a bibliometric analysis. *Globalization and Health*. 2017,13:55.
5. Allison R. McMullen, Fiona J. May, Li Li et al. Evolution of New Genotype of West Nile Virus in North America. *Emerging Infectious Diseases*. 2011, 17(5):785-793.
6. Barzon L., Papa A., Lavezzo E. et al. Phylogenetic characterization of Central/Southern European lineage 2 West Nile virus: Analysis of human outbreaks in Italy and Greece, 2013-2014. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015, 21(12):1122.
7. Beaver J.T., Lelutiu N., Habib R. et al. Evolution of two major Zika virus lineages: Implications for pathology, immune response, and vaccine development. *Frontiers in Immunology*. 2018, 9:1640.
8. Blaney J.E., Johnson D. H., Firestone C.-Y. et al. Chemical Mutagenesis of Dengue Virus Type 4 Yields Mutant Viruses Which Are Temperature Sensitive in Vero Cells or Human Liver Cells and Attenuated in Mice. *J. Virol.* 2001, 75(20):9731-9740.
9. Bray M., Men R., Tokimatsu I. et al. Genetic Determinants Responsible for Acquisition of Dengue Type 2 Virus Mouse Neurovirulence. *J. Virol.* 1998, 72(2):1647-1651.
10. Chancey C., Grinev A., Volkova E. et al. The global ecology and epidemiology of West Nile virus. *Biomed Res. Int.* 2015, 2015:376230.
11. Chao D.-Y., King C.-C., Wang W.-K. et al. Strategically examining the full-genome of dengue virus type 3 in clinical isolates reveals its mutation spectra. *Virology Journal*. 2005, 2:72.
12. Chungue E., Cassar O., Drouet M.T. et al. Molecular epidemiology of dengue-1 and dengue-4 viruses. *J. Gen. Virol.* 1995, 76:1877-1884.
13. David S., Abraham A.M. Epidemiological and clinical aspects on West Nile virus, a globally emerging pathogen. *Infect. Dis.* 2016, 48(8):571-586.
14. Dwivedi V.D., Tripathi I.P., Tripathi R.C. et al. Genomics, proteomics and evolution of dengue virus. *Brief. Funct. Genomics*. 2017, 16(4):217-227.

15. Gamou F., Nicholas D.P., Martin F. et al. Biological and phylogenetic characteristics of West African lineages of West Nile virus. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2017, 8:1-23.
16. Gong Z., Xu X., Han G.-Z. The Diversification of Zika Virus: Are There Two Distinct Lineages? *Genome Biology and Evolution*. 2017, 9(11):2940-2945.
17. Grubaugh N.D., G.D. Ebel. Dynamics of West Nile virus evolution in mosquito vectors. *PMC*. 2017, 1:1-13.
18. Grubaugh N.D., Faria N.R., Andersen K.G. et al. Genomic Insights into Zika Virus Emergence and Spread. *Cell*. 2018, 172(6):1160-1162.
19. Hesse R.R. Dengue Virus Evolution and Virulence Models. *Clin. Infect. Dis*. 2007, 44(11):1462-1466.
20. Kawano H., Rostapshov V., Rosen L. et al. Genetic Determinants of Dengue Type 4 Virus Neurovirulence for Mice. *Journal of Virology*. 1993, 67(11):6567-6575.
21. Ling Yuan, Xing-Yao Huang, Zhong-Yu Liu et al. A single mutation in the prM protein of Zika virus contributes to fetal microcephaly. *Science*. 2017, 7120:1-9.
22. Liu Z., Zhou T., Lai Z. et al. Competence of *Aedes aegypti*, *Ae. albopictus*, and *Culex quinquefasciatus* mosquitoes as Zika virus vectors, China. *Emerg. Infect. Dis*. 2017, 23(7):1085-1091.
23. Logan I.S. ZIKA — How fast does this virus mutate? *Sci. Press Zool. Res*. 2016, 37(2):110-115.
24. Mann B.R., McMullen A.R., Swetnam D.M. et al. Molecular Epidemiology and Evolution of West Nile Virus in North America. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2013, 10(10):5111-5129.
25. McLean R.G., Ubico S.R., Docherty D.E. et al. West Nile Virus Transmission and Ecology in Birds. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2006, 951(1):54-57.
26. McMullen A.R., Albayrak H., May F.J. et al. Molecular evolution of lineage 2 West Nile virus. *The Journal of General Virology*. 2013, 94(2):318-325.
27. Messina J.P., Brady O.J., Scott T.W. et al. Global spread of dengue virus types: mapping the 70 year history. *Trends Microbiol*. 2014, 22:138-146.
28. Metsky H.C., Matranga C.B., Wohl S. et al. Zika virus evolution and spread in the Americas. *Nature*. 2017, 546(7658):411-415.
29. Nishiura H., Halstead S.B. Natural History of Dengue Virus (DENV)—1 and DENV-4 Infections: Reanalysis of Classic Studies. *J. Infect. Dis*. 2007, 195(7):1007-1015.
30. Parvez M.K., Parveen S. Evolution and Emergence of Pathogenic Viruses: Past, Present, and Future. *Intervirology*. 2017, 60(2):1-7.
31. Perry J.W., Chen Y., Speliotes E. et al. Functional Analysis of the Dengue Virus Genome Using An Insertional Mutagenesis Screen. *J. Virol*. 2018, 92:7.
32. Pesko K.N., Ebel G.D. West Nile virus population genetics and evolution. *Infection, genetics and evolution. Journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*. 2012, 12(2):181-190.
33. Petpole J.H., Compton B.W., Leimgruber P. et al. Modeling movement of West Nile virus in the Western hemisphere. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2006, 6:128-139.
34. Pryor M.J., Azzola L., Wright P.J. et al. Histidine 39 in the dengue virus type 2 M protein has an important role in virus assembly. *J. Gen. Virol*. 2004, 85(12):30-36.
35. Roehrig J.T., Butrapet S., Liss N.M. et al. Mutation of the dengue virus type 2 envelope protein heparan sulfate binding sites or the domain III lateral ridge blocks replication in Vero cells prior to membrane fusion. *Virology*. 2013, 441(2):114-125.
36. Sahadeo N.S.D., Allicock O.M., Salazar P.M.D. Understanding the evolution and spread of chikungunya virus in the Americas using complete genome sequences. *Virus Evol*. 2017, 3(1):1-10.
37. Schwameis M., Buchtele N., Wadowski P.P. Chikungunya vaccines in development. *Hum. Vaccines Immunother*. 2016, 12(3):716-731.
38. Srean G., Mongkolsapaya J. Evolution of neurovirulent Zika virus. *Science*. 2017, 358(6365):863-864.
39. Sessions O.M., Wilm A., Kamaraj U.S. et al. Analysis of Dengue Virus Genetic Diversity during Human and Mosquito Infection Reveals Genetic Constraints. *Neglected Tropical Diseases*. 2015, 9(9):37-41.
40. Shi J., Su Z., Fan Z. et al. Extensive evolution analysis of the global chikungunya virus strains revealed the origination of CHIKV epidemics in Pakistan in 2016. *Virol. Sin*. 2017, 32(6):520-532.
41. Vontas J., Kioulos E., Pavlidi N. et al. Insecticide resistance in the major dengue vectors *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti*. *Pestic. Biochem. Physiol*. 2012, 104(2):126-131.
42. Vorou R. Zika virus, vectors, reservoirs, amplifying hosts, and their potential to spread worldwide: What we know and what we should investigate urgently. *Int. J. Infect. Dis*. 2016, 48:85-90.
43. Wang L., Valderramos G., Wu A. et al. Commentary From Mosquitos to Humans: Genetic Evolution of Zika Virus. *Virus. Cell host & microbe*. 2016, 19(5):561-565.
44. Xia H., Luo H., Shan C. et al. An evolutionary NS1 mutation enhances Zika virus evasion of host interferon induction. *Nature Communications*. 2018, 9:1-13.
45. Yokoyama S., Starmer W.T. Possible Roles of New Mutations Shared by Asian and American Zika Viruses. *Molecular Biology and Evolution*. 2017, 34(3):525-534.
46. Zeller H., Bortel W.V., Sudre B. Chikungunya: Its History in Africa and Asia and Its Spread to New Regions in 2013—2014. *J. Infect. Dis*. 2016, 214(5):436-440.
47. Zhang C., Mammen M.P., Chinnawirotpisan P. et al. Structure and age of genetic diversity of dengue virus type 2 in Thailand. *J. Gen. Virol*. 2006, 87(4):873-883.

МЕЛИОИДОЗ И САП: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА

Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт

Burkholderia pseudomallei и *Burkholderia mallei* являются этиологическими агентами особо опасных инфекций животных и людей, сапа и мелиоидоза и отнесены к потенциальным агентам биотерроризма. Проявления заболеваний варьируются от острой септицемии до хронической инфекции, поражаются любые органы и ткани, лечение требует длительных внутривенных и пероральных курсов антибиотиков. Зона эндемичности сапа и мелиоидоза охватывает значительные регионы мира, возрастает число случаев завоза инфекции в страны умеренных широт. Для Российской Федерации сап и мелиоидоз являются «забытой» и «неизвестной» инфекциями, и в настоящем обзоре представлены современные данные об их распространении в мире, эпидемиологических аспектах и особенностях лабораторной диагностики.

Журн. микробиол., 2018, № 6, С. 103—109

Ключевые слова: мелиоидоз, сап, *Burkholderia pseudomallei*, *Burkholderia mallei*, сепсис, завоз инфекции

I.B.Zakharova, A.V.Toporkov, D.V.Viktorov

MELIOIDOSIS AND GLANDERS: CURRENT STATE AND ACTUAL ISSUES OF EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE

Volgograd Research Institute for Plague Control, Russia

Burkholderia pseudomallei and *Burkholderia mallei* are etiologic agents of glanders and melioidosis, the particularly dangerous infections of animals and humans, and are attributed to potential agents of bioterrorism. The manifestation of diseases ranges from acute septicemia to chronic infection, any organs and tissues are affected, and treatment requires long intravenous and oral antibiotic courses. The endemic zone of glanders and melioidosis covers spacious regions in the world, and the number of imported cases to temperate regions is constantly increasing. For the Russian Federation, glanders and melioidosis are «forgotten» and «unknown» infections, and this review presents current data on their distribution in the world, epidemiological aspects, and laboratory diagnosis features.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2018, No. 6, P. 103—109

Key words: melioidosis, glanders, *Burkholderia pseudomallei*, *Burkholderia mallei*, sepsis, imported cases

Мелиоидоз и сап — инфекционные заболевания людей и животных с высокой летальностью, вызываемые *Burkholderia pseudomallei* и *Burkholderia mallei*, соответственно. Для обоих заболеваний характерен первичный или вторичный сепсис и множественные абсцессы внутренних органов. *B. pseudomallei* по своей природе сапрофит и его естественная среда обитания — тропические и субтропические почвы и стоячие воды [35], а также ризосфера и надземные части растений [20]. *B. mallei* является облигатным паразитом, не способным размножаться вне организма теплокровного хозяина [10]. *B. mallei* и *B. pseudomallei* филогенетически очень близки, более того, предполагают, что *B. mallei* эволюционировал в строгий патоген из *B. pseudomallei* путем редукции генома под воздействием селективного давления в организме млекопитающих [1].

Оба микроорганизма способны паразитировать внутриклеточно, что в сочетании с их необычайно высокой естественной резистентностью к большинству антибиотиков обуславливает сложность антибактериальной терапии вызываемых ими заболеваний. Для обеих инфекций до настоящего времени не разработаны средства специфической профилактики, а аэрогенное заражение, как правило, ведет к фатальному исходу, в связи с чем возбудители мелиоидоза и сапа относятся ко второй группе патогенных для человека микроорганизмов. Высокая вирулентность возбудителей, низкая инфицирующая доза, возможность доставки инфекционных агентов в форме аэрозоля определили включение *B. mallei* и *B. pseudomallei* в категорию «В» потенциальных средств биотерроризма [2, 15, 18].