



Модели *in vitro* для изучения вируса Зика

Пименова Е.В.^{1,2✉}, Храпова Н.П.^{1,2}, Замарина Т.В.^{1,2}

¹ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, 400131, Волгоград, Россия;

²ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», 400131, Волгоград, Россия

В связи с глобализацией, увеличением торговых и миграционных потоков вероятность возникновения вспышек лихорадки Зика существенно возрастает во всем мире, включая Черноморское побережье Кавказа в России. Лихорадка Зика имеет тенденцию к быстрому распространению и расширению географических границ, поэтому изучение данного вируса остается актуальной задачей. Накопленные за последнее время знания способствовали всестороннему изучению вируса Зика, однако до сих пор многие вопросы этиологии, эпидемиологии, клиники, специфической диагностики и профилактики остаются нерешенными. Настоящий обзор основан главным образом на публикациях зарубежных авторов и ведущих международных организаций по изучению вируса Зика в культуре клеточных линий. В обзоре обобщены экспериментальные данные последних лет по применению клеточных линий, используемых в качестве клеточ-мишеней для изучения вируса Зика, отмечены их преимущества и недостатки, приведено сравнение чувствительности клеточных линий разного происхождения.

Ключевые слова: вирус Зика; клеточные линии; модель *in vitro*; обзор.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Пименова Е.В., Храпова Н.П., Замарина Т.В. Модели *in vitro* для изучения вируса Зика. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2020; 97(2): 159–164.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-2-159-164>

Поступила 25.10.2019
Принята в печать 12.01.2020

In vitro models for the study of Zika virus

Ekaterina V. Pimenova^{1,2✉}, Natalya P. Khrapova^{1,2}, Tatyana V. Zamarina^{1,2}

¹Volgograd Research Anti-Plague Institute, 400131, Volgograd, Russia;

²Volgograd State Medical University, 400131, Volgograd, Russia

Due to the globalization, increased trade and migration flows the probability of outbreaks of Zika fever is significantly increasing worldwide, including Black sea coast of the Caucasus in the Russian Federation. Zika fever tends to spread rapidly and to expand its geography, so the study of this virus remains an urgent task. The accumulated knowledge recently has contributed to a comprehensive study of Zika virus, but so far many questions of etiology, epidemiology, clinic, specific diagnosis and prevention remain unresolved. This review is based mainly on publications by foreign authors and leading international organizations dedicated to the study of Zika virus in the cell lines of various sources. The review summarizes recent experimental data on the use of cell lines as target cells for the study of Zika virus, their advantages and disadvantages, and the susceptibility of different cell lines to this virus. Information from bibliographic and abstract scientific databases, search websites, and publishers: RSCI, Web of Science, Scopus, MEDLINE, Google Scholar, PubMed, Springer Nature, Elsevier, and others was used in the preparation of the review.

Keywords: Zika virus; cell culture systems; model of *in vitro*.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Pimenova E.V., Khrapova N.P., Zamarina T.V. *In vitro* models for the study of Zika virus. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2020; 97(2): 159–164. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-2-159-164>

Received 25 October 2019
Accepted 12 January 2020

Введение

Вирус Зика был впервые выделен в 1947 г. в лесу Зика в Уганде из макаки резуса. Позже вирус-специфические антитела были обнаружены в крови инфицированных людей, это стало первым доказательством того, что вирус может передаваться человеку. Более поздние исследования выявили инфекцию в других регионах Африки, а также в азиатских странах. До 2007 г. вирусную инфекцию считали инфекцией ограниченного географического распространения [1–5].

Первая крупная вспышка лихорадки Зика произошла в 2007 г. на острове Яп в южной части Тихого океана, во время нее 73% жителей острова были инфицированы [6, 7]. Позже вспышки фиксировались во Французской Полинезии и на территориях Тихоокеанского региона, в 2014 г. — в Чили и Бразилии. В настоящее время наблюдается быстрая интродукция лихорадки Зика из эндемичных регионов. С 2014 г. в мире зарегистрировано 9252 завозных случая в 52 странах (Бельгия, Чехия, Франция, Германия, Греция, Венгрия, Италия, Нидерланды, Испания, Великобритания, США, Канада, Аргентина и др.)¹. За последние 7 лет на территории России

было верифицировано 23 таких случая, связанных с поездками в Доминиканскую Республику, Мексику, Индию, Таиланд, Колумбию и Китай².

Как и при других альфа- и флавивирусных инфекциях, при лихорадке Зика иногда наблюдается сопутствующая симптоматика, включая синдром Гийена–Барре (острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия) [8–10] и микроцефалию у младенцев, родившихся у инфицированных матерей [11–14].

Для изучения вопросов патогенеза, патофизиологии, а также для рассмотрения фенотипических и пролиферативных свойств возбудителя вирусной инфекции Зика в последние годы стали широко использовать модели *in vitro* с применением клеточных систем.

Нашей целью было систематизировать и обобщить данные литературы последних лет по вопросам изучения вируса Зика на модели *in vitro*.

Основная часть

К. Himmelsbach с соавт. [15] изучили способность вируса Зика репродуцироваться в культуре клеток различного происхождения. Все клеточные линии (A549 — клетки эпителия легкого человека, CHO — клетки яичника китайского хомячка, COS7 — клетки почки африканской зеленой марьтышки, HepG2/C3A — клетки печени человека, Huh7.5 — клетки печени человека, HaCaT — клетки кожи человека, N29.1 — клетки гипоталамуса мыши, SH-SY5Y — клетки нейробластомы костного мозга человека, Vero — клетки почки африканской зеленой марьтышки и 293T — клетки почки человека) инфицировали полинезийским штаммом Зика азиатского генотипа. Через 48 ч в клетках определяли нагрузку специфической РНК и титры инфекционного вируса, используя ПЦР и заражение клеточной культуры.

Авторы установили, что наибольшая концентрация внутриклеточных инфекционных вирусных

¹ ProMEDmail. Available at: <http://promedmail.org>
WHO. Zika virus situation reports.
Available at: <https://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/en/>
Surveillance Atlas of Infectious Diseases.
Available at: <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>
Pan American Health Organization: PAHO/WHO.
Available at: <http://www.paho.org/hq/index>
Communicable disease threats report. CDTR Week 44, 27 October – 2 November 2019. Available at: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Communicable-disease-threats-report-2-nov-2019_0.pdf
Chikungunya, dengue et zika - Données de la surveillance renforcée en France. Available at: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/chikungunya/articles/donnees-en-france-metropolitaine/chikungunya-dengue-et-zika-donnees-de-la-surveillance-renforcee-en-france-metropolitaine-en-2019>
CDC Centres for Disease Control and Prevention. Zika Virus. 2018 Case Counts in the US. Available at: <https://www.cdc.gov/zika/reporting/2018-case-counts.html>
Canada.ca. Zika virus: For health professionals.
Available at: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/zika-virus/surveillance-zika-virus.html>
ZIKA — Información Relevante — Secretaría de Salud Gobierno de Mexico. Available at: <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/zika-informacion-relevante>
Vigilancia en Salud Pública — virus del Zika — Portales del Portal. Available at: <http://temas.sld.cu/vigilanciaensalud/tag/virus-del-zika>
Sitio Web del Ministerio de Salud de Costa Rica. Bienvenido. Available at: <https://www.ministeriodesalud.go.cr>
Ministerio de Salud de Argentina.
Available at: <https://www.argentina.gob.ar/salud>
Ministério da Saúde. Portal do Governo Brasileiro.
Available at: <http://portalm.s.saude.gov.br>
Ministerio de Salud Estado Plurinacional de Bolivia.
Available at: <https://snis.minsalud.gob.bo>

Sitio Oficial del Ministerio de Salud de El Salvador.
Available at: <http://www.salud.gob.sv>
Ministerio de Salud de la República de Panamá.
Available at: <http://www.minsa.gob.pa>
Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Available at: <http://www.dge.gob.pe/portal>
Dirección General de Vigilancia de la Salud (D.G.V.S.).
Available at: <http://vigisalud.gov.py/paginas/pag/Actualizaciones-Epidemiologicas>
National Environment Agency. Zika Cases and Clusters.
Available at: <https://www.nea.gov.sg/dengue-zika/zika/zika-cases-and-clusters>

² Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. РИА Новости: Интервью руководителя Роспотребнадзора Анны Поповой на ВЭФ-2019. Режим допуска: https://www.rospotrebnadzor.ru/press_service/publications/?ELEMENT_ID=12605&sphrase_id=1908651 (дата обращения: 04.09.2019)

частиц была в культуре клеток Vero; достаточно высокая — в Huh7.5, COS7, 293T и A549; значительно меньшая — в N29.1 и SH-SY5Y; самая низкая — в HeLa. В клетках CHO вирусные частицы не были обнаружены. Выраженный цитопатогенный эффект (ЦПЭ) наблюдался в культурах клеток A549 и Vero.

Концентрация фрагментов генома вируса Зика, выявляемых внутри клеток и в супернатанте при инфицировании этих же видов клеточных культур, оказалась приблизительно одинаковой [15].

J.F. Chan с соавт. [16] использовали 33 вида перевиваемых культур клеток органов и тканей различных млекопитающих и птиц: JEG-3, HEK, HeLa, HOSE6-3, LNCaP, 833KE, SF268, RD, ARPE19, Hep-2, Calu-3, HFL, Caco-2, Huh7, THP-1, U937, Raji, H9, Vero, LLC-MK2, PK-15, MDCK, CRFK, TP2, L929, BV2, 3T3, R28, RK3E, RK-13, BHK21, C6/36. Для изучения чувствительности клеточных линий к вирусу Зика были использованы изоляты двух генотипов:

- выделенный от больного в Пуэрто-Рико (штамм PRVABC59) в Южной Америке — представитель азиатского генотипа;
- изолированный из крови обезьяны макака резус в Уганде в 1947 г. (штамм MR766) — представитель восточно-африканского генотипа.

Анализ результатов тестирования 18 клеточных линий человеческого происхождения показал, что штаммы вируса Зика, выделенные в Южной Америке и в Уганде, в течение всего срока эксперимента (5 сут) вызывали ЦПЭ в 14 видах клеточных культур: клетки трофобластов линии JEG-3, клетки органов мочеполовой системы HEK, HeLa, HOSE6-3, LNCaP и 833KE, клетки нейромышечной системы SF268 и RD, клетки эпителия сетчатки глаза взрослого человека ARPE19, клетки органов дыхания Hep2, Calu-3 и HFL, клетки аденокарциномы ободочной кишки Caco-2 и линия клеток гепатокарциномы человека Huh7.

ЦПЭ на 3-й день эксперимента наблюдали в 8 из 14 клеточных культур: JEG-3, SF268, RD, ARPE19, Hep-2, HFL, Caco-2 и Huh7. Это коррелирует с динамикой экспрессии в клетках неструктурного вирусного белка NS1.

Наиболее выраженный ЦПЭ наблюдался в культурах клеток JEG-3, SF268, RD, Caco-2 и Huh7 (>50% пораженных клеток в монослое).

В течение всего срока эксперимента дегенеративные изменения регистрировали в 8 из 15 клеточных культур нечеловеческого происхождения: Vero, LLC-MK2, PK-15, CRFK, RK-13, BHK21, DF-1 и C6/36. Репродукцию вирусных частиц не генерировали клетки, полученные от мышей, крыс и летучих мышей [16].

S. Ramos da Silva и соавт. [17] инфицировали клеточные линии двумя африканскими (IbH30656 и MR766) и двумя азиатскими (PRVABC59 и H/

FP/2013) штаммами вируса Зика. Чувствительность клеток-мишеней к вирусу Зика определяли по нарастанию титров вируса в культуре клеток, синтезу специфических белков в культуре, а также по репликации вирусного генома. В работе были использованы 14 клеточных линий различного происхождения, но только в клетках Vero авторы регистрировали значительное нарастание титра вируса. Все линии культур клеток человеческого происхождения, использованные в работе, были восприимчивы к штаммам вируса Зика, однако клетки 293T и HeLa показали избирательную восприимчивость только к африканским штаммам. Клетки 293T на высоком уровне экспрессировали неструктурный белок NS1 африканского штамма, но не белок NS1 азиатского штамма. Очевидных различий в репликации вирусного генома этих штаммов не обнаружено [17].

K.L. Barr и соавт. [18] исследовали супернатанты, собранные через 72 ч после инфицирования клеток вирусом Зика. Результаты показали, что культуры клеток WNC-17 и TB 1 Lu не восприимчивы к вирусу Зика, что было подтверждено с помощью ПЦР. Выраженную репликацию вируса Зика наблюдали в культуре клеток OK в отличие от клеток E.Derm, PK, FoLu, CRFK и LLC-MK2.

I. Vicenti с соавт. [19] изучили репликацию вируса в культуре клеток комаров *Ae. albopictus* (C6/36). В работе использовали два азиатских штамма вируса: первый (штамм SPH) был изолирован от больного человека, второй (штамм Mex 1-44) — из комаров рода *Ae. aegypti*, а также два штамма африканского происхождения (MR766 и IbH). Установлено, что африканские изоляты вируса быстрее реплицируются в клетках C6/36, чем в комарах рода *Ae. aegypti*. По данным K.A. Willard и соавт. [20], эти штаммы оказывали более выраженный ЦПЭ в клетках Vero.

I. Vicenti с соавт. [19] изучили также бляшкообразование в клеточных линиях человека (U87, A549, Huh7), комаров (C6/36) и обезьяны (Vero E6). В культуре клеток Huh7 наблюдали формирование бляшек на 3-й день после инфицирования, а также максимальную продукцию вируса Зика. В культуре клеток C6/36 бляшки формировались медленнее и в меньшем количестве по сравнению с другими клеточными линиями.

Известно, что вирус Зика может передаваться половым путем, но в настоящее время мало данных о типах клеток, поддерживающих репликацию вируса и его персистенцию в репродуктивной системе человека. A. Kumar с соавт. [21] в этих целях использовали два основных типа клеток (Сертоли и Лейдига), поддерживающих сперматогенез [22]. До начала экспериментов штаммы восточно-африканского и азиатского генотипов пассировали в клетках C6/36 и титровали с использованием клеток Vero. Эксперименты с клетками Лейдига проводили по-

сле одного пассажа в культуре, тогда как клетки Сертоли были взяты в эксперимент между 3–5-м пассажами. Эти клеточные линии были инфицированы африканским (MR766) и американским (PRVABC59) штаммами вируса Зика. На основании полученных данных авторы сделали выводы, что клетки Сертоли более чувствительны к вирусу, т.к. на их поверхности находятся рецепторы семейства TAM Ax1, которые опосредованно усиливают репликацию вируса Зика и поддерживают его персистенцию в организме.

I. Vicenti и соавт. [19] установлено, что в первичной клеточной линии Сертоли вирус активно реплицируется в течение 6 нед, что представляет интерес для понимания персистенции вируса в мужской репродуктивной системе. Эти результаты были подтверждены ранее проведенными исследованиями на лабораторных животных (мышях) [23–25] и *in vitro* на клетках человека [26].

На основе полученных данных были сделаны выводы о том, что высокая восприимчивость клеток Сертоли к вирусу Зика может способствовать проникновению вируса в просвет семенных канальцев, длительно поддерживать репликацию вируса и обеспечивать возможность передачи вирусной инфекции половым путем. В первичных клеточных линиях Лейдига скорость репликации вируса Зика была значительно ниже, несмотря на то что в экспериментах на лабораторных мышях установлен факт размножения вируса в клетках мочеполовой системы животных [26, 27].

В одном из исследований [28] авторы изучали репликацию вируса Зика в клетках предстательной железы человека. Одна линия — 19I (стромальные клетки простаты) — получена из предстательной железы здорового донора, представляет собой не-трансформированные стволовые клетки, поддерживающие фенотип при пассировании в культуре в течение нескольких месяцев [29]. Вторая линия — это эпителиальные клетки аденокарциномы простаты LNCaP и органеллы простаты 19I, выделенные по методу [29].

В этих экспериментах были использованы три изолята вируса Зика:

- FLR, выделенный в культуре C6/36 из сыворотки крови человека в Колумбии в 2015 г. [30];
- FLA, полученный из первичных дендритных клеток крови больного во Флориде, который также был инфицирован в Колумбии в 2015 г.;
- HN16, выделенный от больного в Хьюстоне, штат Техас, и культивированный в клетках Vero [31].

Полученные данные свидетельствовали о том, что клетки предстательной железы и эпителиальные клетки человека репродуцируют вирус с различной активностью репродукции у разных штам-

мов. Установлено, что стромальная среда является оптимальной для репликации вируса, что вносит значительный вклад в понимание патогенеза передачи вируса половым путем [32–34].

Вирус Зика из-за способности заражать стволовые клетки нейронов-предшественников является причиной появления патологических процессов в головном мозге на ранних сроках развития эмбриона. С. Kaid с соавт. [35] изучили влияние вируса на стволовые клетки различного происхождения:

- 1) клеточные линии из эмбриональных опухолевых клеток центральной нервной системы (ЦНС):
 - DAOY — медуллобластома;
 - USP13-MED — медуллобластома;
 - USP7-ATRT — внутренняя атипичная тератоидная/рабдоидная опухоль;
- 2) клетки опухоли, не связанные с ЦНС:
 - MCF-7 — рак молочной железы;
 - HCT-8 — колоректальный рак;
 - DU-145 — рак предстательной железы, клетки получены из метастаза в головном мозге.

Для контроля были взяты плюрипотентные стволовые клетки и нейроны, полученные от человека.

Результаты исследования показали, что вирус Зика вызывает значительное снижение роста и гибель клеток культур DAOY, USP13-MED, выращенный ЦПЭ наблюдали в USP7-ATRT. В инфицированных культурах USP7-ATRT и USP13-MED авторы регистрировали дегенерацию более чем 50% клеток монослоя, а в культуре DAOY — только 40%. Репродукция вируса в клетках MCF-7 и HCT-8 отсутствовала.

На основе полученных данных авторы сделали вывод, что вирус Зика, нарушая плазматическую мембрану эмбриональных опухолевых клеток ЦНС, индуцирует гибель клеток. Все эмбриональные опухолевые клетки, выделенные из ЦНС, генерировали репродукцию вирусных частиц в высоких титрах начиная с 24 ч после заражения. Было отмечено, что через 72 ч эти клетки продуцировали уже неполноценные вирионы [35].

Заключение

Вирус Зика может инфицировать стволовые клетки, что приводит к аномальной дифференцировке и порокам развития головного мозга на ранних сроках эмбриогенеза [36].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fagbami A.H. Zika virus infections in Nigeria: virological and seroepidemiological investigations in Oyo State. *J. Hyg. (Lond)*. 1979; 83(2): 213-9.
DOI: <http://doi.org/10.1017/s0022172400025997>
2. Filipe A.R., Martins C.M.V., Rocha H. Laboratory infection with Zika virus after vaccination against yellow fever. *Arch. Gesamte Virusforsch.* 1973; 43(4): 315-9.
DOI: <http://doi.org/10.1007/bf01556147>

3. Moore D.L., Causey O.R., Carey D.E., Reddy S., Cooke A.R., Akinkugbe F.M., et al. Arthropod-borne viral infections of man in Nigeria, 1964–1970. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 1975; 69(1): 49-64.
DOI: <http://doi.org/10.1080/00034983.1975.11686983>
4. Olson J.G., Ksiazek T.G., Suhandiman, Triwibowo. Zika virus, a cause of fever in central Java, Indonesia. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1981; 75(3): 389-93.
DOI: [http://doi.org/10.1016/0035-9203\(81\)90100-0](http://doi.org/10.1016/0035-9203(81)90100-0)
5. Simpson D.I. Zika virus infection in man. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1964; 58: 335-8.
6. Duffy M.R., Chen T.H., Hancock W.T., Powers A.M., Kool J.L., Lanciotti R.S., et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360(24): 2536-43.
DOI: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa0805715>
7. Faye O., Freire C.C., Iamarino A., Faye O., de Oliveira J.V., Diallo M., et al. Molecular evolution of Zika virus during its emergence in the 20th century. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2014; 8(1): e2636.
DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002636>
8. Carreaux G., Maquart M., Bedet A., Contou D., Brugières P., Fourati S., et al. Zika virus associated with meningoencephalitis. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374(16): 1595-6.
DOI: <http://doi.org/10.1056/NEJMc1602964>
9. Craig A.T., Butler M.T., Pastore R., Paterson B.J., Durrheim D.N. Acute flaccid paralysis incidence and Zika virus surveillance, Pacific Islands. *Bull. World Health Organ.* 2017; 95(1): 69-75.
DOI: <http://doi.org/10.2471/BLT.16.171892>
10. Parra B., Lizarazo J., Jiménez-Arango J.A., Zea-Vera A.F., González-Manrique G., Vargas J., et al. Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus infection in Colombia. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375(16): 1513-23.
DOI: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1605564>
11. Chibueze E.C., Tirado V., Lopes K.D., Balogun O.O., Takemoto Y., Swa T., et al. Zika virus infection in pregnancy: a systematic review of disease course and complications. *Reprod. Health.* 2017; 14(1): 28.
DOI: <http://doi.org/10.1186/s12978-017-0285-6>
12. Mlakar J., Korva M., Tul N., Popović M., Poljšak-Prijatelj M., Mraz J., et al. Zika virus associated with microcephaly. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374(10): 951-8.
DOI: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1600651>
13. Rasmussen S.A., Jamieson D.J., Honein M.A., Petersen L.R. Zika virus and birth defects — reviewing the evidence for causality. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374(20): 1981-7.
DOI: <http://doi.org/10.1056/NEJMs1604338>
14. Brasil P., Pereira J.P., Moreira M.E., Ribeiro Nogueira R.M., Damasceno L., Wakimoto M., et al. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375(24): 2321-34.
DOI: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1602412>
15. Himmelsbach K., Hildt E. Identification of various cell culture models for the study of Zika virus. *World J. Virol.* 2018; 7(1): 10-20.
DOI: <http://doi.org/10.5501/wjv.v7.i1.10>
16. Chan J.F., Yip C.C., Tsang J.O., Tee K.M., Cai J.P., Chik K.K., et al. Differential cell line susceptibility to the emerging Zika virus: implications for disease pathogenesis, non-vector-borne human transmission and animal reservoirs. *Emerg. Microbes Infect.* 2016; 5: e93.
DOI: <http://doi.org/10.1038/emi.2016.99>
17. Ramos da Silva S., Cheng F., Huang I.C., Jung J.U., Gao S.J. Efficiencies and kinetics of infection in different cell types/lines by African and Asian strains of Zika virus. *J. Med. Virol.* 2019; 91(2): 179-89.
DOI: <http://doi.org/10.1002/jmv.25306>
18. Barr K.L., Anderson B.D., Prakoso D., Long M.T. Working with Zika and Usutu viruses *in vitro*. *PLoS neglected tropical diseases.* *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2016; 10(8): e0004931.
DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004931>
19. Vicenti I., Boccutto A., Giannini A., Dragoni F., Saladini F., Zazzi M. Comparative analysis of different cell systems for Zika virus (ZIKV) propagation and evaluation of anti-ZIKV compounds *in vitro*. *Virus Res.* 2018; 244: 64-70.
DOI: <http://doi.org/10.1016/j.virusres.2017.11.003>
20. Willard K.A., Demakovskiy L., Tesla B., Goodfellow F.T., Stice S.L., Murdock C.C., et al. Zika virus exhibits lineage-specific phenotypes in cell culture, in aedes aegypti mosquitoes, and in an embryo model. *Viruses.* 2017; 9(12): 383.
DOI: <http://doi.org/10.3390/v9120383>
21. Kumar A., Jovel J., Lopez-Orozco J., Limonta D., Airo A.M., Hou S., et al. Human Sertoli cells support high levels of Zika virus replication and persistence. *Sci. Rep.* 2018; 8(1): 5477.
DOI: <http://doi.org/10.1038/s41598-018-23899-x>
22. Kumar A., Hou S., Airo A.M., Limonta D., Mancinelli V., Branton W., et al. Zika virus inhibits type-I interferon production and downstream signaling. *EMBO Rep.* 2016; 17(12): 1766-75.
DOI: <http://doi.org/10.15252/embr.201642627>
23. Ma W., Li S., Ma S., Jia L., Zhang F., Zhang Y., et al. Zika virus causes testis damage and leads to male infertility in mice. *Cell.* 2017; 168(3): 542.
DOI: <http://doi.org/10.1016/j.cell.2017.01.009>
24. Duggal N.K., Ritter J.M., Pestorius S.E., Zaki S.R., Davis B.S., Chang G.J., et al. Frequent Zika virus sexual transmission and prolonged viral RNA shedding in an immunodeficient mouse model. *Cell Rep.* 2017; 18(7): 1751-60.
DOI: <http://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.01.056>
25. Hirsch A.J., Smith J.L., Haese N.N., Broeckel R.M., Parkins C.J., Kreklywich C., et al. Zika Virus infection of rhesus macaques leads to viral persistence in multiple tissues. *PLoS Pathog.* 2017; 13(4): e1006317.
DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006317>
26. Siemann D.N., Strange D.P., Maharaj P.N., Shi P.Y., Verma S. Zika virus infects human Sertoli cells and modulates the integrity of the *in vitro* blood-testis barrier model. *J. Virol.* 2017; 91(22): pii: e00623-17.
DOI: <http://doi.org/10.1128/JVI.00623-17>
27. Uraki R., Hwang J., Jurado K.A., Householder S., Yockey L.J., Hastings A.K., et al. Zika virus causes testicular atrophy. *Sci. Adv.* 2017; 3(2): e1602899.
DOI: <http://doi.org/10.1126/sciadv.1602899>
28. Spencer J.L., Lahon A., Tran L.L., Arya R.P., Kneubehl A.R., Vogt M.B., et al. Replication of Zika virus in human prostate cells: a potential source of sexually transmitted virus. *J. Infect. Dis.* 2018; 217(4): 538-47.
DOI: <http://doi.org/10.1093/infdis/jix436>
29. Kim W., Barron D.A., San Martin R., Chan K.S., Tran L.L., Yang F., et al. RUNX1 is essential for mesenchymal stem cell proliferation and myofibroblast differentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2014; 111(46): 16389-94.
DOI: <http://doi.org/10.1073/pnas.1407097111>
30. Lahon A., Arya R.P., Kneubehl A.R., Vogt M.B., Dailey Garnes N.J., Rico-Hesse R., et al. Characterization of a Zika virus isolate from Colombia. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2016; 10(9): e0005019.
DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005019>
31. Murray K.O., Gorchakov R., Carlson A.R., Berry R., Lai L., Natrajan M., et al. Prolonged detection of Zika virus in vaginal secretions and whole blood. *Emerg. Infect. Dis.* 2017; 23(1): 99-101.
DOI: <http://doi.org/10.3201/eid2301.161394>
32. Arsuaga M., Bujalance S.G., Díaz-Menéndez M., Vázquez A., Arribas J.R. Probable sexual transmission of Zika virus from a vasectomised man. *Lancet Infect. Dis.* 2016; 16(10): 1107.
DOI: [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30320-6](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30320-6)

33. Froeschl G., Huber K., von Sonnenburg F., Nothdurft H.D., Bretzel G., Hoelscher M., et al. Long-term kinetics of Zika virus RNA and antibodies in body fluids of a vasectomized traveller returning from Martinique: a case report. *BMC Infect Dis.* 2017; 17(1): 55.
DOI: <http://doi.org/10.1186/s12879-016-2123-9>
34. Atkinson B., Thorburn F., Petridou C., Bailey D., Hewson R., Simpson A.J., et al. Presence and persistence of Zika virus RNA in semen, United Kingdom, 2016. *Emerg. Infect. Dis.* 2017; 23(4): 611-5.
DOI: <http://doi.org/10.3201/eid2304.161692>
35. Kaid C., Goulart E., Caires-Júnior L.C., Araujo B.H.S., Soares-Schanoski A., Bueno H.M.S., et al. Zika virus selectively kills aggressive human embryonal CNS tumor cells in vitro and in vivo. *Cancer Res.* 2018; 78(12): 3363-74.
DOI: <http://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-3201>
36. El Costa H., Gouilly J., Mansuy J.M., Chen Q., Levy C., Cartron G., et al. ZIKA virus reveals broad tissue and cell tropism during the first trimester of pregnancy. *Sci. Rep.* 2016; 6: 35296.
DOI: <http://doi.org/10.1038/srep35296>

Информация об авторах:

Пименова Екатерина Владимировна[✉] — к.м.н., с.н.с. лаб. иммунодиагностики ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, 400131, Волгоград, Россия; доц. каф. молекулярной биологии и генетики ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», 400131, Волгоград, Россия.
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8632-203X>.
E-mail: ekaterina-304@mail.ru

Храпова Наталья Петровна — д.м.н., проф., г.н.с. лаб. иммунодиагностики ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, 400131, Волгоград, Россия; проф. каф. молекулярной биологии и генетики ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», 400131, Волгоград, Россия.
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9782-6866>.
E-mail: vari2@sprint-v.com.ru

Замарина Татьяна Валерьевна — к.м.н., с.н.с. лаб. иммунодиагностики ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, 400131, Волгоград, Россия; доц. каф. молекулярной биологии и генетики ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», 400131, Волгоград, Россия.
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2965-0555>.
E-mail: vari2@sprint-v.com.ru

Участие авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Information about the authors:

Ekaterina V. Pimenova[✉] — PhD (Med.), senior researcher, Laboratory of immunodiagnosics, Volgograd Research Anti-Plague Institute, 400131, Volgograd, Russia; Assoc. Prof., Department of molecular biology and genetics, Volgograd State Medical University, 400131, Volgograd, Russia.
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8632-203X>.
E-mail: ekaterina-304@mail.ru

Natalya P. Khrapova — D. Sci. (Med.), Prof., principal researcher, Laboratory of immunodiagnosics, Volgograd Research Anti-Plague Institute, 400131, Volgograd, Russia; Prof., Department of molecular biology and genetics, Volgograd State Medical University, 400131, Volgograd, Russia.
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9782-6866>.
E-mail: vari2@sprint-v.com.ru

Tatyana V. Zamarina — PhD (Med.), senior researcher, Laboratory of immunodiagnosics, Volgograd Research Anti-Plague Institute, 400131, Volgograd, Russia; Assoc. Prof., Department of molecular biology and genetics, Volgograd State Medical University, 400131, Volgograd, Russia.
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2965-0555>.
E-mail: vari2@sprint-v.com.ru

Contribution: the authors contributed equally to this article.