

П О П А С Т Ь

Журнал *Sciencenews* ежегодно публикует в декабре список из десяти научных прорывов ушедшего года. Авторитетные отечественные ученые уже традиционно комментируют на страницах нашего журнала эти достижения, одновременно знакомя читателей с работами российских исследователей в актуальных научных областях



В Д Е С Я Т К У

ВИРУС ЗИКА: на гребне чрезвычайного положения

Второе место среди научных прорывов 2016 г. эксперты *Sciencenews* отдали целому комплексу исследований, посвященных вирусу, вызывающему лихорадку Зика. Опасность этого в принципе достаточно легкого вирусного заболевания в его последствиях: более чем у трети беременных женщин, переболевших лихорадкой Зика, родились дети с аномалиями развития головного мозга. Введение ВОЗ в начале прошлого года чрезвычайного положения в связи с распространением лихорадки Зика, которую назвали глобальной угрозой для человечества, стимулировало множество эпидемиологических и генетических исследований этого прежде малоизвестного флавивируса, что дает надежду обуздать заболевание, которое может не только передаваться широко распространенными видами комаров, но и передаваться половым путем, а также через кровь и донорские биоматериалы

Семьдесят лет назад у макак-резусов, живших в экспериментальных вольерах в лесу Зика в Уганде, был обнаружен ранее неизвестный вирус, вызывающий лихорадку. Поначалу считалось, что это заболевание характерно лишь для обезьян тропических лесов Африки, но в 1954 г. вирус Зика был впервые выделен из образца, взятого у человека. Болезнь протекала в достаточно легкой форме, сопровождаясь сыпью, конъюнктивитом, головной и суставной болью, небольшим повышением температуры. И хотя в последующие годы отмечались эпизоды заражения этим вирусом людей во многих странах Африки и Азии, к ним долгое время относились как к случайным и неопасным.

Впервые о лихорадке Зика заговорили в 2007 г., когда врачи, работавшие на островах Яп в Тихом океане, сообщили о распространении среди местного населения нового для Микронезии заболевания. На этот раз лихорадкой Зика заболело не менее 5 тыс. человек (около 70% населения), но все они успешно выздоровели. В начале 2013 г. еще более масштабная эпидемия охватила Французскую Полинезию. На этот раз вирус поразил около 30 тыс. человек.

Год спустя о первых случаях неизвестной на американском континенте лихорадки, сопровождающейся появлением на теле красных пятен, сообщили медработники из штата Баия на севере Бразилии. В это же время на свет появилась пара близнецов, один из которых нес отчетливые признаки

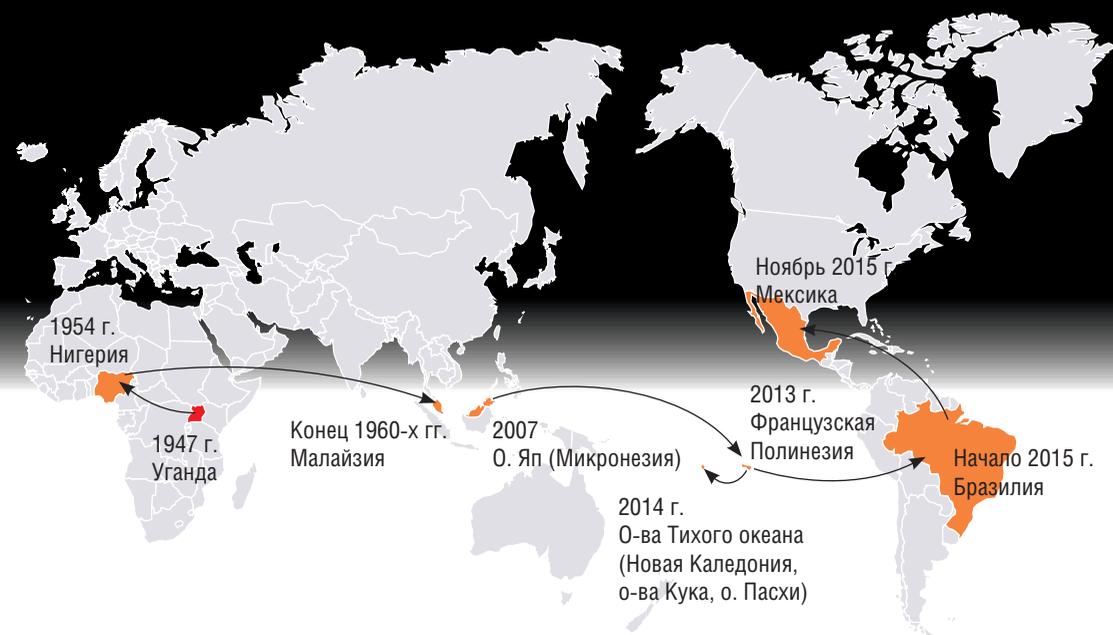
Модель вируса Зика.
Стекло. Галерея Люка Джеррама



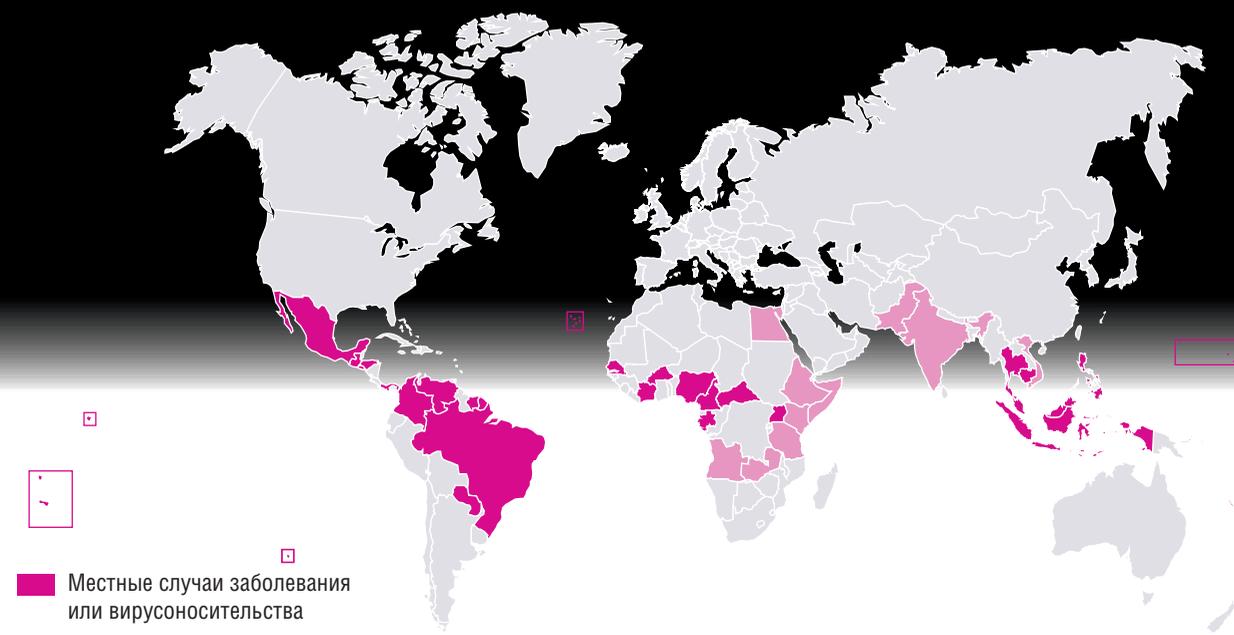
ЛОКТЕВ Валерий Борисович – доктор биологических наук, профессор, заведующий отделом молекулярной вирусологии флавивирусов и вирусных гепатитов ГНЦ ВБ «Вектор» (Кольцово, Новосибирская обл.). Автор и соавтор более 500 научных работ

Ключевые слова: вирус Зика, микроцефалия, миграция вируса, *Aedes*, переносчики инфекции, внутриутробная инфекция.
Key words: Zika virus, microcephaly, virus migration, *Aedes*, vectors of infection, prenatal infection

© В. Б. Локтев, 2017



Со времени открытия вируса Зика в 1947 г. отмечались лишь эпизодические случаи заражения им людей в странах Африки и Азии, и только в 2007 г. эпидемия лихорадки Зика охватила 5 тыс. человек на островах Микронезии. По: (Musso, Gubler, 2016)



Современная карта распространения и циркуляции вируса Зика, который из местного, локального патогена превратился в глобальную угрозу. По: (Fauci & Morens, 2016)



Комары рода *Aedes* – основной переносчик вируса Зика. © Creative Commons

микроцефалии – недоразвитости головного мозга. После того как число новорожденных с микроцефалией достигло почти полутора сотен, министерство здравоохранения Бразилии объявило чрезвычайное положение в ряде регионов страны, признав вирус Зика основным виновником этой патологии мозга.

В январе 2016 г. подтвердился первый случай заболевания лихорадкой Зика в США. К этому времени стало ясно, что заболевание уже широко распространилось в Африке, Азии и Америке, и 1 февраля того же года ВОЗ объявила чрезвычайную ситуацию.

Одна из главных предпосылок возникновения эпидемии лихорадки Зика – широчайшее и все возрастающее распространение переносчиков инфекции – комаров рода *Aedes*. Их способность приспосабливаться к изменениям окружающей среды огромна: они не только научились жить в городах, но вместе с транспортными потоками активно расселяются по всей планете. Яйца этих комаров легко переносят высыхание, а личинки развиваются в любых резервуарах с пресной водой, от туалетных бачков до автомобильных покрышек. Комары вида *Aedes albopictus* обитают в том числе и в южных регионах Европы, включая юго-западные области России, что открывает возможность формирования там природных очагов, поддерживающих циркуляцию вируса Зика на европейском континенте

Бойтесь комаров и любви!

Семейство флавивирусов (*Flaviviridae*), к которому относится вирус Зика, объединяет несколько десятков видов РНК-содержащих вирусов, включая такие печально известные, как вирусы гепатита С, лихорадки Денге, Западного Нила и желтой лихорадки, клещевого и японского энцефалита, которые часто служат причиной менингитов и энцефалитов с очаговыми поражениями ЦНС.

Сейчас не вызывает сомнений, что вирус Зика действительно вызывает микроцефалию у новорожденных: в отличие от других флавивирусов, он способен преодолевать плацентарный барьер и инфицировать эмбрион человека в первом триместре беременности. У взрослого человека вирус Зика может сыграть роль «пускового механизма» развития *синдрома Гийена–Барре* – неврологического аутоиммунного заболевания, при котором нервную систему человека атакует собственная иммунная система, что ведет к нарушению работы мышц, включая дыхательную и сердечную мускулатуру, функций внутренних органов и даже смерти.

Согласно современным данным, основным переносчиком вируса Зика являются комары рода *Aedes*. Его природным резервуаром служат дикие приматы, а теперь и человек. И хотя пока нет достоверной инфор-

мации о возможности существования природных очагов этого вируса среди птиц и других млекопитающих, глобальный характер его распространения предполагает существование такой возможности. Формирование стойких природных очагов инфекции на новых территориях предопределяет дальнейшее развитие эпидемии лихорадки Зика в современном мире.

Интересно, что в большинстве случаев попадание вируса в организм человека не приводит к развитию заболевания: считается, что заболевает лишь каждый пятый из инфицированных людей. По всей вероятности, вирус способен достаточно долго *персистировать* (т. е. циркулировать без видимых проявлений болезни) в организме человека, выделяясь с мочой и спермой.

Поэтому не только сами больные, но и клинически здоровые люди могут представлять опасность для окружающих, что требует введения обязательного тестирования крови, донорских органов и спермы на наличие в них генетического материала вируса Зика. Кроме того, поскольку вирус может поражать яйцки, вирусом можно заразиться половым путем. На сегодня уже более 13 стран, расположенных на разных континентах, заявили о доказанных случаях передачи инфекции от человека к человеку.

По мнению экспертов, на территориях, эндемичных по лихорадке Зика, сегодня проживают более 2 млрд человек. В результате проникновения вируса Зика на американский континент в 2016 г. заболело не менее 4 млн человек. Всего же случаи лихорадки Зика зарегистрированы в 76 странах, и в 29 из них отмечено более 2600 случаев микроцефалии новорожденных, ассоциированных с этим вирусом. Во многих странах отмечены случаи завоза заболевания: так, в 21 стране Европы было зарегистрировано свыше 2 тыс. таких эпизодов. Не стала исключением и Россия, где описаны первые случаи завоза лихорадки Зика из курортных районов Индии и Доминиканской республики

Опознать и обезвредить

Полномасштабные научные исследования вируса Зика фактически начались с момента проникновения вируса на американский континент, когда были выдвинуты предположения о его роли в развитии микроцефалии и синдрома Гийена–Барре. Анализ более 150 полных нуклеотидных последовательностей вируса Зика позволил проследить ход накопления мутаций в его геноме, оценить время их возникновения и связать появление мутаций с географическими особенностями распространения вируса.

Было выделено несколько комплексов «критических» мутаций, которые привели к повышению уровня патогенности вируса и его устойчивости к неблагоприятным условиям. Именно эти факторы в совокупности с модификацией рецепторных районов вирусной частицы, обеспечивающих проникновение вируса в клетки инфицированного организма, обеспечили ему возможность быстрой географической экспансии и одновременно привели к появлению у него способности вызывать тяжелые неврологические осложнения и поражения эмбриона человека.

Нельзя также исключить, что свою роль в этих процессах сыграл тот факт, что иммунная система человека при определенных условиях способна усиливать развитие инфекции, а некоторые люди могут иметь повышенную чувствительность к вирусу Зика, как и к некоторым другим флавивирусным инфекциям.

Появление новых генетических вариантов вируса Зика стимулировало активную разработку средств диагностики, иммунопрофилактики и лечения болезни. Что касается диагностики, инфекция вирусом Зика у человека вызывает формирование специфических антител, которые легко регистрируются лабораторными тест-системами. Многие страны, включая Россию, заявили о наличии у них диагностических

наборов для обнаружения вируса Зика. Например, в ГНЦ ВБ «Вектор» (Кольцово, Новосибирская обл.) разработаны две экспериментальные лабораторные тест-системы на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР), которые, в отличие от тестов на специфические антитела, могут диагностировать болезнь (конкретно – наличие РНК вируса) уже на ранних стадиях заболевания. Большинство из этих тестовых систем пока имеет статус экспериментальных или находится на стадии государственной регистрации.

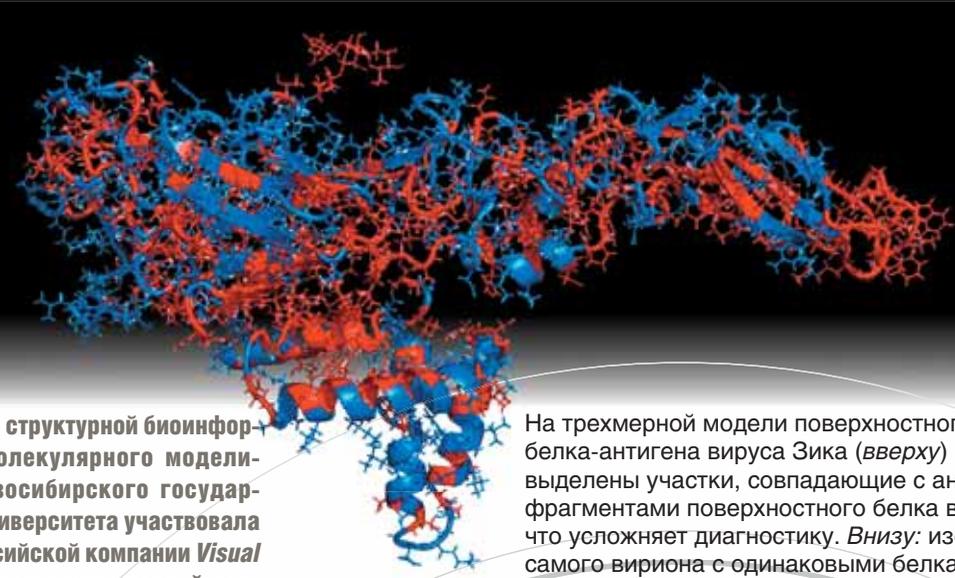
Противовирусных препаратов для специфического лечения лихорадки Зика пока нет, хотя можно использовать обычные противовирусные средства. Есть положительные результаты при применении препаратов, ингибирующих фермент РНК-полимеразу вируса гепатита С.

Все вакцины против лихорадки Зика находятся в статусе экспериментальных, но уже сейчас ясно, что инактивированная очищенная вакцина должна формировать полноценный иммунитет против всех геновариантов вируса Зика, так как его генетическая изменчивость относительно невысока. И конечно, вакцина должна быть максимально безопасна, учитывая невысокую патогенность вируса для человека.

Пока наиболее эффективным методом профилактики лихорадки Зика сегодня считается борьба с комарами – переносчиками инфекции. Однако учитывая возможность передачи лихорадки Зика от человека к человеку, в том числе и половым путем, в регионах, где отмечается много заболевших, нужно принимать комплекс специальных мер. Среди них – обязательное тестирование крови, донорских органов и спермы на наличие в них генетического материала вируса Зика, контроль за проведением медицинских манипуляций, наблюдение за беременными женщинами и т. п. Чтобы исключить возможность распространения лихорадки Зика, население должно с ответственностью подходить к вопросам планирования беременности, сексуальным контактам. Опасность представляет и инъекционное использование наркотиков.

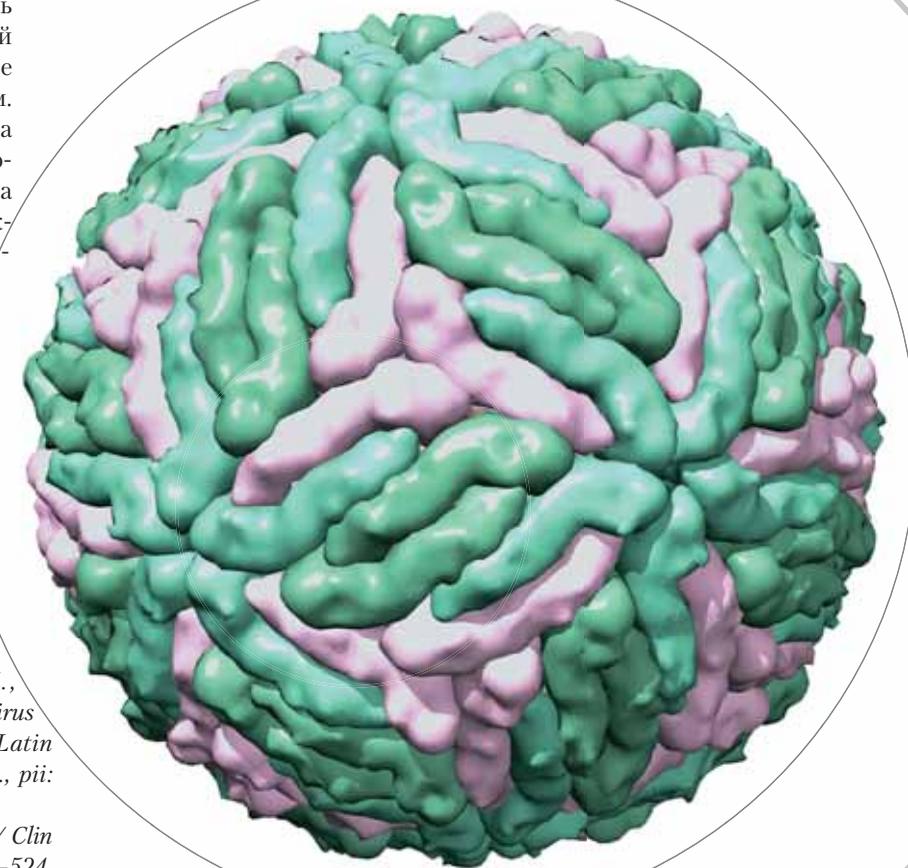
Сейчас вирус Зика широко распространился и активно циркулирует в человеческих популяциях стран Африки, Азии, Южной и Центральной Америки с теплым тропическим климатом. Но его экспансия продолжается, а способность поражать эмбрион человека и вызывать синдром Гийена–Барре делает эту инфекцию чрезвычайно опасной, а ее исследования – особо актуальными.

Учитывая, что до недавнего времени вирус практически не был изучен, за год, прошедший после введения чрезвычайной ситуации, было сделано многое. Исследование эпидемиологии лихорадки Зика позволило выявить основные предпосылки возникновения и распространения глобальной эпидемии, такие как



Лаборатория структурной биоинформатики и молекулярного моделирования Новосибирского государственного университета участвовала в работе российской компании *Visual Science* по построению первой подробной, с атомной детализацией 3D-модели вируса Зика

На трехмерной модели поверхностного белка-антигена вируса Зика (вверху) красным цветом выделены участки, совпадающие с аналогичными фрагментами поверхностного белка вируса Денге, что усложняет диагностику. Внизу: изображение самого вириона с одинаковыми белками на поверхности (выделение цветом лишь подчеркивает структуру). Предоставлены к.б.н. А.Ю. Бакулиной (НГУ, Новосибирск)



широчайшая распространенность комаров-переносчиков, высокий уровень урбанизации и наличие глобальных транспортных систем. А получение большого массива фундаментальных знаний по биологии вируса Зика и разработка средств диагностики этой инфекции позволили наладить мониторинг инфекции во многих странах мира. Остается надеяться, что благодаря усилиям ученых и медиков лихорадка Зика будет надежно взята под контроль уже в недалеком будущем.

Литература
Pettersson J. H., Eldholm V., Seligman S.J. et al. How Did Zika Virus Emerge in the Pacific Islands and Latin America? // *MBio*. 2016. V. 7. N. 5., pii: e01239-16.

Musso D., Gubler D.J. Zika Virus. // *Clin Microbiol Rev*. 2016. V. 29. N. 3. P. 487–524.

Petersen L. R., Jamieson D.J., Powers A.M. et al. Zika Virus // *N Engl J Med*. 2016. V. 374. N. 16. P. 1552–1563.