

DOI 10.31718/2077-1096.20.2.265

УДК 616.988:579

Чумак Ю.В., Лобань Г.А., Ананьєва М.М., Фаустова М.О.

ВІРУС ЗІКА ЯК ЯСКРАВИЙ ПРИКЛАД ЕМЕРДЖЕНТНИХ ІНФЕКЦІЙ

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Стрімкий розвиток сучасних лабораторних систем в галузі мікробіології, які дозволяють отримати детальне секвенування генома, відкрило можливості для виділення нових збудників і глибокого вивчення давно відомих мікроорганізмів. До того ж, розвиток науки і техніки допомагає вивчати зміни екології мікроорганізмів і епідеміологічні особливості їх поширення на планеті. У зв'язку з цим останнім часом вчені стали виявляти «нові» захворювання, які отримали назви емерджентні. Емерджентні хвороби виникли як новий різновид інтенсивно еволюціонуючих, давно відомих інфекційних захворювань. Яскравим прикладом виникнення емерджентної інфекції є вірус Зіка (ZIKV). ZIKV відноситься до сімейства *Flaviviridae* роду *Flavivirus*. Вперше він був виділений з крові макаки-резус в 1947 році в Східній Африці (Уганда), в лісі Зіка, неподалік від острова Вікторія, звідки і пішла його назва. Через рік, в цій же місцевості ZIKV був виявлений у комарів роду *Aedes africanus*. Протягом довгого часу після первинного виділення ZIKV в Азії і в Африці були зафіксовані окремі спорадичні випадки захворювання, викликані даним збудником. У 2007 р на острові Яп (Мікронезія) був зареєстрований спалах захворювання, викликаного ZIKV. Це був перший спалах захворювання за межами Азії і Африки. Основним механізмом передачі ZIKV є трансмісивний, переносники - комарі роду *Aedes*. За літературними даними, цей вірус можуть поширювати 17 видів комарів цього роду. На сьогоднішній день головну роль віддають *Ae. aegypti* і *Ae. albopictus*. З огляду на те, що ці комарі є не тільки переносниками ZIKV, а й інших представників флавівірусів, викликає занепокоєння їх широке географічне поширення. Комарі виду *Ae. aegypti* теплолюбні і живуть тільки в тропічній та субтропічній кліматичних зонах, що довгий час обмежувало поширення ZIKV. Участь комарів *Ae. albopictus* в циркуляції цього збудника обумовлює стрімке розширення ареалу розповсюдження вірусу в світі, оскільки зазначений вид широко поширений в країнах субтропічного і помірного кліматичних поясів. До сьогоднішнього дня, крім основного трансмісивного шляху передачі вірусу, є ряд відомостей трансплацентарної передачі ZIKV від інфікованої матері. Вірусна інфекція, що викликана ZIKV, під час вагітності є причиною розвитку мікроцефалії - порушення розвитку головного мозку, при якому його маса і розмір черепа менше норми. Також ця вірусна інфекція призводить до таких ускладнень, як втрата плода, мертвонародження і передчасні пологи. За даними літератури, для вчених став очевидним зв'язок ZIKV не тільки з вродженими аномаліями розвитку центральної нервової системи, а й з неврологічним синдромом - синдром Гієна - Барре (GBS). З'явилися публікації про передачу ZIKV не тільки трансмісивним або трансплацентарним шляхами, а навіть при сексуальних контактах без використання бар'єрних методів контрацепції. В еякуляті ZIKV можливо виділити протягом 14-28 днів від початку появи перших симптомів хвороби.

Ключові слова: ZIKV, емерджентність, комари роду *Aedes*, механізм передачі, пандемія.

Ця робота виконана у рамках НДР "Вивчення ролі умовно-патогенних та патогенних інфекційних агентів з різною чутливістю до антимікробних протівірусних препаратів у патології людини" (№ ІН. 0118и004456).

Стрімкий розвиток сучасних лабораторних систем у галузі мікробіології, які дозволяють отримати детальне секвенування генома, відкрило можливості для виділення нових збудників і глибокого вивчення давно відомих мікроорганізмів. До того ж, розвиток науки і техніки допомагає вивчати зміну екології мікроорганізмів і епідеміологічні особливості їх поширення на планеті. У зв'язку з цим, останнім часом вчені стали виявляти «нові» захворювання, які отримали назви емерджентні. Емерджентні хвороби виникли як новий різновид інтенсивно еволюціонуючих, давно відомих інфекційних захворювань. Емерджентність (від англ. *emergens* - надзвичайний) з точки зору інфектології - це здатність збудника під впливом екзогенних або ендогенних факторів набувати нові біологічні властивості, не характерні для інших представників, що становлять дану таксономічну групу. Такий якісний стрибок може потенціювати раптовість появи, поширення у вигляді епідемій і пандемій а також ускладнення перебігу захворювання [1, 2].

Найбільш глобальними факторами виникнен-

ня емерджентних і реемерджентних інфекцій є:

* Зміна клімату планети і, як наслідок, поширення переносників інфекційних захворювань, нетипових для них ареалів проживання;

* Інтенсивна міграція населення не тільки в межах країни, а й між континентами;

* Посилення тропності інфекційних агентів, до тканин і клітин організму людини, що призводить до розширення шляхів передачі інфекції [3, 4].

Яскравим прикладом виникнення емерджентної інфекції є вірус Зіка (ZIKV). Вперше він був виділений з крові макаки-резус в 1947 році в Східній Африці (Уганда), в лісі Зіка, неподалік острова Вікторія, звідки і пішла його назва. Через рік, у цій же місцевості ZIKV був виявлений у комарів роду *Aedes africanus* [3,4].

Протягом довгого часу після первинного виділення ZIKV в Азії і в Африці були зафіксовані окремі спорадичні випадки захворювання, викликані даним збудником. У 2007 р. на острові Яп (Мікронезія) був зареєстрований спалах захворювання, викликаного ZIKV [5]. Це був перший спалах захворювання за межами Азії та

Африки. Підтверджено 49 випадків захворювання на цій території. [6]. У 2013-2014 рр. ще більш масштабний спалах лихоманки, що викликана ZIKV, охопив Французьку Полінезію, де вже до початку 2014 р. налічувалося 28 тисяч хворих людей, що становило 11% населення території [7]. Після цих епідемічних спалахів по всьому світу почали реєструватися випадки захворювання ZIKV. У листопаді 2013 р. був зареєстрований перший, лабораторно підтверджений випадок захворювання, викликаного ZIKV в Європі. Захворів німецький турист, який повернувся з 3-тижневої відпустки, проведеної в Таїланді. Захворювання почалося 12 днів по тому після повернення до Німеччини. Ймовірний механізм зараження був трансмісивний, так як на тілі чоловіка було зафіксовано кілька укусів комарів. У хворого був відзначений макуло-папульозний висип на грудях і спині, яка потім поширилася на кінцівки обличчя, спостерігалися головні болі, лихоманка і озноб [8]. У цьому ж році описаний випадок захворювання, викликаного ZIKV, у 52-річної мешканки Австралії, яка повернулася з Індонезії [9]. А також випадки захворювання, викликаного ZIKV, вперше виявлені у Канаді та США [10, 11]. В якості причини спалаху гарячкового захворювання, ZIKV вперше був підтверджений у травні 2015р. на півночі і сході Бразилії. До кінця 2015 р. вірус був ідентифікований у хворих в Колумбії та інших країнах Латинської Америки, включаючи острови Карибського басейну [12]. Найбільш напружена епідемічна ситуація пов'язана з лихоманкою, що викликана ZIKV, складалася в Бразилії, де за оцінкою національних органів охорони здоров'я, до початку 2016 р. виявлено від 497593 до 1482701 випадків зараження ZIKV з початку спалаху 2015 р. [13]. У лютому 2016 р перший випадок лихоманки ZIKV був зареєстрований в Російській Федерації. Як і інші хворі в країнах Європи, хвора жінка заразилася вірусом, перебуваючи на відпочинку в ендемічному для збудника регіоні Домініканській Республіці. Захворювання перебігало у легкій формі, клінічні симптоми реєстрували всього кілька днів [14, 15].

ZIKV відноситься до родини Flaviviridae роду Flavivirus. Таксономічно і генетично до цього вірусу близькі віруси жовтої лихоманки, лихоманки Денге, лихоманки Західного Нілу, японського енцефаліту, які так само переносяться комарами роду *Aedes* [16, 17, 18]. Геном ZIKV представлений одноланцюговою позитивною РНК. Геномна РНК служить в якості інформаційної РНК для внутрішньоклітинного синтезу вірусних білків. Є 3 вірусних структурних білка, поверхневий білок Е, капсидний білок С і мембранний білок М. Також містяться гени неструктурних білків NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5 і вірусної РНК-полімерази, які знаходяться в інфікованій клітині і беруть участь в реплікації вірусу. Усі білки в геномі закодовані у вигляді однієї відкритої рамки читування послідовно [19, 20, 21, 22].

Згідно з літературними даними, неможливо виділити чітку клінічну картину, яка характеризує всі клінічні випадки в єдине ціле. В оглядах літератури розглядають кожну клінічну ситуацію окремо. Тим самим, на підставі цього літературного огляду, можна ще раз підтвердити емерджентність даного вірусу.

Основний механізм передачі ZIKV є трансмісивний, переносники-комари роду *Aedes*. За літературними даними, цей вірус можуть поширювати 17 видів комарів цього роду. На сьогоднішній день головну роль віддають *Ae. aegypti* і *Ae. Albopictus*. Враховуючи, що ці комари є не тільки переносниками ZIKV, а й інших представників флавівірусів. Викликає занепокоєння їх широке географічне поширення. Комари виду *Ae. aegypti* теплолюбиві і мешкають тільки в тропічній і субтропічній кліматичних зонах, що довгий час обмежувало поширення ZIKV. Участь комарів *Ae. albopictus* у циркуляції цього збудника обумовлює стрімке розширення ареалу поширення вірусу в світі, оскільки зазначений вид широко розповсюджений в країнах субтропічного і помірного кліматичних поясів [17]. Комари роду *Ae. Albopictus* більш стійкі до низьких температур і адаптація до несприятливих умов вище, тому географічне поширення його більш північне, ніж у комарів *Ae. aegypti*. Кліматичні зміни по всій земній кулі, пов'язані з потеплінням, створили сприятливі умови для розширення ареалу переносників вірусів на більш північні широти та інші території раніше не заселені цими комахами. Тим самим, що спричинило за собою поширення лихоманок викликаються ZIKV та іншими флавівірусами, не ендемічних для даних представників територіях [23]. Комари цього виду поширилися на всі континенти, включаючи Північну Америку, і такі, наприклад, країни Європи як Нідерланди. Разом з тим, певна роль у поширенні комарів належала транспортним сполученням, як наземним, так і водним [24]. Ще однією можливою причиною поширення вірусу на неендемічних територіях, за даними літератури могли бути літні Олімпійські ігри 2016 р., які проходили у Бразилії. Такі заходи, зазвичай, характеризуються скупченням великої кількості туристів. [25]. Як вже відомо, з цього огляду літератури, до початку 2016р., в Бразилії, складалася напружена епідемічна ситуація пов'язана з ZIKV. [13].

До сьогоднішнього дня, крім основного трансмісивного шляху передачі вірусу, є ряд відомостей трансплацентарної передачі ZIKV від інфікованої матері [26]. Вірусна інфекція, що викликана ZIKV, під час вагітності є причиною розвитку мікроцефалії - порушення розвитку головного мозку, при якому його маса і розмір черепа менші за норму. Мікроцефалія є причиною розумової відсталості, що впливає на тривалість і якість життя хворого. Попередити розвиток цього порушення і інших вроджених патологій у плода і новонародженої дитини неможливо, як і не існує лікування.

Також ця вірусна інфекція призводить до таких ускладнень, як втрата плоду, мертвонародження і передчасні пологи. [27,28]. У Французькій Полінезії після епідемії лихоманки, викликаної ZIKV, до кінця 2014 р зросли випадки діагностування вроджених церебральних аномалій плоду. Були виявлені аномалії структур мозку і мікроцефалії [29, 30]. При інфікуванні ZIKV на ранніх строках вагітності, його вплив на плід є ще більш серйозним, що підтверджується наступним клінічним випадком. При плановому проведеному УЗД жінки з Європи, яка працювала в північно-східній частині Бразилії на 13-му тижні вагітності була встановлена мікроцефалія плоду, в зв'язку з чим за медичними показаннями вагітність була перервана. Патологоанатомічне дослідження показало відсутність звивин головного мозку, маса його становила 84 г, була виявлена виражена дилатація обох церебральних бічних шлуночків, дистрофічні кальцифікати по всій корі головного мозку, а також недорозвитання стовбура мозку і спинного мозку. Результати електронної мікроскопії свідчили про персистенцію ZIKV у мозку плода [27, 31].

З'явилися публікації про передачу ZIKV не тільки трансмісивним або трансплацентарним шляхами, а навіть при сексуальних контактах, без використання бар'єрних методів контрацепції. Перший випадок можливої передачі вірусу статевим шляхом приписують двом американським вченим, які працювали в Сенегалі у 2008 р. і збирали колекцію москітів. Після повернення в США, через місяць у них була діагностована лихоманка, викликана ZIKV, з такими клінічними проявами як нездужання, головний біль, плямисто-папульозний висип на тулубі. У одного з хворих з перших днів захворювання з'явилися симптоми простатиту: біль в промежині, невелика дизурія. На 4-у добу з'явилася гемоспермія, яка зберігалася протягом тижня від початку захворювання. У дружини пацієнта з гемоспермією, що не виїжджала з США, через 2 - 3 дні від початку захворювання чоловіка також з'явилися такі симптоми: загальне нездужання, озноб, головний біль, світлобоязнь, м'язові болі, плямисто-папульозний висип на тулуб. У цих трьох пацієнтів в крові були виявлені антитіла до ZIKV. Описана клінічна ситуація свідчить про те, що передача ZIKV відбулася, швидше за все, статевим шляхом [11].

У Великобританії в 2014 р. було повідомлення про перший випадок лихоманки викликаної ZIKV з нетрансмісивним шляхом передачі збудника у сімейної пари, яка подорожувала на островах Кука. Через дві доби, у подружжя з'явилися такі симптоми як головний біль, лихоманка, біль в суглобах і плямисто-папульозний висип. Сперма чоловіка була єдина біологічна рідина, в якій виявили РНК ZIKV. Ні в крові, ні в сечі обох з подружжя вірус був не виявлений [32].

Підтверджені випадки, що ZIKV проникає і зберігається в центральній нервовій системі, не

викликаючи важкі неврологічні захворювання [33, 34]. За даними літератури, для вчених став очевидним зв'язок ZIKV не тільки з вродженими аномаліями розвитку ЦНС, але і з неврологічним синдромом - синдром Гійєна - Барре (GBS). Про це свідчать понад 40 зареєстрованих випадків неврологічних розладів, з них більш ніж у 30 був виявлений ZIKV. І це тільки у Французькій Полінезії [35, 36]. У Бразилії, Колумбії, Сальвадорі та Венесуелі у пацієнтів так само виявляли синдром Гійєна - Барре (GBS) при ідентифікації РНК ZIKV [37]. Синдром Гійєна - Барре це гостра запальна демієлінізуюча полінейропатія, що характеризується поєднанням паралічу з випадінням глибоких рефлексів на тлі легкого порушення поверхневої і глибокої чутливості. Смерть при цьому синдромі настає від дихальної недостатності на фоні бульбарних порушень, паралічу дихальних м'язів, пневмонії, тромбоемболії легеневої артерії, зупинки серця [38].

Діагностика ZIKV заснована на епідеміологічному анамнезі, клінічній симптоматиці та даних лабораторного обстеження: виявлення РНК ZIKV за допомогою полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією (ОТ-ПЛР) [39]. За допомогою імуноферментного аналізу (ІФА, ELISA) здійснюється виявлення ІgM до ZIKV у сироватці крові не раніше 5-6-го дня від початку захворювання [40, 41]. Максимальне вірусне навантаження припадає на 3-5 день перших клінічних проявів, а потім відзначається їх зниження. [42, 43, 44]. Виявити ZIKV в гострий період можна у сніні [21, 43]. Відомо, що РНК ZIKV може виявлятися у сечі [45] і спермі [45], в той час як у сироватці крові вона може бути відсутня. Вірусне навантаження ZIKV в сечі може бути вище, ніж у крові, з піком на 5-7-й день хвороби. У російської туристки, яка повернулася з Домініканської Республіки, РНК ZIKV виявлена методом ПЛР у плазмі крові, сечі і сніні на 8-й день захворювання, в наступні 5 днів – тільки в сечі [46]. Є дані про те, що вірус у сечі може виявлятися більше 20 днів від початку клінічних проявів [10, 47, 48]. У еякуляті ZIKV можливо виділити протягом 14-28 днів від початку появи перших симптомів хвороби [45, 49]. Необхідно підкреслити, що у період реконвалесценції РНК ZIKV у таких біологічних рідинах як кров і сеча може бути відсутні, але виявляться у зразках сперми, які були зібрані на 27-ий і 62-ий дні захворювання. Збільшує ймовірність виявлення даного збудника при дослідженні відразу декількох біологічних рідин, таких як сироватка крові, кров, сеча, слина і сперма [50]. Диференціальну діагностику ZIKV необхідно проводити з вірусом жовтої лихоманки, лихоманки Денге, лихоманки Західного Нілу, японського енцефаліту, оскільки спостерігається перехресні реакції з таксономічними групами флавівірусів.

Специфічної профілактики захворювання, що викликане ZIKV не розроблено, вакцини не існують. За даними Всесвітньої організації охорони

Здоров'я ZIKV розглядають, як патоген з II і III рівнем біобезпеки [50]. Уряд США з метою боротьби з поширенням ZIKV у Північній і Південній Америці виділяв грошові кошти, понад 1,5 млрд доларів на розробку вакцин і реалізацію заходів до боротьби з переносниками даного захворювання. Публікація вчених з Медичної школи Вашингтонського університету (Washington University School of Medicine) дає можливість припустити, що знайдений потенційний спосіб запобігання поширенню флавівірусів, зокрема і ZIKV. З цією метою досліджується технологія генного редагування CRISPR, за допомогою якої можливе так зване вибіркоче відключення окремих генів цього вірусу. [51]. До неспецифічної профілактики відноситься боротьба, що спрямована на зменшення популяцій основних переносників ZIKV та інших флавівірусів комарів роду *Aedes* по всьому світу. Експерименти на Кайманових островах з використанням генномодифікованих комах для зниження популяції переносників, призвело до різкого зменшення місцевої популяції комарів роду *Aedes* [52]. Також до неспецифічних профілактичних заходів, відносяться індивідуальний захист, який передбачає обов'язкове використання репелентів, москітних сіток на вікнах, одягу з натуральних тканин, але з довгим рукавом і без глибоких декольте, у країнах ендемічних для даного збудника. Жінкам, які планують вагітність або вагітним необхідно утримуватися від поїздок у країни з важкою епідемічною ситуацією, що пов'язана з поширенням ZIKV. Якщо не було такої можливості і все ж таки вагітна відвідала такі країни, їй необхідно пройти обстеження незалежно від наявності або відсутності симптомів пов'язаних з лихоманкою викликаню ZIKV ПЛР-діагностику, серологічні тести, ультразвукове дослідження плоду. Рекомендується використовувати бар'єрні методи контрацепції при статевих контактах з чоловіками, які проживають або виїжджали в ендемічні регіони [53-57].

Література

- Ananieva MM, Knyshev OV. Virus Ebola: patohenetychni aspekty ta pryntsyipy laboratornoi diahnostryky, napriamky imunoprofilaktyky [Ebola virus: pathogenetic aspects, principles of diagnostic laboratory, directions of immunoprophylaxis] Aktualni problem suchasnoi medytsyny: Visnyk Ukrainskoi medychnoi stomatolochichnoi akademii 2016; 16: 282-90 (Ukraine)
- Lessler J, Chaisson LH, Kucirka LM, Bi Q, Grantz K, Salje H, Carcelen AC. Assessing the global threat from Zika virus. *Science*. 2016;353(6300):aaf8160. doi: 10.1126/science.aaf8160.
- Hayes EB. Zika virus outside Africa. *Emerg. Infect. Dis.* 2009;15(9):1347-50. doi: 10.3201/eid1509.090442.
- Haddow AD, Schuh AJ, Yasuda CY, Kasper MR, Heang V, Huy R, et al. Genetic characterization of Zika virus strains: Geographic expansion of the Asian lineage. *PLoS Neglect. Trop. Dis.* 2012;6(2):e1477. doi: 10.1371/journal.pntd.0001477.
- Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, Kool JL, Lanciotti RS, Pretrick M, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med.* 2009 Jun 11;360(24):2536-43. doi: 10.1056/NEJMoa0805715.
- Nhan T-X, Musso D. Emergence of Zika virus. *Virologie (Montrouge)*. 2015 Oct 1;19(5):225-35. doi: 10.1684/vir.2015.0622.
- Besnard M, Lastere S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill.* 2014 Apr 3;19(13):20751.
- Tappe D, Rissland J, Gabriel M, Emmerich P, Gunther S, Held G, et al. First case of laboratory-confirmed Zika virus infection imported into Europe, November 2013. *Euro Surveill.* 2014 Jan 30;19(4):20685. doi: 10.2807/1560-7917.es2014.19.4.20685.
- Kwong JC, Druce JD, Leder K. Zika virus infection during brief travel to Indonesia. *Am J Trop Med Hyg.* 2013 Sep;89(3):516-7. doi: 10.4269/ajtmh.13-0029.
- Fonseca K, Meatherall B, Zarra D, Drebot M, MacDonald J, Pabbaraju K, et al. Case Report: first case of Zika virus infection in a returning Canadian Traveler. *Am J Trop Med Hyg.* 2014 Nov;91(5):1035-8. doi: 10.4269/ajtmh.14-0151.
- Foy BD, Kobylinski KC, Foy JLC, Blitvich BJ, Travassos da Rosa AT, Haddow AD, et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis.* 2011 May;17(5):880-2. doi: 10.3201/eid1705.101939.
- Zika Virus Infection: Geographic Distribution [Internet]. Pan American Health Organization. Retrieved 2016 Jan 23 [cited 2020 May 20]. Available from: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=rdm ore&cid=8096&Itemid=41484&lang=en
13. World Health Organization. Zika situation report. Neurological syndrome and congenital anomalies [Internet]. 2016 Feb 5 [cited 2020 May 20]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204348/1/zikasitrep_5Feb2016_eng.pdf?ua=1
- Caminade C, Turner J, Metelmann S, Hesson JC, Blagrove MSC, Solomon T, et al. Global risk model for vector-borne transmission of Zika virus reveals the role of El Niño 2015. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2017;114(1):119-124. doi: 10.1073/pnas.1614303114.
- Carlson CJ, Dougherty ER, Getz W. An ecological assessment of the pandemic threat of Zika virus. *PLOS Neglected Tropical Diseases.* 2016;10(8):e0004968. doi: 10.1371/journal.pntd.0004968.
- Heitmann A, Jansen S, Lühken R, Leggewie M, Badusche M, Pluskota B, et al. Experimental transmission of Zika virus by mosquitoes from central Europe. *Eurosurveillance.* 2017;22(2):30437. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.2.30437.
- Kraemer MUG, Sinka ME, Duda KA, Mylne A, Shearer FM, Brady OJ, et al. The global compendium of *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus* occurrence. *Scientific Data.* 2015;2(1):150035. doi: 10.1038/sdata.2015.35.
- Johnson EE, Escobar LE, Zambrana-Torrelío C. An ecological framework for modeling the geography of disease transmission. *Trends in Ecology & Evolution.* 2019;34(7):655-668. doi: 10.1016/j.tree.2019.03.004.
- Thomas SJ, Endy TP, Rothman AL, Barrett AD. Flaviviruses (Dengue, ..., Zika). In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases.* 8th ed. Philadelphia, P.A.: Elsevier Saunders; 2015. p. 1881-902.
- Gould EA, Solomon T. Pathogenic flaviviruses. *Lancet.* 2008 Feb 9;371(9611):500-9. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60238-X.
- Musso D, Roche C, Nhan T-X, Robin E, Teissier A, Cao-Lormeau V-M. Detection of Zika virus in saliva. *J Clin Virol.* 2015 Jul;68:53-5. doi: 10.1016/j.jcv.2015.04.021.
- Alvarez DE, Lodeiro MF, Ludueña SJ, Pietrasanta LI, Gamarnik AV. Long range RNA-RNA interaction circularize the dengue virus genome. *J Virol.* 2005 Jun;79(11):6631-43. doi: 10.1128/JVI.79.11.6631-43.2005
- Arredondo-Jiménez JI, Valdez-Delgado KM. *Aedes Aegypti* pupal/demographic surveys in Southern Mexico: consistency and practicality. *Ann Trop Med Parasitol.* 2006 Apr;100 Suppl 1:17-S32. doi: 10.1179/136485906X105480
- Almeida APG, Gonçalves YM, Novo MT, Sousa CA, Melim M, Grácio AJS. Vector monitoring of *Aedes Aegypti* in the autonomous region of Madeira, Portugal. *Euro Surveill.* 2007 Nov 15;12(11):E071115.6. doi: 10.2807/esw.12.46.03311-en.
- Sizikova TE, Lebedev VN, Syromyatnikova SI, Borisevich SV. Zabolevanie, vyzhaemoe virusom Zika [Zika virus infection]. *Infekcionnye bolezni: Novosti. Mneniya. Obuchenie.* 2016;30-4. (Russia)
- Charrel RN, Leparc-Goffart I, Pas S, de Lamballerie X, Koopmans M & Reusken C. State of knowledge on Zika virus for an adequate laboratory response [Submitted]. *Bull World Health Organ E-pub:* 10 Feb 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.16.171207>
- Malakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J, et al. Zika Virus Associated With Microcephaly. *N Engl J Med.* 2016 Mar 10;374(10):951-8. doi: 10.1056/NEJMoa1600651.
- Oliveira Melo AS, Malinger G, Ximenes R, P O Szejnfeld 4, Sampaio SA, Bispo de Filippis AM. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Jan;47(1):6-7. doi: 10.1002/uog.15831.
- Jouannic JM, Friszer S, Leparc-Goffart I, Garel C, Eyrolle-Guignot D. Zika virus infection in French Polynesia. *Lancet.* 2016 Mar 12;387(10023):1051-2. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00625-5.
- Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, Lastère S, Roche C, Vanhomwegen J, et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak

- associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet*. 2016 Apr 9;387(10027):1531-9. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00562-6.
31. Ventura CV, Maia M, Bravo-Filho V, Góis AL. Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly. *Lancet*. 2016 Jan;387(10015):228. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00006-4.
 32. Hearn P, Atkinson B, Hewson R. Identification of the first case of imported Zika Fever to the UK: A novel sample type for diagnostic purposes and support for a potential non-vectorborne route of transmission. *Am J Trop Med Hyg*. 2014 Jan;91(5):62-3.
 33. O'Connor MA, Tisoncik-Go J, Lewis TB, Miller CJ, Bratt D, Moats CR. Early cellular innate immune responses drive Zika viral persistence and tissue tropism in Pigtail Macaques. *Nat Commun*. 2018 Aug 22;9(1):3371. doi: 10.1038/s41467-018-05826-w.
 34. Ayala-Nunez NV, Follain G, Delalande F, Hirschler A, Partiot E, Hale GL. Zika virus enhances the adhesion and transmigration of monocytes, contributing to the spread of the virus in nerve cells. *Nat Commun*. 2019 Sep 27;10(1):4430. doi: 10.1038/s41467-019-12408-x.
 35. European Center for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Zika virus disease epidemic: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome (second update) [Internet]. 2016 Feb 8. [cited 2020 May 20]. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zikavirus-rapid-risk-assessment-8-february-2016.pdf>
 36. Pan American Health Organization; World Health Organization. Epidemiological Update: Neurological syndrome, congenital anomalies and Zika virus infection [Internet]. 2016 Jan 17 [cited 2020 May 20]. Available from: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2016/2016-jan-17-cha-epi-update-zika-virus.pdf>
 37. Krauer F, Riesen M, Reveiz L, Oladapo OT, Martínez-Vega R, Haefliger A, et al.; WHO Zika Causality Working Group. Zika virus infection as a cause of Congenital Brain zika virus infection as a cause of congenital brain abnormalities and Guillain-Barré syndrome: systematic review. *PLOS Medicine*. 2017;14(1):e1002203. doi: 10.1371/journal.pmed.1002203.
 38. Watrin L, Ghawche F, Larre P, Neau J-P, Mathis S, Fournier E. Guillain-Barré Syndrome (42 Cases) Occurring During a Zika Virus Outbreak in French Polynesia. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Apr;95(14):e3257. doi: 10.1097/MD.00000000000003257.
 39. Faye O, Faye O, Dupressoir A, Weidmann M, Ndiaye M, Sall AA. One-step RT-PCR for detection of Zika virus. *J Clin Virol*. 2008 Sep;43(1):96-101. doi: 10.1016/j.jcv.2008.05.005. Epub 2008 Jul 31.
 40. Al-Qahtani AA, Nazir N, Al-Anazi MR, Rubino S, Al-Ahdal MN. Zika virus: a new pandemic threat. *J Infect Dev Ctries*. 2016 Mar 31;10(3):201-7. doi: 10.3855/jidc.8350.
 41. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez JO, Lambert AJ, Johnson AJ, et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis*. 2008 Aug;14(8):1232-9. doi: 10.3201/eid1408.080287.
 42. Goeijenbier M, Slobbe L, van der Eijk A, de Mendonça Melo M, Koopmans MPG, Reusken CBEM. Zika virus and the current outbreak: an overview. *Neth J Med*. 2016 Mar;74(3):104-9.
 43. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez JO, Lambert AJ, Johnson AJ, et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis*. 2008 Aug;14(8):1232-9. doi: 10.3201/eid1408.080287.
 44. Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika virus Outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2015 Oct;21(10):1885-6. doi: 10.3201/eid2110.150847.
 45. Korhonen EM, Huhtamo E, Smura T, Kallio-Kokko H, Raassina M, Vapalahti O. Zika virus infection in a traveller returning from the Maldives, June 2015. *Euro Surveill*. 2016;21(2). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.2.30107.
 46. Pokrovskij VI, Maleev VV, Krasnova SV, Smetanina SV, Vdovina ET, Kotiv SI, i dr. Pervyj sluchaj lihoradki Zika v Rossii [The first case of Zika fever in Russia]. *Infekcionnye bolezni*. 2016;14(1):90-5. doi: 10.20953/1729-9225-2016-1-90-95. (Russian)
 47. Gourinat AC, O'Connor O, Calvez E, Goarant C, Dupont-Rouzeyrol M. Detection of Zika virus in urine. *Emerg Infect Dis*. 2015 Jan;21(1):84-6. doi: 10.3201/eid2101.140894
 48. Shinohara K, Kutsuna S, Takasaki T, Moi ML, Ikeda M, Kotak A, et al. Zika fever imported from Thailand to Japan, and diagnosed by PCR in the urines. *J Travel Med*. 2016 Jan 18;23(1):tav011. doi: 10.1093/jtm/tav011.
 49. Hearn P, Atkinson B, Hewson R. Identification of the first case of imported Zika Fever to the UK: A novel sample type for diagnostic purposes and support for a potential non-vectorborne route of transmission. *Am J Trop Med Hyg*. 2014 Jan;91(5):62-3.
 50. World Health Organization. Guidance on regulations for the transport of infectious substances 2015–2016. Applicable as from 1 January 2015. Geneva: WHO; 2015. 38 p.
 51. Zhang R, Miner JJ, Gorman MJ, Rausch K, Ramage H, White JP, et al. A CRISPR screen defines a signal peptide processing pathway required by flaviviruses. *Nature*. 2016 Jul 7;535(7610):164-8. doi: 10.1038/nature18625.
 52. Carvalho DO, McKemey AR, Garziera L, Lacroix R, Donnelly CA, Alpheg L, et al. Suppression of a field population of *Aedes aegypti* in Brazil by sustained release of transgenic male mosquitoes. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(7):e0003864. doi: 10.1371/journal.pntd.0003864.
 53. Oster AM, Russell K, Stryker JE, Friedman A, Kachur RE, Petersen EE, et al. Update: Interim Guidance for Prevention of Sexual Transmission of Zika Virus—United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 Apr 1;65(12):323-5. doi: 10.15585/mmwr.mm6512e3.
 54. Petersen EE, Polen KND, Meaney-Delman D, Ellington SR, Oduyebo T, Cohn A, et al. Update: interim guidance for health care providers caring for pregnant women with possible Zika virus exposure—United States, July 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 Apr 1;65(12):315-22. doi: 10.15585/mmwr.mm6512e2.
 55. Oduyebo T, Polen KD, Walke HT, Reagan-Steiner S, Lathrop E, Rabe IB, et al. Update: Interim Guidance for health care providers caring for pregnant women with possible Zika virus exposure—United States (Including U.S. Territories), July 2017. *Weekly*. 2017 Jul 28;66(29):781-93.
 56. Brooks JT, Friedman A, Kachur RE, LaFlam M, Peters PJ, Jamieson DJ. Update: Interim Guidance for Prevention of Sexual Transmission of Zika Virus - United States, July 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 Jul 25;65(29):745-7. doi: 10.15585/mmwr.mm6529e2.
 57. Petersen EE, Meaney-Delman D, Neblett-Fanfair R, Havers F, Oduyebo T, Hills SL, et al. Update: Interim Guidance for Preconception Counseling and Prevention of Sexual Transmission of Zika Virus for Persons with Possible Zika Virus Exposure—United States, September 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 Oct 7;65(39):1077-1081. doi: 10.15585/mmwr.mm6539e1.

Реферат

ВИРУС ЗИК КАК ЯРКИЙ ПРИМЕР ЭМЕРДЖЕНТНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Чумак Ю.В., Лобань Г.А., Ананьева М.М. Фаустова М.О.

Ключевые слова: ZIKV, эмерджентность, комары рода *Aedes*, механизм передачи, пандемия.

Стремительное развитие современных лабораторных систем в области микробиологии, которые позволяют получить детальное секвенирование генома, открыло возможности для выделения новых возбудителей и глубокого изучения давно известных микроорганизмов. К тому же, развитие науки и техники помогает изучать изменение экологии микроорганизмов и эпидемиологические особенности их распространения на планете. В связи с этим в последнее время ученые стали выявлять «новые» заболевания, которые получили названия эмерджентные. Эмерджентные болезни возникли как новая разновидность интенсивно эволюционирующих, давно известных инфекционных заболеваний. Ярким примером возникновения эмерджентной инфекции является вирус Зика (ZIKV). ZIKV относится к семейству *Flaviviridae* рода *Flavivirus*. Впервые он был выделен из крови макаки-резус в 1947 году в Восточной Африке (Уганда), в лесу Зика, неподалеку от острова Виктория, откуда и пошло его название. Через год, в этой же местности ZIKV был обнаружен у комаров рода *Aedes africanus*. В течение долгого времени после первичного выделения ZIKV в Азии и в Африке были зафиксированы отдельные спорадические случаи заболевания, вызванные данным возбудителем. В 2007 г на острове Яп (Микронезия) была зарегистрирована вспышка заболевания, вызванного ZIKV. Это была первая вспышка заболевания за пределами Азии и Африки. Основным механизмом передачи ZIKV является трансмиссивный, переносчики - комары рода *Aedes*. По литературным данным, этот вирус могут распростра-

нять 17 видов комаров этого рода. На сегодняшний день главную роль отдают *Ae. aegypti* и *Ae. Albopictus*. Учитывая, что эти комары являются не только переносчиками ZIKV, но и других представителей флавивирусов. Вызывает беспокойство их широкое географическое распространение. Комары вида *Ae. aegypti* теплолюбивы и обитают только в тропической и субтропической климатических зонах, что долгое время ограничивало распространение ZIKV. Участие комаров *Ae. albopictus* в циркуляции этого возбудителя обуславливает стремительное расширение ареала распространения вируса в мире, поскольку указанный вид широко распространен в странах субтропического и умеренного климатических поясов. До сегодняшнего дня, кроме основного трансмиссивного пути передачи вируса, есть ряд сведений трансплацентарной передачи ZIKV от инфицированной матери. Вирусная инфекция, что вызвана ZIKV, во время беременности является причиной развития микроцефалии - нарушение развития головного мозга, при котором его масса и размер черепа меньше нормы. Также эта вирусная инфекция приводит к таким осложнениям, как потеря плода, мертворождения и преждевременные роды. По данным литературы, для ученых стала очевидной связь ZIKV не только с врожденными аномалиями развития ЦНС, но и с неврологическим синдромом - синдром Гийена - Барре (GBS). Появились публикации о передаче ZIKV не только трансмиссивным или трансплацентарным путями, а даже при сексуальных контактах без использования барьерных методов контрацепции. В эякуляте ZIKV возможно выделить в течение 14-28 дней от начала появления первых симптомов болезни.

Summary

ZIK VIRUS AS A PRIME EXAMPLE OF EMERGENT INFECTIONS

Chumak Yu.V., Loban' H. A., Ananieva M. M., Faustova M. O.

Key words: ZIKV, emergent diseases, Aedes mosquitoes, the mechanism of transmission, a pandemic.

The recent development of technologies of the laboratory systems in microbiology, providing detailed genome sequencing, has paved the ways for isolating new pathogens and carrying out in-depth study of long-known microorganisms. Moreover, the progressing of science and technology contributes to study changes in the ecology of microorganisms and the epidemiological characteristics of their spreading over the world. These advances enable scientists to find out some "new" diseases, known as emergent infectious diseases. Emergent diseases have emerged as a new type of rapidly evolving, long-known infectious diseases. A prime example of an emergent infection is the Zika virus (ZIKV). ZIKV belongs to the family *Flaviviridae* of the *Flavivirus* genus. It was first isolated from the blood of a rhesus macaque in 1947 in East Africa (Uganda), in the Zika forest, where its name came from. A year later, in the same area, ZIKV was detected in mosquitoes of the *Aedes africanus* genus. For a long time following the initial isolation of ZIKV, isolated sporadic cases of the disease caused by this pathogen were recorded in Asia and Africa. In 2007, an ZIKV outbreak was reported on the island of YAP (Micronesia). This was the first outbreak outside Asia and Africa. Zika virus is primarily transmitted by the bite of an infected mosquito from the *Aedes* genus in tropical and subtropical regions. But according to literature data, this virus can be spread by 17 species of mosquitoes of this genus. *Ae. aegypti* and *Ae. Albopictus* have been known a leading role of spreading the infection. Considering that these mosquitoes are not only carriers of ZIKV, but also some other flavivirus representatives, their wide geographical distribution has become an issue of great concern. *Ae. aegypti* mosquitoes are thermophilic and live only in tropical and subtropical climate zones and this fact has played as significant role in the ZIKV spread. *Ae. albopictus* mosquitoes promote the circulation of this pathogen and cause a rapid expansion of the virus in the world, since this species has become widely distributed in countries of subtropical and temperate climate zones. To date, besides the main vector-borne transmission of the virus, there are a number of reports about ZIKV transplacental transmission from an infected mother to the foetus. ZIKV caused viral infection during the pregnancy results in microcephaly, a congenital condition associated with incomplete brain development and abnormally small size of the skull. This viral infection can also lead to such complications as miscarriage, stillbirth, and premature birth. According to the literature, there is the connection between ZIKV and not congenital CNS abnormalities, but also with Guillain-Barre syndrome. There have been publications on not only ZIKV mosquito transmission and transplacental transmission, but a few reports on ZIKV sexual transmission when no barrier contraceptives are used. ZIKV can be isolated from ejaculate within 14-28 days from the onset of the first symptoms of the disease.