

DOI: 10.21055/0370-1069-2018-4-6-14

УДК 578.833.29

Е.И. Казачинская, Н.В. Волкова, А.В. Иванова

СТРАТЕГИИ ИССЛЕДОВАНИЯ ПАТОГЕННОСТИ ВИРУСА ЗИКА

ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», р.п. Кольцово, Российская Федерация

В обзоре проведен анализ литературных данных по результатам исследований механизмов патогенеза ZIKV с использованием биомоделей (чувствительных культур клеток и животных). На культурах клеток человеческого и животного происхождения показано, что этот вирус эффективно инфицирует первичные стромальные клетки эндометрия, эмбриональные стволовые клетки, кортикальные и моторные нейроны, астроциты, периферические нейроны и клетки нервного гребня зародыша. Культуры клеток простаты, семенников и почек показали высокий уровень нагрузки ZIKV без цитопатических нарушений, что предполагает их участие в персистенции патогена. Продуктивная инфекция ZIKV на культурах клеток, полученных от нечеловекообразного примата, свиньи, кролика, хомяка и курицы предполагает, что эти виды животных могут быть важными резервуарами и/или потенциальными лабораторными моделями. У обезьян вида *Macaca mulatta* (макака-резус) течение болезни, вызванной ZIKV, сходно с таковым у человека, поэтому эти животные представляют собой подходящую модель для изучения патогенеза при врожденной инфекции, а также для доклинической оценки вакцин и противовирусных препаратов во время беременности. В качестве суррогатных моделей для исследования патогенеза ZIKV можно использовать мышей, обычных домашних свинок и гуманизированные куриные эмбрионы. Атенуированный ZIKV, обладающий нейротропностью, недавно стал объектом исследования в новом направлении медицинской вирусологии – в онколитической вирографии глиобластомы.

Ключевые слова: вирус Зика, лихорадка Зика, патогенез, культуры клеток, животные для моделирования лихорадки Зика.

Корреспондирующий автор: Казачинская Елена Ивановна, e-mail: alenakaz@vector.nsc.ru.

Для цитирования: Казачинская Е.И., Волкова Н.В., Иванова А.В. Стратегии исследования патогенности вируса Зика. Проблемы особо опасных инфекций. 2018; 4:6–14. DOI: 10.21055/0370-1069-2018-4-6-14

E.I. Kazachinskaya, N.V. Volkova, A.V. Ivanova

Strategies for Investigation of Zika Virus Pathogenicity

State Research Centre of Virology and Biotechnology “Vector”, Kol'tsovo, Russian Federation

Abstract. This review presents the analysis of the literature data on the mechanisms of ZIKV pathogenesis using biomodels (sensitive cell cultures and animals). Human and animal cell cultures have shown that this virus effectively infects primary endometrial stromal cells, embryonic stem cells, cortical and motor neurons, astrocytes, peripheral neurons and neural crest cells of the embryo. Cultures of prostate, testis and kidney cells showed a high level of ZIKV load without cytopathic disorders which implies their participation in the persistence of the pathogen. A productive infection of ZIKV on cell cultures derived from non-human primate, pig, rabbit, hamster and chicken suggests that these animal species may be important reservoirs and/or potential laboratory models. Monkeys of the species *Macaca mulatta* (macaque rhesus) have the disease caused by ZIKV similar to that in humans. Therefore these animals are a suitable model for studying the pathogenesis of a congenital infection as well as for preclinical evaluation of vaccines and antiviral drugs during pregnancy. Mice, domestic pigs and humanized chicken embryos can be used as surrogate models for studying ZIKV pathogenesis. Recently, attenuated ZIKV has become the object of research in a new area of medical virology – in oncolytic virotherapy against glioblastoma.

Key words: Zika virus (ZIKV), Zika fever, pathogenesis, cell cultures, animals for modeling Zika fever.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Corresponding author: Elena I. Kazachinskaya, e-mail: alenakaz@vector.nsc.ru.

Citation: Kazachinskaya E.I., Volkova N.V., Ivanova A.V. Strategies for Investigation of Zika Virus Pathogenicity. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii* [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2018; 4:6–14. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2018-4-6-14

Received 05.09.18. Revised 03.10.18. Accepted 05.12.18.

Вирус Зика (Zika virus, ZIKV) является вновь появившимся (re-emerging) арбовирусом, который по строению вириона, организации генома, структуре и функциям вирусных белков относится к роду *Flavivirus* семейства *Flaviviridae*. Геномная РНК кодирует полипротеин, который подвергается посттрансляционной модификации с образовани-

ем трех структурных белков: Е, рМ/М у незрелого/зрелого вириона, соответственно, капсидного белка С и семи неструктурных белков: NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b и NS5. Впервые ZIKV изолирован в 1947 г. в Уганде (в лесу Зика) из сыворотки крови макаки-резус, а позднее выделен из тканей комаров вида *Aedes africanus*, отловленных в том же лесу.

Несмотря на серологические доказательства циркуляции ZIKV в Уганде и других странах Африки и Азии, за период с 1951 по 1981 год описано менее двух десятков случаев заболевания людей лихорадкой Зика (ЛЗ) в легкой форме [1, 2]. Долгое время этот вирус считался не опасным для человека также и на основе результатов исследования экспериментальной ЛЗ у волонтера в 1956 г. [3]. Согласно истории публикаций по исследованиям ZIKV, существует 19-летний перерыв с 1989 по 2007 год. Очевидно, что недавние сообщения о том, что ZIKV связан с микроцефалией новорожденных и может передаваться не только через укусы комаров, а также при половом контакте и других способах, привели к переоценке его эпидемического потенциала [1, 2] и необходимости исследования механизмов патогенности с использованием культур клеток и лабораторных животных.

Патогенез болезней, вызываемых вирусом Зика у человека. Вспышка ЛЗ на острове Яп в Микронезии в апреле 2007 г., когда заболело 73 % населения, показала, что ZIKV распространился за пределы Африки и Азии. Врачи характеризовали болезнь сыпью, конъюнктивитом, артралгией, артритом и лихорадкой [4]. Связь ZIKV с неврологическими расстройствами и врожденными аномалиями развития ЦНС стала проследиваться только во время эпидемических проявлений ЛЗ во Французской Полинезии 2013–2014 гг. и в Бразилии в 2015 г. Кроме острой иммуноопосредованной полирадикулоневропатии (синдрома Гийена-Барре) и врожденной микроцефалии, при ЛЗ могут развиваться и другие неврологические симптомы: менингит, менингоэнцефалит и миелит [2, 5]. О системной болезни при ЛЗ свидетельствует тот факт, что ZIKV может быть обнаружен в амниотической жидкости и эмбриональных тканях, а у заболевших людей – в крови, моче, слюне, сперме, цереброспинальной жидкости, вагинальных и цервикальных выделениях [6, 7, 8]. Эпидемиологические исследования показали, что при половом контакте в большинстве случаев передача ZIKV происходит от мужчин [9]. Описан случай инфицирования женщины при проведении процедуры экстракорпорального оплодотворения [10]. Обнаружено, что вирусемия у беременных женщин продолжается более 28 суток, что гораздо дольше, чем у небеременных. Инфицирование женщин опасно в первом триместре беременности, так как ZIKV проходит через плаценту и гематоэнцефалический барьер эмбриона, повреждая нейроны. Тератогенное влияние ZIKV на эмбрионы инфицированных беременных женщин проявляется в виде очагов кальцификации в мозговой ткани и формирования пороков развития коры головного мозга [11]. Описано два случая инфицирования матерей, имеющих двойную беременность, когда микроцефалия развилась только у одного из dizиготных близнецов. Предположительно, это может быть связано с генетическими различиями в восприимчивости к инфицированию индивидуальных плацентарных барьеров [12]. Патологоанатомические исследования

тканей погибших эмбрионов выявили серьезные дефекты плаценты, ЦНС, глаз и селезенки [6].

Заболевание новорожденных, связанное с внутриутробным инфицированием, классифицируется как врожденный синдром Зика (congenital Zika syndrome, CZS) и характеризуется мертворождением или выкидышем, а также аномалиями развития головного мозга, генными неврологическими осложнениями и контрактурой скелетных мышц. Высокая частота глазных мальформаций (гипоплазия зрительного нерва, сосудистые аномалии сетчатки, катаракта, макулопатия и др.) наблюдается у 55 % младенцев, рожденных с явлениями микроцефалии. Поскольку сетчатка развивается из нервной трубки, наличие повреждений сетчатки согласуется с повреждениями ЦНС при CZS. Пока неизвестны последствия в развитии у детей, рожденных без явного микроцефального фенотипа от переболевших матерей. Не исключено, что со временем у них может развиваться синдром Гийена-Барре, энцефалит, миелит или болезни глаз, приводящие к слабозрению или слепоте [13]. У взрослых ZIKV редко проникает в мозг через гематоэнцефалический барьер, но описан менингоэнцефалит с фатальным исходом у пациента после трансплантации сердца на фоне инфицирования ZIKV [14]. Синдром Гийена-Барре, как следствие перенесенной ЛЗ, проявляется от прогрессирующей слабости в ногах до паралича, связанного с множественным поражением периферических нервов. Инвалидность остается у 10 % из числа заболевших, имеющих этот синдром [15]. Рецидив ЛЗ с сыпью и болью в суставах без повторного воздействия ZIKV описан в работе S. Edupuganti *et al.* [16].

Есть предположение, что тяжесть заболевания при заражении ZIKV может зависеть от присутствия у заболевших в сыворотке крови антител, специфичных к вирусу денге и перекрестно реагирующих с ZIKV [17]. Этот феномен антител, образующих комплекс с вирусами краснухи, гриппа, ВИЧ и Марбург для их проникновения в клетки и увеличения репликации, давно описан и для арбовирусов [18]. Известно, что повышение концентрации неструктурного белка NS1 флавивирусов в сыворотке крови инфицированных людей непосредственно коррелирует с тяжестью заболевания [19]. Кроме того, показана мимикрия белка NS1 вируса денге с человеческим плазминогеном (Plg). В результате этого феномена NS1-денге-специфические антитела запускают процесс активации Plg, что приводит к нарушению процесса фибринолиза (растворения тромбов), обтурации кровеносных сосудов, геморрагиям и «шоковому синдрому денге» [20]. Показано, что эволюционная единичная мутация в гене неструктурного вирусного гликопротеина NS1 усиливает уклонение ZIKV от клеточного иммунитета хозяина посредством блокирования индукции интерферона [21]. Метилтрансферазная активность белка NS5 ZIKV помогает вирусной РНК мимикрировать под РНК хозяина. Другие многофункциональные не-

структурные белки (NS2a, NS2b, NS3, NS4a и NS4b), кроме участия в процессе репликации РНК, также являются и антагонистами индукции интерферона [22]. Выявленные мутации в генах NS2b и NS4 азиатских линий ZIKV могли сыграть потенциальную роль в их молекулярной эволюции и привести к глобальной пандемии [23]. Недавно представленные результаты о пространственной организации структурного гликопротеина E ZIKV при его внутриклеточном прохождении, свидетельствуют о том, что ZIKV эволюционно развивается быстрее других флавивирусов для достижения способности использовать множественные клеточные рецепторы при заражении клеток различных типов [22]. Показано также, что гликопротеин E ZIKV имеет домен, схожий по структуре с доменом компонента C1q комплемента. Предполагают, что именно с этим обстоятельством связано появление в организме инфицированных людей, а также экспериментальных животных (мышей и обезьян) антител, специфичных к C1q и приводящих к заболеванию с синдромом Гийена-Барре. Авторы считают, что эти результаты необходимо учитывать при разработке безопасных вакцин против ZIKV [24].

Исследования патогенности ZIKV на культурах клеток. Для понимания механизмов повышенной уязвимости эмбриона при инфицировании ZIKV проведены исследования по чувствительности клеток плацентарного трофобласта, полученные из зрелых плацентарных ворсинок и из эмбриональных стволовых клеток (embryonic stem cells, ESC). Показано, что плацентарные трофобласты устойчивы к заражению, так как экспрессировали несколько генов, связанных с противовирусной защитой, и не экспрессировали гены, кодирующие большинство рецепторов, используемых ZIKV для проникновения в клетки. В противоположность этому, ESC эффективно инфицировались, производили вирусное потомство и подвергались лизису в течение 48 ч после воздействия ZIKV африканского штамма MR766 в низких титрах ($> 0,07$ бляшкообразующих единиц (БОЕ) на клетку). Эти данные показывают, что развивающийся эмбрион наиболее уязвим в начале первого триместра беременности до формирования зрелых ворсинок трофобласта [25]. Первичные стромальные клетки эндометрия человека обладают высокой способностью к продуктивной инфекции ZIKV и поддерживают его репликацию *in vitro*. Таким образом, эти инфицированные клетки могут быть потенциальным источником распространения вируса на плацентарные трофобласты во время беременности [26]. Показано, что ZIKV индуцирует цитопатические эффекты на культуре клеток кортикальных и моторных нейронов, а также астроцитов, полученных из стволовых клеток. Причем азиатский изолят PRVABC59 ZIKV в этих культурах количественно продуцировал примерно в 10 раз больше вируса, чем прототипный африканский штамм MR766 [27]. ZIKV продуктивно заражает *in vitro* человече-

ские периферические нейроны и клетки нервного гребня, полученные из стволовых клеток, что приводит к гибели клеток в результате молекулярной патологии [28]. Стабильные линии стволовых клеток человека, полученные из неонатальных фибробластов и дифференцированные в нейроны, охарактеризованы в качестве модели для заражения ZIKV *in vitro*. Показано, что эти инфицированные клетки поддерживают репликацию ZIKV, выделяют цитокины и становятся высоко апоптотическими [29].

Для изучения патогенеза неврологических осложнений, ассоциированных с ZIKV, исследована восприимчивость клеточных линий (18 видов человеческого и 15 видов животного происхождения) к двум изолятам ZIKV, выделенных от человека и примата. Для контроля также исследована восприимчивость этих же клеток к вирусу денге серотипа 2. Продуктивное инфицирование ZIKV, определяемое по вирусной нагрузке и синтезу неструктурного вирусного гликопротеина NS1, а также по цитопатическому действию (ЦПД) вируса на клетки, обнаружено на следующих линиях: клетках кишечника (Caco-2), плацентарных (JEG-3), нервных (SF268), мышечных (RD), глазных (ARPE19), легочных (Hep-2 and HFL) и печеночных (Huh-7). Эти данные, возможно, помогут объяснить трансплацентарную передачу и клинические проявления ZIKV. Культуры клеток простаты (LNCaP), семенников (833KE) и почек (HEK) хоть и показали увеличение уровня вирусной нагрузки и синтез белка NS1, однако не вызывали ЦПД, что может свидетельствовать об их роли в персистирующей вирусной инфекции и передаче ZIKV половым путем. Ни одна из линий клеток плацентарного происхождения и генитального тракта не поддерживала эффективной репликации вируса денге серотипа 2. В этой же работе показано, что культуры клеток животного происхождения, полученные от нечеловекообразного примата (Vero и LLC-MK2), свиньи (PK-15), кролика (RK-13), хомяка (BHK21) и курицы (DF-1), поддерживают продуктивную репликацию ZIKV. Таким образом, эти виды животных могут быть важными резервуарами и/или потенциальными лабораторными моделями для исследования ZIKV [30].

Моделирование на животных болезни, вызванной ZIKV. Исследование механизмов патогенеза ZIKV на животных моделях позволяет выявить молекулярную основу для его клеточного тропизма в естественных условиях, вирусные и хозяйские факторы, способствующие или ограничивающие трансплацентарную передачу; проникновение вируса в мозг плода; пороки развития эмбриона во время инфекции; связь между сроками беременности инфицированного организма и возникновением пороков в развитии эмбриона; персистенцию в мужском репродуктивном тракте, глазах и других органах [31].

У обезьян вида *Macaca mulatta* (макака-резус) течение болезни, вызванной ZIKV, подобно с ЛЗ у человека, поэтому эти животные представляют со-

бой подходящую модель для понимания патогенеза этой врожденной инфекции, а также для доклинической оценки вакцин и противовирусных препаратов во время беременности [32]. На обезьянах этого вида исследована возможность мукозальной передачи ZIKV. Нанесение высокой дозы вирусного материала непосредственно на миндалины трех обезьян привело к развитию вiremии через двое суток после контакта с вирусом. Кинетика репликации ZIKV была аналогична той, которая наблюдалась у животных, инфицированных подкожно и ставших впоследствии донорами слюны. Другая группа из семи обезьян подвергалась воздействию донорской инфицированной слюны через конъюнктивы, миндалины или ноздри. При этом способе инфицирования животные не заболели. Эти результаты показывают, что риск заражения ZIKV через слизистые оболочки очень низкий [32]. При инфицировании макак резусов внутривенно бразильским изолятом HS-2015-BA-01, при отсутствии клинических проявлений, вирусная нагрузка обнаружена в плазме в промежутке с 5-х по 7-е сутки после заражения, в сперме на 7-е сутки, в моче на 14-е, а в слюне до 42 сут соответственно. Количество CD14+/CD16 моноцитов и миелоидных дендритных клеток в крови уменьшалось, тогда как количество NK и общее количество Т-клеток изменялось незначительно [33]. На модели этого вида обезьян также была оценена возможность половой передачи ZIKV путем вагинальной инокуляции вируса с инфекционным титром 10^4 – 10^6 БОЕ/мл. При этом способе заражения вирус задерживался в репродуктивном тракте и развитие вiremии у животных происходило позднее, чем при подкожном заражении. У подкожно инфицированных обезьян концентрация вируса в моче и слюне была ниже, чем при вагинальной инокуляции. Эти данные свидетельствуют о том, что вероятность внутриутробной передачи и развития патологии плода при половом контакте выше, чем при укусе комара. Кроме того, показано, что широко используемое противозачаточное средство Дерпровера повышало восприимчивость животных к заражению. У беременных обезьян вiremия продолжалась до 70 сут после инфицирования ZIKV, что гораздо дольше, чем у небеременных животных [34]. Для моделирования врожденной инфекции самку макаки-резус заражали в первом триместре беременности подкожно препаратом ZIKV (штамм PRVABC59), имеющим инфекционный титр 10^4 БОЕ/мл. Беременность осложнялась внутриматочной бактериальной инфекцией и гибелью плода через 49 сут после инфицирования. Вирусная РНК обнаружена в тканях внутриутробно погибшего плода, а также в селезенке и матке матери. У плода зафиксирована тяжелая глазная патология [35]. Экспериментальная послеродовая инфекция новорожденных макак-резусов приводила к структурным и функциональным изменениям ЦНС в сравнении с контрольными по возрасту жи-

вотными [36].

Использование приматов для заражения вирусами, особенно во время беременности, вызывает этические проблемы. В качестве суррогатных моделей для исследования патогенеза ZIKV можно использовать обычных домашних свиней, которые имеют много общего по анатомическим и физиологическим параметрам с людьми. Кроме того, известно, что свиньи восприимчивы к флавивирусам, вызывающим Японский энцефалит, лихорадки денге и Западного Нила, а недавно отмечена восприимчивость новорожденных свиней к инфицированию ZIKV. Из трех способов введения вирусного материала (внутрикожное, внутрибрюшинное и внутримозговое) только при инфицировании в мозг у поросят развивалось неврологическое заболевание ЛЗ с параличом конечностей, атаксией и тремором [37]. Показано, что ZIKV не может проникать в эмбрион свиньи через плаценту, но прямое внутриматочное инфицирование беременных свиноматок приводит к вiremии и истощению нейронов в коре головного мозга эмбрионов вплоть до развития микроцефалии [38].

Значительное количество исследований заболевания, вызванного ZIKV, проведено на иммунодефицитных мышах, так как у иммунокомпетентных животных репликация ZIKV подавляется интерфероном (IFN) типа I [39]. Использование иммунодефицитных мышей не является идеальным для описания патогенеза инфекции ZIKV, но эти животные подходят для скрининга противовирусных соединений и предварительного тестирования эффективности вакцин. Молодых мышей можно использовать для демонстрации того, что противовирусные соединения эффективны для предотвращения потери веса, неврологического заболевания, вiremии и/или смерти. Взрослые мыши линии AG129, дефицитные по рецепторам интерферона α/β и γ , могут быть полезной моделью для изучения индуцированного ZIKV миелита, энцефалита и судорожной активности [40]. На трехнедельных мышах линии AG129, дефицитных по рецептору интерферона α , при малом количестве пассажей камбоджийского изолята ZIKV, смоделирована ЛЗ, летальная на 7-е сутки после внутрибрюшинного или внутрикожного заражения вирусом в титре 10^5 БОЕ/мл. В селезенке мышей вирус обнаруживался уже на 1-е сутки после инфицирования, а на 2-е сутки вiremия достигала титра 10^7 БОЕ/мл. На 3-и сутки вирус появился в клетках головного мозга и у животных проявлялись признаки неврологического заболевания. Репликация ZIKV также отмечена в семенниках. У более взрослых мышей (11 недель) отмечались признаки болезни (вiremия, потеря веса), но эти животные выздоравливали на 8-е сутки после инфицирования [41]. При моделировании ЛЗ продемонстрировано, что, в отличие от штамма PRVABC59 (PuertoRico, 2016), африканский штамм MP1751 (Uganda, 1962), выделенный из пула комаров вида *Aedes africanus*, вызывает

летальность у самцов мышей линии A129 (фенотип $I\text{fnar}1^{-/-}$) при подкожном способе заражения с различной кинетикой проявлений болезни (взъерошенный мех, вялость, затрудненное дыхание, паралич) в зависимости от используемой дозы ZIKV (в титрах от 10 до 10^6 БОЕ/мл). При этом РНК вируса обнаружена в крови и тканях мозга, селезенки, печени, почек, легкого, сердца и яичек животных обеих групп и наблюдались аналогичные гистологические изменения [42]. Для исследования естественного процесса передачи ZIKV использовали метод кормления инфицированных комаров на ушах зафиксированных мышей. Вирус предварительно введен комарам орально или интраторакально за 14 сут до подсадки на животных. Репликация вируса в слюнных железах инфицированных комаров подтверждена ПЦР в реальном времени и наличием цитопатического эффекта на культуре клеток комаров C6/36. В результате показана успешная передача ZIKV мышам через укусы инфицированного комара [43]. Обнаружено, что при подкожном инфицировании мышей линии C57BL/6 (фенотип $I\text{fnar}1^{-/-}$) в возрасте 4–6 недель (в дозе 10^5 БОЕ/мл) американского изолята MEX2-81, 2016 ZIKV, вирус даже после его элиминации из крови, сохраняется в семенниках и реплицируется в клетках Лейдига, продуцирующих тестостерон. Вирусную РНК и антиген выявляли в пробах, взятых в просвете эпидидимиса, где происходит созревание, нахождение и продвижение сперматозоидов, а также в окружающих эпителиальных клетках. Через 21 сут после инфицирования яички у зараженных самцов были значительно меньше, чем у контрольных неинфицированных животных, что свидетельствует о прогрессирующей атрофии. Инфекция, вызванная ZIKV, вызывала снижение уровня тестостерона в крови экспериментальных животных. Эти результаты показывают, что заражение ZIKV может влиять на мужскую фертильность и вызывать долгосрочные потенциальные проблемы репродуктивной системы у инфицированных мужчин [44]. Обнаружены пониженные уровни андрогенов в сыворотке крови и высокая вирусная нагрузка в сперме и семенниках у иммунодефицитных мышей линии AG6, инфицированных подкожно азиатским штаммом CAS-ZK01 ZIKV в дозе 10^5 БОЕ/мл. Гистологическое исследование выявило выраженную атрофию семенных канальцев и значительное уменьшение размера их просвета. С помощью флуоресцирующих поликлональных антител обнаружены антигены ZIKV в цитоплазме клеток Сертоли, которые играют важную роль в поддержании микро среды для сперматогенеза в яичках. Чувствительность клеток Сертоли к ZIKV также подтверждена *in vitro*. Эти результаты позволяют предполагать, что долгосрочное воздействие ZIKV на репродуктивную систему человека требует тщательного мониторинга [45].

Для оценки влияния ZIKV на эмбрион животных с полноценной иммунной системой, мышей линии C57BL/6 инфицировали методом внутримам-

точной инокуляции дозой вируса в 1500 БОЕ/мл. Показано, что внутриутробная инфекция ZIKV обуславливает спонтанные аборт, а у оставшихся в живых эмбрионов вызывает пороки развития головного мозга (микроцефалию), аномалии глаз (повреждение сетчатки), дефекты спинного мозга и паралич [46]. Иммунокомпетентные животные – сирийский золотистый хомяк и морская свинка, также оценены в качестве моделей для заражения ZIKV (на примере сенегальского штамма ArD 41525 и филиппинского штамма CPC-0740). У хомяков, инфицированных подкожно, обнаружена продукция нейтрализующих антител без развития вирусемии. Умеренные признаки заболевания наблюдались у хомяков, зараженных внутрибрюшинно. Морские свинки, инокулированные внутрибрюшинно, не имели признаков болезни и нейтрализующих антител в сыворотке крови [47].

Куриные эмбрионы на ранней стадии развития были инфицированы мексиканским изолятом ZIKV, выделенным в 2016 г. Высокие дозы вируса (инфекционный титр более 20 БОЕ/мл) вызывали эмбриональную летальность, а при более низких дозах репликация вируса зафиксирована в различных органах, включая ЦНС, на протяжении всего периода развития организма. Выжившие инфицированные цыплята имели микроцефальный фенотип головы. По данным магниторезонансной томографии у них выявлены структурные пороки развития ЦНС, включая снижение объема мозжечка, ствола мозга и общего объема головного мозга на 18, 32 и 18 % соответственно. ZIKV-индуцированная микроцефалия у цыплят наблюдалась при инокуляции всего лишь 2–20 вирусных частиц/мл [48]. Разработана гуманизованная модель куриных эмбрионов с тяжелой микроцефалией при заражении ZIKV (штамм MR-766) в дозе 20 БОЕ/мл. Оказалось, что стволовые клетки человека, вводимые в развивающиеся нервные трубки куриных эмбрионов, мигрировали, дифференцировались и интегрировались как в ЦНС, так и в периферическую нервную систему, поддерживая фенотип нейронов. Гуманизованные таким образом куриные эмбрионы были инфицированы через хориоаллантоисную мембрану, которая сходна по структуре и функциям с плацентой млекопитающих. Данная модель микроцефалии при инфицировании ZIKV является адекватной, так как мозговая ткань куриных эмбрионов полностью созревает к моменту вылупления и слабо функционирующая врожденная иммунная система на начальном этапе развития эмбрионов обеспечивает состояние естественного иммунодефицита [49].

Несмотря на свою опасность ZIKV, обладающий нейротропностью, недавно стал объектом исследования в новом направлении медицинской вирусологии – в онколитической виро-терапии против глиобластомы (наиболее распространенной и агрессивной формы опухоли мозга). На мышах исследована безопасность и эффективность кандидатной живой аттенуированной вакцины ZIKV-LAV (live attenu-

ated) при лечении глиобластомы. Внутримозговая инъекция вакцины не вызывала у животных никаких неврологических симптомов или поведенческих аномалий. Нейровирулентность ZIKV-LAV была более ослаблена, чем у лицензированной вакцины против желтой лихорадки и значительно снижала рост внутримозговой опухоли, вызывая апоптоз раковых клеток. Зафиксировано длительное выживание подопытных животных при сравнении с контрольной группой [50].

Таким образом, представленные в обзоре литературные данные демонстрируют, что за довольно короткий промежуток времени изучения ZIKV, в связи с его глобальным распространением и угрозой для людей, были разработаны биомодели для изучения патогенеза этого вируса. Значительное количество исследований заболевания, вызванного ZIKV, проведено на иммунодефицитных мышах, так как у иммунокомпетентных животных репликация ZIKV подавляется интерфероном (IFN) типа I. Наиболее подходящей моделью для понимания последствий врожденной инфекции, а также для доклинической оценки вакцин и противовирусных препаратов во время беременности являются обезьяны вида *Macaca mulatta*. Экспериментально подтверждены нейротератогенность ZIKV, его способность к половому способу передачи и персистенции в мужском репродуктивном тракте, глазах и других органах. На макаках-резусах показано, что вероятность внутриутробной передачи и развития патологии плода при половом контакте выше, чем при укусе комара. Инфицированные эмбрионы обычной домашней свиньи и гуманизированные куриные эмбрионы оказались адекватными моделями для изучения механизмов развития микроцефалии. Недавно было обнаружено, что нейротропность ZIKV может быть полезным свойством для использования его в онколитической виротерапии против глиобластомы.

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

Список литературы

1. Armstrong N., Hou W., Tang Q. Biological and historical overview of Zika virus. *World J. Virol.* 2017; 6(1):1–8. DOI: 10.5501/wjv.v6.i1.1.
2. Sikka V., Chattu V.K., Popli R.K., Galwankar S.C., Kelkar D., Sawicki S.G., Stawicki S.P., Papadimos T.J. The Emergence of Zika Virus as a Global Health Security Threat: A Review and a Consensus Statement of the INDUSEM Joint Working Group (JWG). *J. Glob. Infect. Dis.* 2016; 8(1):3–15. DOI: 10.4103/0974-777X.176140.
3. Bearcroft W.G. Zika virus infection experimentally induced in a human volunteer. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1956; 50(5):442–8. PubMed PMID: 13380987.
4. Lanciotti R.S., Kosoy O.L., Laven J.J., Velez J.O., Lambert A.J., Johnson A.J., Stanfield S.M., Duffy M.R. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg. Infect. Dis.* 2008; 14(8):1232–9. DOI: 10.3201/eid1408.080287.
5. 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. DOI: 10.21055/0370-1069-2016-1-5-12.
6. Acosta-Reyes J., Navarro E., Herrera M.J., Goenaga E.,

- Ospina M.L., Parra E., Mercado M., Chaparro P., Beltran M., Gunturiz M.L., Pardo L., Valencia C., Huertas S., Rodriguez J., Ruiz G., Valencia D., Haddad L.B., Tinker S.C., Moore C.A., Baquero H. Severe Neurologic Disorders in 2 Fetuses with Zika Virus Infection, Colombia. *Emerg. Infect. Dis.* 2017; 23(6):982–4. DOI: 10.3201/eid2306.161702.
7. Waggoner J.J., Pinsky B.A. Zika Virus: Diagnostics for an Emerging Pandemic Threat. *J. Clin. Microbiol.* 2016; 54(4):860–7. DOI: 10.1128/JCM.00279-16.
8. Nicastrì E., Castilletti C., Balestra P., Galgani S., Ippolito G. Zika Virus Infection in the Central Nervous System and Female Genital Tract. *Emerg. Infect. Dis.* 2016; 22(12):2228–30. DOI: 10.3201/eid2212.161280.
9. Allard A., Althouse B.M., Hébert-Dufresne L., Scarpino S.V. The risk of sustained sexual transmission of Zika is underestimated. *PLoS Pathog.* 2017; 13(9):e1006633. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006633.
10. Vorona G.A., Lanni S.M. Fetal Magnetic Resonance Imaging Evaluation of a 21-Week Fetus With Zika Virus Infection. *Pediatr. Neurol.* 2016; 65:98–9. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.07.014.
11. Sanin-Blair J.E., Gutiérrez-Márquez C., Herrera D.A., Vossough A. Fetal Magnetic Resonance Imaging Findings in Prenatal Zika Virus Infection. *Fetal. Diagn. Ther.* 2017; 42(2):153–7. DOI: 10.1159/000454860.
12. Linden V.V., Linden H.V. Junior, Leal M.C., Rolim E.L. Filho, Linden A.V., Aragão M.F.V.V., Brainer-Lima A.M., Cruz D.D.C.S., Ventura L.O., Florêncio T.L.T., Cordeiro M.T., Caudas S.D.S., Neto, Ramos R.C. Discordant clinical outcomes of congenital Zika virus infection in twin pregnancies. *Arg. Neuropsiquiatr.* 2017; 75(6):381–6. DOI: 10.1590/0004-282X20170066.
13. de Araújo T.V., Martelli C.T., de Souza W.V. Zika virus and microcephaly – Authors’ reply. *Lancet. Infect. Dis.* 2016; 16(12):1332. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)30457-1.
14. Schwartzmann P.V., Ramalho L.N., Neder L., Vilar F.C., Ayub-Ferreira S.M., Romeiro M.F., Takayanagui O.M., Dos Santos A.C., Schmidt A., Figueiredo L.T., Arena R., Simões M.V. Zika Virus Meningoencephalitis in an Immunocompromised Patient. *Mayo Clin. Proc.* 2017; 92(3):460–6. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.12.019.
15. Wijdicks E.F., Klein C.J. Guillain-Barré Syndrome. *Mayo Clin. Proc.* 2017; 92(3):467–479. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.12.002.
16. Edupuganti S., Natrajan M.S., Roupael N., Lai L., Xu Y., Feldhammer M., Hill C., Patel S.M., Johnson S.J., Bower M., Gorchakov R., Berry R., Murray K.O., Mulligan M.J. Biphasic Zika Illness With Rash and Joint Pain. *Open Forum Infect. Dis.* 2017; 4(3):ofx133. DOI: 10.1093/ofid/ofx133.
17. Priyamvada L., Quicke K.M., Hudson W.H., Onlamoon N., Sewatanon J., Edupuganti S., Pattanapanyasat K., Chokephaibulkit K., Mulligan M.J., Wilson P.C., Ahmed R., Suthar M.S., Wrammet J. Human antibody responses after dengue virus infection are highly cross-reactive to Zika virus. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2016; 113(28):7852–7. DOI: 10.1073/pnas.1607931113.
18. Lum F.M., Couderc T., Chia B.S., Ong R.Y., Her Z., Chow A., Leo Y.S., Kam Y.W., Rénia L., Lecuit M., Ng L.F.P. Antibody-mediated enhancement aggravates chikungunya virus infection and disease severity. *Sci. Rep.* 2018; 8(1):1860. DOI: 10.1038/s41598-018-20305-4.
19. Rastogi M., Sharma N., Singh S.K. Flavivirus NS1: a multifaceted enigmatic viral protein. *Virol. J.* 2016; 13:131. DOI: 10.1186/s12985-016-0590-7.
20. Chuang Y.C., Lin J., Lin Y.S., Wang S., Yeh T.M. Dengue Virus Nonstructural Protein 1-Induced Antibodies Cross-React with Human Plasminogen and Enhance Its Activation. *J. Immunol.* 2016; 196(3):1218–26. DOI: 10.4049/jimmunol.1500057.
21. Xia H., Luo H., Shan C., Patil S.M., Muruato A.E., Nunes B.T.D., Medeiros D.B.A., Zou J., Xie X., Giraldo M.I., Vasconcelos P.F.C., Weaver S.C., Wang T., Rajsbaum R., Shi P.Y. An evolutionary NS1 mutation enhances Zika virus evasion of host interferon induction. *Nat. Commun.* 2018; 9(1):414. DOI: 10.1038/s41467-017-02816-2.
22. Esteves E., Rosa N., Correia M.J., Arrais J.P., Barros M. New Targets for Zika Virus Determined by Human-Viral Interactomic: A Bioinformatics Approach. *Biomed Res. Int.* 2017; 2017:1734151. DOI: 10.1155/2017/1734151.
23. Lin D., Li L., Xie T., Yin Q., Saksena N., Wu R., Li W., Dai G., Ma J., Zhou X., Chen X. Codon usage variation of Zika virus: the potential roles of NS2B and NS4A in its global pandemic. *Virus Res.* 2018; 247:71–83. DOI: 10.1016/j.virusres.2018.01.014.
24. Koma T., Veljkovic V., Anderson D.E., Wang L.F., Rossi S.L., Shan C., Shi P.Y., Beasley D.W., Bukreyeva N., Smith J.N., Hallam S., Huang C., von Messling V., Paessler S. Zika virus infection elicits auto-antibodies to C1q. *Sci. Rep.* 2018; 8(1):1882. DOI: 10.1038/s41598-018-20185-8.
25. Sheridan M.A., Yunusov D., Balaraman V., Alexenko A.P., Yabe S., Verjovski-Almeida S., Schust D.J., Franz A.W., Sadovsky Y., Ezashi T., Roberts R.M. Vulnerability of primitive human placental trophoblast to Zika virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017; 114(9):E1587–E1596. DOI: 10.1073/pnas.1616097114.
26. Pagani I., Ghezzi S., Ulisse A., Rubio A., Turrini F.,

- Garavaglia E., Candiani M., Castilletti C., Ippolito G., Poli G., Broccoli V., Panina-Bordignon P., Vicenzi E. Human Endometrial Stromal Cells Are Highly Permissive to Productive Infection by Zika Virus. *Sci. Rep.* 2017; 7:44286. DOI: 10.1038/srep44286.
27. Lanko K., Eggermont K., Patel A., Kaptein S., Delang L., Verfaillie C.M., Neyts J. Replication of the Zika virus in different iPSC-derived neuronal cells and implications to assess efficacy of antivirals. *Antiviral Res.* 2017; 145:82–6. DOI: 10.1016/j.antiviral.2017.07.010.
28. Oh Y., Zhang F., Wang Y., Lee E.M., Choi I.Y., Lim H., Mirakhori F., Li R., Huang L., Xu T., Wu H., Li C., Qin C.F., Wen Z., Wu Q.F., Tang H., Xu Z., Jin P., Song H., Ming G.L., Lee G. Zika virus directly infects peripheral neurons and induces cell death. *Nat. Neurosci.* 2017; 20(9):1209–12. DOI: 10.1038/nn.4612.
29. Cairns D.M., Chwalek K., Moore Y.E., Kelley M.R., Abbott R.D., Moss S., Kaplan D.L. Expandable and Rapidly Differentiating Human Induced Neural Stem Cell Lines for Multiple Tissue Engineering Applications. *Stem Cell Reports.* 2016; 7(3):557–570. DOI: 10.1016/j.stemcr.2016.07.017.
30. Chan J.F., Yip C.C., Tsang J.O., Tee K.M., Cai J.P., Chik K.K., Zhu Z., Chan C.C., Choi G.K., Sridhar S., Zhang A.J., Lu G., Chiu K., Lo A.C., Tso A.C., Kok K.H., Jin D.Y., Chan K.H., Yuen K.Y. 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: 10.1038/emi.2016.99.
31. Morrison T.E., Diamond M.S. Animal Models of Zika Virus Infection, Pathogenesis, and Immunity. *J. Virol.* 2017; 91(8):e00009–17. DOI: 10.1128/JVI.00009-17.
32. Newman C.M., Dudley D.M., Aliota M.T., Weiler A.M., Barry G.L., Mohs M.S., Breitbach M.E., Stewart L.M., Buechler C.R., Graham M.E., Post J., Schultz-Darken N., Peterson E., Newton W., Mohr E.L., Capuano S. 3rd, O'Connor D.H., Friedrich T.C. Oropharyngeal mucosal transmission of Zika virus in rhesus macaques. *Nat. Commun.* 2017; 8(1):169. DOI: 10.1038/s41467-017-00246-8.
33. Silveira E.L.V., Rogers K.A., Gumber S., Amancha P., Xiao P., Woollard S.M., Byrareddy S.N., Teixeira M.M., Villinger F. Immune Cell Dynamics in Rhesus Macaques Infected with a Brazilian Strain of Zika Virus. *J. Immunol.* 2017; 199(3):1003–11. DOI: 10.4049/jimmunol.1700256.
34. Carroll T., Lo M., Lanteri M., Dutra J., Zarbock K., Silveira P., Rourke T., Ma Z.M., Fritts L., O'Connor S., Busch M., Miller C.J. Zika virus preferentially replicates in the female reproductive tract after vaginal inoculation of rhesus macaques. *PLoS Pathog.* 2017; 13(7):e1006537. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006537.
35. Mohr E.L., Block L.N., Newman C.M., Stewart L.M., Koenig M., Semler M., Breitbach M.E., Teixeira L.B.C., Zeng X., Weiler A.M., Barry G.L., Thoong T.H., Wiep G.J., Dudley D.M., Simmons H.A., Mejia A., Morgan T.K., Salamat M.S., Kohn S., Antony K.M., Aliota M.T., Mohs M.S., Hayes J.M., Schultz-Darken N., Schotzko M.L., Peterson E., Capuano S. 3rd, Osorio J.E., O'Connor S.L., Friedrich T.C., O'Connor D.H., Golos T.G. Ocular and uteroplacental pathology in a macaque pregnancy with congenital Zika virus infection. *PLoS One.* 2018; 13(1):e0190617. DOI: 10.1371/journal.pone.0190617.
36. Mavigner M., Raper J., Kovacs-Balint Z., Gumber S., O'Neal J.T., Bhaumik S.K., Zhang X., Habib J., Mattingly C., McDonald C.E., Avanzato V., Burke M.W., Magnani D.M., Bailey V.K., Watkins D.I., Vanderford T.H., Fair D., Earl E., Feczko E., Styner M., Jean S.M., Cohen J.K., Silvestri G., Johnson R.P., O'Connor D.H., Wrammert J., Suthar M.S., Sanchez M.M., Alvarado M.C., Chahroudi A. Postnatal Zika virus infection is associated with persistent abnormalities in brain structure, function, and behavior in infant macaques. *Sci. Transl. Med.* 2018; 10(435):ea06975. DOI: 10.1126/scitranslmed.a06975.
37. Darbellay J., Lai K., Babiu S., Berhane Y., Ambagala A., Wheler C., Wilson D., Walker S., Potter A., Gilmore M., Safronetz D., Gerds V., Karniychuk U. Neonatal pigs are susceptible to experimental Zika virus infection. *Emerg. Microbes Infect.* 2017; 6(2):e6. DOI: 10.1038/emi.2016.133.
38. Wichgers Schreur P.J., van Keulen L., Anjema D., Kant J., Kortekaas J. Microcephaly in fetal piglets following in utero inoculation of Zika virus. *Emerg. Microbes Infect.* 2018; 7(1):42. DOI: 10.1038/s41426-018-0044-y.
39. Winkler C.W., Woods T.A., Rosenke R., Scott D.P., Best S.M., Peterson K.E. Sexual and Vertical Transmission of Zika Virus in anti-interferon receptor-treated Rag1-deficient mice. *Sci. Rep.* 2017; 7(1):7176. DOI: 10.1038/s41598-017-07099-7.
40. Zukor K., Wang H., Siddharthan V., Julander J.G., Morrey J.D. Zika virus-induced acute myelitis and motor deficits in adult interferon $\alpha\beta/\gamma$ receptor knockout mice. *J. Neurovirol.* 2018; 24(3):273–290. DOI: 10.1007/s13365-017-0595-z.
41. Rossi S.L., Tesh R.B., Azar S.R., Muruato A.E., Hanley K.A., Augustine A.J., Langsjoen R.M., Paessler S., Vasilakis N., Weaver S.C. Characterization of a Novel Murine Model to Study Zika Virus. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2016; 94(6):1362–9. DOI: 10.4269/ajtmh.16-0111.
42. Dowall S.D., Graham V.A., Rayner E., Hunter L., Atkinson B., Pearson G., Dennis M., Hewson R. Lineage-dependent differences in the disease progression of Zika virus infection in type-I interferon receptor knockout (A129) mice. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2017; 11(7):e0005704. DOI: 10.1371/journal.pntd.0005704.
43. Secundino N.F.C., Chaves B.A., Orfano A.S., Silveira K.R.D., Rodrigues N.B., Campolina T.B., Nacif-Pimenta R., Villegas L.E.M., Silva B.M., Lacerda M.V.G., Norris D.E., Pimenta P.F.P. Zika virus transmission to mouse ear by mosquito bite: a laboratory model that replicates the natural transmission process. *Parasit. Vectors.* 2017; 10(1):346. DOI: 10.1186/s13071-017-2286-2.
44. Uraki R., Hwang J., Jurado K.A., Householder S., Yockey L.J., Hastings A.K., Homer R.J., Iwasaki A., Fikrig E. Zika virus causes testicular atrophy. *Sci. Adv.* 2017; 3(2):e1602899. DOI: 10.1126/sciadv.1602899.
45. Sheng Z.Y., Gao N., Wang Z.Y., Cui X.Y., Zhou D.S., Fan D.Y., Chen H., Wang P.G., An J. Sertoli Cells Are Susceptible to ZIKV Infection in Mouse Testis. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2017; 7:272. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00272.
46. Shi Y., Li S., Wu Q., Sun L., Zhang J., Pan N., Wang Q., Bi Y., An J., Lu X., Gao G.F., Wang X. Vertical Transmission of the Zika Virus Causes Neurological Disorders in Mouse Offspring. *Sci. Rep.* 2018; 8(1):3541. DOI: 10.1038/s41598-018-21894-w.
47. Miller L.J., Nasar F., Schellhase C.W., Norris S.L., Kimmel A.E., Valdez S.M., Wollen-Roberts S.E., Shamblyn J.D., Sprague T.R., Lugo-Roman L.A., Jarman R.G., Yoon I.K., Alera M.T., Bavari S., Pitt M.L.M., Haddow A.D. Zika Virus Infection in Syrian Golden Hamsters and Strain 13 Guinea Pigs. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2018; 98(3):864–7. DOI: 10.4269/ajtmh.17-0686.
48. Goodfellow F.T., Tesla B., Simchick G., Zhao Q., Hodge T., Brindley M.A., Stice S.L. Zika Virus Induced Mortality and Microcephaly in Chicken Embryos. *Stem Cells Dev.* 2016; 25(22):1691–7. DOI: 10.1089/scd.2016.0231.
49. Cairns D.M., Boorgu D.S.S.K., Levin M., Kaplan D.L. Niclosamide rescues microcephaly in a humanized in vivo model of Zika infection using human induced neural stem cells. *Biol. Open.* 2018; 7(1): bio031807. DOI: 10.1242/bio.031807.
50. Chen Q., Wu J., Ye Q., Ma F., Zhu Q., Wu Y., Shan C., Xie X., Li D., Zhan X., Li C., Li X.F., Qin X., Zhao T., Wu H., Shi P.Y., Man J., Qin C.F. Treatment of Human Glioblastoma with a Live Attenuated Zika Virus Vaccine Candidate. *MBio.* 2018; 9(5):e01683–18. DOI: 10.1128/mBio.01683-18.

References

1. Armstrong N., Hou W., Tang Q. Biological and historical overview of Zika virus. *World J. Virol.* 2017; 6(1):1–8. DOI: 10.5501/wjv.v6.i1.1.
2. Sikka V., Chattu V.K., Popli R.K., Galwankar S.C., Kelkar D., Sawicki S.G., Stawicki S.P., Papadimos T.J. The Emergence of Zika Virus as a Global Health Security Threat: A Review and a Consensus Statement of the INDUSEM Joint Working Group (JWG). *J. Glob. Infect. Dis.* 2016; 8(1):3–15. DOI: 10.4103/0974-777X.176140.
3. Bearcroft W.G. Zika virus infection experimentally induced in a human volunteer. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1956; 50(5):442–8. PubMed PMID: 13380987.
4. Lanciotti R.S., Kosoy O.L., Laven J.J., Velez J.O., Lambert A.J., Johnson A.J., Stanfield S.M., Duffy M.R. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg. Infect. Dis.* 2008; 14(8):1232–9. DOI: 10.3201/eid1408.080287.
5. Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Demina Yu.V., Toporkov A.V., Viktorov D.V., Smelyansky V.P., Zhukov K.V., Boroday N.V., Shpak I.M., Kulichenko A.N., Mikheev V.N., Maleev V.V., Shipulin A.G. Zika fever: the current state of the issue. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2016; 1:5–12. DOI: 10.21055/0370-1069-2016-1-5-12.
6. Acosta-Reyes J., Navarro E., Herrera M.J., Goenaga E., Ospina M.L., Parra E., Mercado M., Chaparro P., Beltran M., Gunturiz M.L., Pardo L., Valencia C., Huertas S., Rodriguez J., Ruiz G., Valencia D., Haddad L.B., Tinker S.C., Moore C.A., Baquero H. Severe Neurologic Disorders in 2 Fetuses with Zika Virus Infection, Colombia. *Emerg. Infect. Dis.* 2017; 23(6):982–4. DOI: 10.3201/eid2306.161702.
7. Waggoner J.J., Pinsky B.A. Zika Virus: Diagnostics for an Emerging Pandemic Threat. *J. Clin. Microbiol.* 2016; 54(4):860–7. DOI: 10.1128/JCM.00279-16.
8. Nicastrì E., Castilletti C., Balestra P., Galgani S., Ippolito G. Zika Virus Infection in the Central Nervous System and Female Genital Tract. *Emerg. Infect. Dis.* 2016; 22(12):2228–30. DOI: 10.3201/eid2212.161280.
9. Allard A., Althouse B.M., Hébert-Dufresne L., Scarpino S.V. The risk of sustained sexual transmission of Zika is underestimated. *PLoS Pathog.* 2017; 13(9):e1006633. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006633.
10. Vorona G.A., Lanni S.M. Fetal Magnetic Resonance Imaging Evaluation of a 21-Week Fetus With Zika Virus Infection. *Pediatr.*

- Neurol.* 2016; 65:98–9. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.07.014.
11. Sanin-Blair J.E., Gutiérrez-Márquez C., Herrera D.A., Vossough A. Fetal Magnetic Resonance Imaging Findings in Prenatal Zika Virus Infection. *Fetal. Diagn. Ther.* 2017; 42(2):153–7. DOI: 10.1159/000454860.
12. Linden V.V., Linden H.V. Junior, Leal M.C., Rolim E.L. Filho, Linden A.V., Araújo M.F.V.V., Brainer-Lima A.M., Cruz D.D.C.S., Ventura L.O., Florêncio T.L.T., Cordeiro M.T., Caudas S.D.S. Neto, Ramos R.C. Discordant clinical outcomes of congenital Zika virus infection in twin pregnancies. *Arg. Neuropsiquiatr.* 2017; 75(6):381–6. DOI: 10.1590/0004-282X20170066.
13. de Araújo T.V., Martelli C.T., de Souza W.V. Zika virus and microcephaly – Authors' reply. *Lancet. Infect. Dis.* 2016; 16(12):1332. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)30457-1.
14. Schwartzmann P.V., Ramalho L.N., Neder L., Vilar F.C., Ayub-Ferreira S.M., Romeiro M.F., Takayanagi O.M., Dos Santos A.C., Schmidt A., Figueiredo L.T., Arena R., Simões M.V. Zika Virus Meningoencephalitis in an Immunocompromised Patient. *Mayo Clin. Proc.* 2017; 92(3):460–6. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.12.019.
15. Wijdicks E.F., Klein C.J. Guillain-Barré Syndrome. *Mayo Clin. Proc.* 2017; 92(3):467–479. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.12.002.
16. Edupuganti S., Natrajan M.S., Roupheal N., Lai L., Xu Y., Feldhammer M., Hill C., Patel S.M., Johnson S.J., Bower M., Gorchakov R., Berry R., Murray K.O., Mulligan M.J. Biphasic Zika Illness With Rash and Joint Pain. *Open Forum Infect. Dis.* 2017; 4(3):ofx133. DOI: 10.1093/ofid/ofx133.
17. Priyamvada L., Quicke K.M., Hudson W.H., Onlamoon N., Sewatanon J., Edupuganti S., Pattanapanyasat K., Chokephaibulkit K., Mulligan M.J., Wilson P.C., Ahmed R., Suthar M.S., Wrammert J. Human antibody responses after dengue virus infection are highly cross-reactive to Zika virus. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2016; 113(28):7852–7. DOI: 10.1073/pnas.1607931113.
18. Lum F.M., Couderc T., Chia B.S., Ong R.Y., Her Z., Chow A., Leo Y.S., Kam Y.W., Rénia L., Lecuit M., Ng L.F.P. Antibody-mediated enhancement aggravates chikungunya virus infection and disease severity. *Sci. Rep.* 2018; 8(1):1860. DOI: 10.1038/s41598-018-20305-4.
19. Rastogi M., Sharma N., Singh S.K. Flavivirus NS1: a multifaceted enigmatic viral protein. *Virology.* 2016; 13:131. DOI: 10.1186/s12985-016-0590-7.
20. Chuang Y.C., Lin J., Lin Y.S., Wang S., Yeh T.M. Dengue Virus Nonstructural Protein 1-Induced Antibodies Cross-React with Human Plasminogen and Enhance Its Activation. *J. Immunol.* 2016; 196(3):1218–26. DOI: 10.4049/jimmunol.1500057.
21. Xia H., Luo H., Shan C., Muruato A.E., Nunes B.T.D., Medeiros D.B.A., Zou J., Xie X., Giraldo M.I., Vasconcelos P.F.C., Weaver S.C., Wang T., Rajsbaum R., Shi P.Y. An evolutionary NS1 mutation enhances Zika virus evasion of host interferon induction. *Nat. Commun.* 2018; 9(1):414. DOI: 10.1038/s41467-017-02816-2.
22. Esteves E., Rosa N., Correia M.J., Arrais J.P., Barros M. New Targets for Zika Virus Determined by Human-Viral Interactomic: A Bioinformatics Approach. *Biomed Res. Int.* 2017; 2017:1734151. DOI: 10.1155/2017/1734151.
23. Lin D., Li L., Xie T., Yin Q., Saksena N., Wu R., Li W., Dai G., Ma J., Zhou X., Chen X. Codon usage variation of Zika virus: the potential roles of NS2B and NS4A in its global pandemic. *Virus Res.* 2018; 247:71–83. DOI: 10.1016/j.virusres.2018.01.014.
24. Koma T., Veljkovic V., Anderson D.E., Wang L.F., Rossi S.L., Shan C., Shi P.Y., Beasley D.W., Bukreyeva N., Smith J.N., Hallam S., Huang C., von Messling V., Paessler S. Zika virus infection elicits auto-antibodies to C1q. *Sci. Rep.* 2018; 8(1):1882. DOI: 10.1038/s41598-018-20185-8.
25. Sheridan M.A., Yunusov D., Balaraman V., Alexenko A.P., Yabe S., Verjovskij-Almeida S., Schust D.J., Franz A.W., Sadovsky Y., Ezashi T., Roberts R.M. Vulnerability of primitive human placental trophoblast to Zika virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017; 114(9):E1587–E1596. DOI: 10.1073/pnas.1616097114.
26. Pagani I., Ghezzi S., Ulisse A., Rubio A., Turrini F., Garavaglia E., Candiani M., Castilletti C., Ippolito G., Poli G., Broccoli F., Panina-Bordignon P., Vicenzi E. Human Endometrial Stromal Cells Are Highly Permissive to Productive Infection by Zika Virus. *Sci. Rep.* 2017; 7:44286. DOI: 10.1038/srep44286.
27. Lanko K., Eggermont K., Patel A., Kaptein S., Delang L., Verfaillie C.M., Neyts J. Replication of the Zika virus in different iPSC-derived neuronal cells and implications to assess efficacy of antivirals. *Antiviral Res.* 2017; 145:82–6. DOI: 10.1016/j.antiviral.2017.07.010.
28. Oh Y., Zhang F., Wang Y., Lee E.M., Choi I.Y., Lim H., Mirakhori F., Li R., Huang L., Xu T., Wu H., Li C., Qin C.F., Wen Z., Wu Q.F., Tang H., Xu Z., Jin P., Song H., Ming G.L., Lee G. Zika virus directly infects peripheral neurons and induces cell death. *Nat. Neurosci.* 2017; 20(9):1209–12. DOI: 10.1038/nn.4612.
29. Cairns D.M., Chwalek K., Moore Y.E., Kelley M.R., Abbott R.D., Moss S., Kaplan D.L. Expandable and Rapidly Differentiating Human Induced Neural Stem Cell Lines for Multiple Tissue Engineering Applications. *Stem Cell Reports.* 2016; 7(3):557–570. DOI: 10.1016/j.stemcr.2016.07.017.
30. Chan J.F., Yip C.C., Tsang J.O., Tee K.M., Cai J.P., Chik K.K., Zhu Z., Chan C.C., Choi G.K., Sridhar S., Zhang A.J., Lu G., Chiu K., Lo A.C., Tsao S.W., Kok K.H., Jin D.Y., Chan K.H., Yuen K.Y. 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: 10.1038/emi.2016.99.
31. Morrison T.E., Diamond M.S. Animal Models of Zika Virus Infection, Pathogenesis, and Immunity. *J. Virol.* 2017; 91(8):e00009–17. DOI: 10.1128/JVI.00009-17.
32. Newman C.M., Dudley D.M., Aliota M.T., Weiler A.M., Barry G.L., Mohns M.S., Breitbart M.E., Stewart L.M., Buechler C.R., Graham M.E., Post J., Schultz-Darken N., Peterson E., Newton W., Mohr E.L., Capuano S. 3rd, O'Connor D.H., Friedrich T.C. Oropharyngeal mucosal transmission of Zika virus in rhesus macaques. *Nat. Commun.* 2017; 8(1):169. DOI: 10.1038/s41467-017-00246-8.
33. Silveira E.L.V., Rogers K.A., Gumber S., Amancha P., Xiao P., Woollard S.M., Byrareddy S.N., Teixeira M.M., Villinger F. Immune Cell Dynamics in Rhesus Macaques Infected with a Brazilian Strain of Zika Virus. *J. Immunol.* 2017; 199(3):1003–11. DOI: 10.4049/jimmunol.1700256.
34. Carroll T., Lo M., Lanteri M., Dutra J., Zarbock K., Silveira P., Rourke T., Ma Z.M., Fritts L., O'Connor S., Busch M., Miller C.J. Zika virus preferentially replicates in the female reproductive tract after vaginal inoculation of rhesus macaques. *PLoS Pathog.* 2017; 13(7):e1006537. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006537.
35. Mohr E.L., Block L.N., Newman C.M., Stewart L.M., Koenig M., Semler M., Breitbart M.E., Teixeira L.B.C., Zeng X., Weiler A.M., Barry G.L., Thoong T.H., Wiepz G.J., Dudley D.M., Simmons H.A., Mejia A., Morgan T.K., Salamat M.S., Kohn S., Antony K.M., Aliota M.T., Mohns M.S., Hayes J.M., Schultz-Darken N., Schotzko M.L., Peterson E., Capuano S. 3rd, Osorio J.E., O'Connor S.L., Friedrich T.C., O'Connor D.H., Golos T.G. Ocular and uteroplacental pathology in a macaque pregnancy with congenital Zika virus infection. *PLoS One.* 2018; 13(1):e0190617. DOI: 10.1371/journal.pone.0190617.
36. Mavigner M., Raper J., Kovacs-Balint Z., Gumber S., O'Neal J.T., Bhaumik S.K., Zhang X., Habib J., Mattingly C., McDonald C.E., Avanzato V., Burke M.W., Magnani D.M., Bailey V.K., Watkins D.I., Vanderford T.H., Fair D., Earl E., Fezcko E., Styner M., Jean S.M., Cohen J.K., Silvestri G., Johnson R.P., O'Connor D.H., Wrammert J., Suthar M.S., Sanchez M.M., Alvarado M.C., Chahroudi A. Postnatal Zika virus infection is associated with persistent abnormalities in brain structure, function, and behavior in infant macaques. *Sci. Transl. Med.* 2018; 10(435):eaa06975. DOI: 10.1126/scitranslmed.aao6975.
37. Darbellay J., Lai K., Babiuk S., Berhane Y., Ambagala A., Wheler C., Wilson D., Walker S., Potter A., Gilmour M., Safronetz D., Gerds V., Karnyichuk U. Neonatal pigs are susceptible to experimental Zika virus infection. *Emerg. Microbes Infect.* 2017; 6(2):e6. DOI: 10.1038/emi.2016.133.
38. Wichgers Schreur P.J., van Keulen L., Anjema D., Kant J., Kortekaas J. Microcephaly in fetal piglets following in utero inoculation of Zika virus. *Emerg. Microbes Infect.* 2018; 7(1):42. DOI: 10.1038/s41426-018-0044-y.
39. Winkler C.W., Woods T.A., Rosenke R., Scott D.P., Best S.M., Peterson K.E. Sexual and Vertical Transmission of Zika Virus in anti-interferon receptor-treated Rag1-deficient mice. *Sci. Rep.* 2017; 7(1):7176. DOI: 10.1038/s41598-017-07099-7.
40. Zukor K., Wang H., Siddharthan V., Julander J.G., Morrey J.D. Zika virus-induced acute myelitis and motor deficits in adult interferon $\alpha\beta/\gamma$ receptor knockout mice. *J. Neurovirol.* 2018; 24(3):273–290. DOI: 10.1007/s13365-017-0595-z.
41. Rossi S.L., Tesh R.B., Azar S.R., Muruato A.E., Hanley K.A., Auguste A.J., Langsjoen R.M., Paessler S., Vasilakis N., Weaver S.C. Characterization of a Novel Murine Model to Study Zika Virus. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2016; 94(6):1362–9. DOI: 10.4269/ajtmh.16-0111.
42. Dowall S.D., Graham V.A., Rayner E., Hunter L., Atkinson B., Pearson G., Dennis M., Hewson R. Lineage-dependent differences in the disease progression of Zika virus infection in type-I interferon receptor knockout (A129) mice. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2017; 11(7):e0005704. DOI: 10.1371/journal.pntd.0005704.
43. Secundino N.F.C., Chaves B.A., Orfano A.S., Silveira K.R.D., Rodrigues N.B., Campolina T.B., Nacif-Pimenta R., Villegas L.E.M., Silva B.M., Lacerda M.V.G., Norris D.E., Pimenta P.F.P. Zika virus transmission to mouse ear by mosquito bite: a laboratory model that replicates the natural transmission process. *Parasit. Vectors.* 2017; 10(1):346. DOI: 10.1186/s13071-017-2286-2.
44. Uraki R., Hwang J., Jurado K.A., Householder S., Yockey L.J., Hastings A.K., Homer R.J., Iwasaki A., Fikrig E. Zika virus causes testicular atrophy. *Sci. Adv.* 2017; 3(2):e1602899. DOI: 10.1126/sciadv.1602899.
45. Sheng Z.Y., Gao N., Wang Z.Y., Cui X.Y., Zhou D.S., Fan D.Y., Chen H., Wang P.G., An J. Sertoli Cells Are Susceptible to ZIKV Infection in Mouse Testis. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2017; 7:272. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00272.

46. Shi Y., Li S., Wu Q., Sun L., Zhang J., Pan N., Wang Q., Bi Y., An J., Lu X., Gao G.F., Wang X. Vertical Transmission of the Zika Virus Causes Neurological Disorders in Mouse Offspring. *Sci. Rep.* 2018; 8(1):3541. DOI: 10.1038/s41598-018-21894-w.

47. Miller L.J., Nasar F., Schellhase C.W., Norris S.L., Kimmel A.E., Valdez S.M., Wollen-Roberts S.E., Shamblin J.D., Sprague T.R., Lugo-Roman L.A., Jarman R.G., Yoon I.K., Alera M.T., Bavari S., Pitt M.L.M., Haddow A.D. Zika Virus Infection in Syrian Golden Hamsters and Strain 13 Guinea Pigs. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2018; 98(3):864–7. DOI: 10.4269/ajtmh.17-0686.

48. Goodfellow F.T., Tesla B., Simchick G., Zhao Q., Hodge T., Brindley M.A., Stice S.L. Zika Virus Induced Mortality and Microcephaly in Chicken Embryos. *Stem Cells Dev.* 2016; 25(22):1691–7. DOI: 10.1089/scd.2016.0231.

49. Cairns D.M., Boorgu D.S.S.K., Levin M., Kaplan D.L. Niclosamide rescues microcephaly in a humanized in vivo model of Zika infection using human induced neural stem cells. *Biol. Open.* 2018; 7(1): bio031807. DOI: 10.1242/bio.031807.

50. Chen Q., Wu J., Ye Q., Ma F., Zhu Q., Wu Y., Shan C., Xie X., Li D., Zhan X., Li C., Li X.F., Qin X., Zhao T., Wu H., Shi P.Y., Man J., Qin C.F. Treatment of Human Glioblastoma with a Live

Attenuated Zika Virus Vaccine Candidate. *MBio.* 2018; 9(5):e01683–18. DOI: 10.1128/mBio.01683-18.

Authors:

Kazachinskaya E.I., Volkova N.V., Ivanova A.V. State Scientific Centre of Virology and Biotechnology “Vector”. Kol'tsovo, Novosibirsk Region, 630559, Russian Federation. E-mail: vector@vector.nsc.ru.

Об авторах:

Казачинская Е.И., Волкова Н.В., Иванова А.В. Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор». Российская Федерация, 630559, Новосибирская обл., п. Кольцово. E-mail: vector@vector.nsc.ru.

Поступила 05.09.18.

Отправлена на доработку 03.10.18.

Принята к публ. 05.12.18.