

Е.И. Казачинская, Д.В. Шаньшин, А.В. Иванова

ЛИХОРАДКА ЗИКА: РАЗРАБОТКА СРЕДСТВ ДИАГНОСТИКИ, ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ*ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», р.п. Кольцово, Российская Федерация*

Обзор посвящен анализу литературных данных о разрабатываемых средствах диагностики лихорадки Зика и выявления этиологического агента – вируса Зика (ZIKV), относящегося к семейству флавивирусов (*Flaviviridae*). Рассмотрены также варианты профилактических вакцин и противовирусных препаратов. Метод ОТ-ПЦР имеет решающее значение для подтверждения диагноза лихорадки Зика. РНК ZIKV может быть обнаружена в сыворотке крови, слюне, амниотической и цереброспинальной жидкостях, моче, сперме, вагинальных и цервикальных выделениях. Виремия при лихорадке Зика непродолжительная, в связи с чем присутствие РНК ZIKV в моче и в сперме до 26 и 80 сут соответственно расширяет временной интервал обнаружения этого патогена. Выявление антител класса IgM серологическими методами не является достаточным основанием для подтверждения недавней инфекции, так как антитела этого класса, специфичные к флавивирусам, циркулируют в кровотоке более 12 недель. Диагностическую ценность IgM имеют только для подтверждения врожденной инфекции. Существует проблема дифференциальной диагностики флавивирусных инфекций, вызываемых опасными для человека антигенно-родственными вирусами (например, денге, желтой лихорадки, лихорадки Западного Нила, клещевого и японского энцефалитов) из-за подобия их геномов и, соответственно, схожей антигенной структуры вирусных белков, особенно структурного гликопротеина Е. Более надежные результаты можно получить, используя в качестве антигена для выявления специфических антител неструктурный гликопротеин NS1, полученный методами молекулярной биологии. Этот вирусный белок также может быть использован в серологических тестах в качестве клинического индикатора при острой ЛЗ. При конструировании и исследовании 45 видов кандидатных вакцин (инактивированных, живых аттенуированных, рекомбинантных пептидных, на основе рекомбинантных ДНК и РНК, вирус-векторных и вирусоподобных частиц) против ZIKV установлено, что их защитная эффективность опосредуется индуцированными антителами, специфичными к структурному гликопротеину Е, который инициирует рецепторное связывание и слияние с мембранами инфицируемых клеток. В настоящее время нет ни одного лицензированного средства для лечения пациентов с флавивирусными инфекциями. Ведется скрининг различных препаратов с известной антивирусной активностью и одобренных для применения в клинической практике и поиск новых соединений, ингибирующих проникновение вирусных частиц в клетки хозяина (мишень – структурный гликопротеин Е) и репликацию вируса (мишени – неструктурные белки NS5, NS3, NS2B).

Ключевые слова: вирус Зика (ZIKV), лихорадка Зика (ЛЗ), диагностика, кандидатные вакцины, антивирусные препараты.

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

Для цитирования: Казачинская Е.И., Шаньшин Д.В., Иванова А.В. Лихорадка Зика: разработка средств диагностики, профилактики и лечения. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2019; 2:6–13. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-2-6-13

E.I. Kazachinskaya, D.V. Shan'shin, A.V. Ivanova

Zika Fever: Development of Diagnostics, Prevention and Treatment*State Scientific Centre of Virology and Biotechnology "Vector"; Kol'tsovo, Russian Federation*

Abstract. This review is devoted to the analysis of the literature data on the development of tools for diagnostics of Zika fever and detection of etiological agent – Zika virus (ZIKV) belonging to the *Flaviviridae* family. Preventive vaccines and antiviral drugs are also considered. RT-PCR method is critical for confirmation of Zika fever diagnosis. ZIKV RNA may be detected in blood serum, saliva, amniotic and cerebrospinal fluids, urine, semen, vaginal and cervical secretions. The duration of viremia in case of Zika fever is short; therefore the presence of ZIKV RNA in urine and sperm for up to 26 and 80 days, respectively, extends the time interval for the detection of this pathogen. Detection of IgM antibodies by serological methods is not a good reason to confirm a recent infection, since antibodies of this class, specific to flaviviruses, circulate in the bloodstream for more than 12 weeks. The IgM show high diagnostic value in confirmation of congenital infection only. There is a problem of differential diagnostics of flavivirus infections caused by antigenically related viruses that are dangerous for humans, for instance, Dengue, Yellow fever, West Nile fever viruses, tick-borne and Japanese encephalitis viruses. It is associated with the similarity of their genomes and, consequently, similar antigenic structure of viral proteins, structural glycoprotein E in particular. More reliable results can be obtained by using the nonstructural glycoprotein NS1, produced by molecular biology methods, as an antigen for the detection of specific antibodies. This viral protein can also be used in serological tests, as a clinical indicator in case of acute Zika fever. Forty five types of candidate vaccines against ZIKV, such as inactivated, live attenuated, recombinant, peptide, recombinant DNA and RNA-based, virus-vector and virus-like particle ones were designed and studied. It was established that their

protective efficacy is mediated by induced antibodies, specific to structural glycoprotein E which initiates receptor binding and fusion with the membranes of infected cells. Currently, there is no licensed preparation for treating patients with flaviviral infections. Various drugs are screened, both with known antiviral effect and approved for use in clinical practice, and new compounds that inhibit the penetration of viral particles into host cells (structural glycoprotein E being the target) and virus replication (targets are NS5, NS2B nonstructural proteins).

Key words: Zika virus, Zika fever, diagnostics, candidate vaccines, antiviral drugs.

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., Shan'shin D.V., Ivanova A.V. Zika Fever: Development of Diagnostics, Prevention and Treatment. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii* [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2019; 2:6–13. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2019-2-6-13

Received 05.09.18. Revised 03.10.18. Accepted 05.12.18.

Вирус Зика (ZIKV) является представителем антигенного комплекса вируса Spondweni, рода *Flavivirus* семейства *Flaviviridae* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser>). Строение вириона, организация генома, структура и функции вирусных белков подобны у всех представителей рода *Flavivirus* [1]. Флавивирусный вирион имеет сферическую форму с диаметром 40–60 нм, содержит в липидной оболочке, окружающей нуклеокапсид, 180 молекул гликопротеина E (envelope) и 180 молекул негликолизированного матричного протеина M (matrix). Капсид с кубическим типом симметрии, сформированный 180 молекулами белка С (capsid), содержит геном в виде линейной одноцепочечной +РНК, выполняющей функции мРНК в клетке хозяина. Геномная РНК имеет размер приблизительно 11000 пар нуклеотидов (п.н.) и кодирует полипротеин, который подвергается посттрансляционной модификации с образованием 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 [2].

ZIKV впервые изолирован в 1947 г. в Уганде из сыворотки крови обезьяны *Macaca mulatta* (макака-резус), находящейся в лихорадочном состоянии [3]. Длительное время этот вирус не считался опасным для человека, несмотря на серологические доказательства его циркуляции во многих странах Африки и Азии [4]. Эпидемия лихорадки Зика (ЛЗ), неожиданно начавшаяся в 2007 г. на острове Яп Федеральных Штатов Микронезии, к 2014 г. распространилась по всем тихоокеанским островам. В начале 2015 г. ZIKV впервые идентифицирован в Бразилии, а к концу года распространился по континентальной Южной Америке, появился в странах Центральной Америки и Карибского бассейна, а также в Мексике [1, 5, 6].

Кроме классического векторного пути при укусе синантропным комаром *Aedes aegypti* [1], ZIKV способен передаваться также и при половом контакте [7], при переливании крови [8] и трансплантации органов [9], что создает угрозу распространения ЛЗ на территории, свободные от комаров-переносчиков. По данным Роспотребнадзора, всего за период с января 2015 по 19 мая 2017 г. в мире зарегистрировано 8176 завозных случаев ЛЗ в 62 странах, в том числе 18 в РФ (<http://www.rosпотребнадзор.ru>). Инфекция, вызываемая ZIKV, приблизительно в 80 % случаев протекает бессимптомно, либо со слабовыраженной

симптоматикой [4, 5]. Среди наиболее частых симптомов при ЛЗ отмечаются макулопапулезные высыпания (в 90–96 % случаев), лихорадка (62–65 %), миалгия и артралгия (48–65 %), головная боль (45–58 %), негнойный конъюнктивит (38–55 %) и ретроорбитальные боли (40 %). Связь ZIKV с такими неврологическими расстройствами, как синдром Гийена-Барре, менингит, менингоэнцефалит и миелит, стала прослеживаться во время эпидемии ЛЗ во Французской Полинезии в течение 2013–2014 гг. [4, 10]. Нейротератогенное влияние ZIKV на эмбрионы стало очевидным при увеличении числа младенцев с микроцефалией, рожденных в Бразилии в 2015 г. от матерей, переболевших ЛЗ в первом триместре беременности [5, 6]. Инфицирование беременных женщин может приводить к самопроизвольному аборту [1], а у детей, родившихся с микроцефалией, в 55 % случаев наблюдается высокая частота аномалий сетчатки, катаракта и макулопатия [11]. Есть предположение, что со временем у детей, рожденных у матерей с бессимптомной ЛЗ, может развиваться синдром Гийена-Барре в виде паралича нижних конечностей, энцефалита, миелита или болезни глаз, приводящие к слабозрению или слепоте. Кроме того, рост психических расстройств в будущем может быть связан с бессимптомной инфекцией ZIKV у новорожденных [12].

Глобальное распространение ZIKV в современном мире способствовало углубленному исследованию патогенеза ЛЗ [13, 14], разработкам диагностических тест-систем [15] и профилактических вакцин [8], а также поиску противовирусных препаратов [16].

Диагностика лихорадки Зика. Клиническая симптоматика ЛЗ подобна лихорадкам денге и Чикунгунья [5], малярии, краснухе, кори, лептоспирозу, риккетсиозам, парво-, адено- и стрептококковым инфекциям [10], а также лихорадке Западного Нила, желтой лихорадке и герпесвирусным инфекциям [8]. Инкубационный период при ЛЗ обычно равен 2–7 сут, но может составлять до двух месяцев, болезнь также длится 2–7 сут [17]. РНК ZIKV выявляется методом ОТ-ПЦР в сыворотке крови и моче пациентов только через несколько дней после проявления симптомов заболевания [18], но этот метод имеет решающее значение для подтверждения диагноза ЛЗ. Вирусная РНК может быть обнаружена в амниотической жидкости эмбрионов, а у заболевших людей – в слюне, сперме, цереброспинальной жидкости [5], вагинальных и цервикальных выделениях

[19]. Обнаружение РНК ZIKV в плазме/сыворотке крови в образцах, собранных через неделю после начала заболевания, является сложной задачей из-за непродолжительной виремии. Присутствие РНК ZIKV в моче до 26 сут после появления симптомов расширяет временной период обнаружения этого патогена [20]. После появления симптомов лихорадки, РНК ZIKV обнаруживается в слюне и в сперме до 29 и 80 сут соответственно [21]. Лабораторные и коммерческие тест-системы ОТ-ПЦР, применяемые в настоящее время для выявления РНК ZIKV, основаны на праймерах, позволяющих амплифицировать районы кДНК, соответствующие генам prM, E, NS5, NS3 и NS1 африканского штамма MR 766 (GenBank № AY632535) и NS2b азиатской линии ZIKV [5].

Серологическое исследование по выявлению иммуноглобулинов М (IgM), обычно рано появляющихся в сыворотке крови заболевших, как правило, не является достаточно специфическим для подтверждения диагноза ЛЗ. Антитела класса IgM, специфичные к ZIKV, как и в случае с другими флавивирусами, циркулируют в кровотоке более 12 недель после заражения. Но антитела этого класса не проходят через плаценту, поэтому они могут быть хорошим маркером врожденной инфекции у новорожденных. Обнаружение в спинномозговой жидкости IgM, специфичных к ZIKV, является подтверждающим фактором неврологической инфекции [22].

Проблема дифференциальной серологической диагностики представителей рода *Flavivirus*, особенно имеющих перекрывающиеся ареалы, затруднена из-за подобия их геномов и, соответственно, схожей антигенной структуры вирусных белков [13]. Известно, что оболочечный структурный вирусный гликопротеин E ZIKV, состоящий из трех доменов (I, II и III) более чем на 50 % по общей структуре, а в петле слияния домена II – на 100 % идентичен у наиболее опасных для человека флавивирусов: денге (dengue virus, DENV), желтой лихорадки (Yellow fever virus, YFV), Западного Нила (West Nile virus, WNV), японского энцефалита (Japanese encephalitis virus, JEV) [23] и клещевого энцефалита (Tick-borne encephalitis virus, TBEV) [24]. Большинство серийно выпускаемых в настоящее время диагностических наборов для выявления антител методом ИФА на основе рекомбинантных белков E или NS1 ZIKV не обеспечивают достаточной специфичности из-за перекрестной активности этих антигенов с антителами, специфичными к DENV [25]. Рекомбинантные белки E, NS1 и NS5 ZIKV использовали при разработке мультиплексного серологического анализа для обнаружения специфических антител классов IgM и IgG. Показано, что выявление антител, специфичных к неструктурным белкам NS1 и NS5, имеет более высокую диагностическую ценность [26]. Гликопротеин NS1 ZIKV может быть использован в качестве клинического индикатора инфекции при острой ЛЗ. Показано, что моноклональные антитела выявляют этот антиген ZIKV в концентрации 1 и 10 нг/мл. Методы, разработанные на принципе вы-

явления белка NS1, могут стать альтернативой методу ПЦР и эффективным подтверждающим методом диагностики ЛЗ [27].

Эталонным методом диагностики флавивирусных инфекций остается метод редукции бляшек на культуре клеток нейтрализующими антителами, содержащимися в сыворотках крови переболевших людей. Однако этот метод (plaque reduction neutralization test, PRNT) трудоемкий и требует много времени. Для преодоления названных недостатков разработан новый высокопроизводительный PRNT с серологическим детектированием антигена ZIKV моноклональными антителами, специфичными к белку E, и антивидовыми флуоресцирующими антителами [18].

Кандидатные вакцины против ZIKV. Необходимость защиты беременных женщин от инфицирования ZIKV, недостаточная информация об инфекционных свойствах этого патогена и вызываемом им иммунитете, возможное антителозависимое усиление заболевания при наличии антител, специфичных к другим флавивирусам – основные проблемы на пути развития вакцины против ZIKV [13]. Однозначно лишь то, что разработанная вакцина будет эффективна против всех штаммов ZIKV из-за небольших генетических расхождений между ними [8].

В связи с тем, что структурный гликопротеин E флавивирусов инициирует рецепторное связывание и слияние с мембранами инфицируемых клеток, он является главной мишенью при разработке вакцин [2, 28]. Картирование эпитопов в структуре этого белка позволило предположить его потенциальную роль в индуцировании В- и Т-клеточных иммунных ответов [29]. В настоящее время в разработке находятся 45 кандидатных вакцин для экстренного использования у женщин детородного возраста, включая беременных. Используются традиционные подходы для получения инактивированных, живых аттенуированных, вирус-векторных, рекомбинантных субъединичных вакцин, на основе вирусоподобных частиц (virus-like particles, VLPs) и платформы нового типа на основе рекомбинантных ДНК и РНК [30]. Вакцина на основе очищенного препарата штамма Puerto Rico PRVABC59, инактивированного 0,05 % формалином, обеспечивала защиту мышей линии BALB/c при внутримышечном заражении в дозе 10^2 БОЕ/мл (бляшкообразующих единиц в миллилитре) бразильским штаммом ZIKV Brazil/ZKV2015, который проходит через плаценту и индуцирует фетальную микроцефалию и внутриутробное ограничение роста мышей [31]. Эта же экспериментальная вакцина стимулировала выработку нейтрализующих антител у иммунизированных макаков-резусов и их защиту при заражении в дозе 10^3 БОЕ/мл как бразильским штаммом Brazil/ZKV2015 так и пуэрториканским PRVABC59. Вирус не обнаружили в сыворотке крови, моче, спинномозговой жидкости, ректальных и вагинальных секретах иммунизированных животных [31]. Вакцина на основе инактивированного формалином ZIKV прошла фазу I клинических ис-

пытаний в 2017 г. на добровольцах [28].

Живые аттенуированные вакцины, противопоказанные при беременности, могут быть использованы для иммунизации взрослых или детей и подростков [30]. Такие вакцины производятся путем ослабления вирулентности вируса с целью сохранения его способности вызывать легкое заболевание и индуцировать полноценные иммунные реакции. Показано, что вариант ZIKV с делецией 10 нуклеотидов в 3'-нетраслируемой области вирусного генома не может инфицировать комаров. Тем не менее, такой ZIKV был иммуногенным и без развития виремии вызывал защитные реакции у инфицированных мышей линии A129, иммунодефицитных по рецептору интерферона [32]. Использование методов обратной генетики позволило обнаружить несколько инфекционных кДНК-клонов ZIKV изолята Paraiba_01/2015, выделенного в Бразилии, эффективно реплицирующихся на культуре клеток различного происхождения, в том числе нейронального и плацентарного. Авторы считают, что при ослаблении вирулентности эти кДНК-клоны могут быть использованы в качестве генетической платформы для разработки альтернативных живых аттенуированных вакцин [33]. В 2017 г. проведена фаза I клинических испытаний одновалентной живой вакцины против ZIKV и мновалентной, одновременно защищающей от ZIKV и четырех серотипов DENV [28].

Векторная вакцина на основе аденовируса серотипа 52 (RhAd52), экспрессирующая гены prM/E ZIKV, при одноразовой иммунизации индуцировала у макак-резусов синтез нейтрализующих антител и защищала их от развития виремии при заражении штаммом Brazil/ZKV2015 в дозе 10^3 БОЕ/мл [34]. Искусственную генетическую конструкцию, содержащую гены C, prM, E ZIKV (изолят KU312312.1) и ген протеазы (NS2b) WNV, клонировали в вектор pcDNA3.1. Эффективное производство химерных VLPs достигнуто в клетках линии 293T. Электронная микроскопия показала, что морфология этих VLPs согласуется с морфологией нативного ZIKV, а общее содержание белка в препаратах варьировало от 1,7 до 2,3 мг/мл. Результаты иммунизации мышей линии BALB/c показали, что VLPs стимулировали синтез нейтрализующих антител, специфичных к ZIKV [35]. Показана высокая иммуногенность фаговых VLPs, несущих аминокислотные последовательности, отображающие множественные В-клеточные эпитопы гликопротеина E ZIKV [36]. Использование в качестве вакцины ДНК, экспрессирующей гены prM/E ZIKV, продемонстрировало полную защиту от инфицирования полупермиссивных и иммунодефицитных мышей линии BALB/c и C57BL/6, соответственно, при их заражении штаммами Brazil/ZKV2015 и PRVABC59 в дозе 10^2 БОЕ/мл [31]. Показано, что введение синтетически синтезированных ДНК, кодирующих гены prM и E штаммов MR766 и Brazilian-2016, полностью защищало мышей линии C57BL/6 от повреждения семенников и сперматозоидов, а также препятствовало персистен-

ции вируса в яичках при заражении животных этими штаммами ZIKV [37]. Химерная рекомбинантная вакцина, названная ChinZIKV, получена на основе лицензированной аттенуированной вакцины против JEV (штамм SA14-14-2) путем замены генов prM/E JEV соответствующей областью генов ZIKV азиатского штамма FSS1302531. Исследования *in vitro* показали, что ChinZIKV сохраняет репликативную активность и генетическую стабильность. Однократная иммунизация этой вакциной макак-резусов, а также иммунодефицитных мышей линии A129 и иммунокомпетентных мышей линии BALB/c вызывала формирование устойчивого и длительного иммунного ответа, обеспечивающего полную защиту животных от заражения ZIKV (с предварительным введением мышам линии BALB/c антител против интерферона, который подавляет репликацию ZIKV у иммунокомпетентных мышей). Инфицирование беременных мышей, ранее иммунизированных препаратом ChinZIKV, не вызывало внутриутробного повреждения эмбрионов [38]. Вакцины против ZIKV разрабатываются и на основе мРНК, инкапсулированных липидными наночастицами. Например, две дозы инкапсулированной мРНК, кодирующей гены prM и E штамма Micronesia 2007, с мутацией в последовательности эпитопа петли слияния белка E, индуцировали синтез нейтрализующих антител в титре 1/100000 у иммунодефицитных мышей двух линий (AG129 и C57BL/6), что обеспечивало защиту животных от заражения ZIKV (штамм Malaysia 1966) в дозе 10^4 БОЕ/мл [39]. В целом, при конструировании и исследовании кандидатных вакцин против ZIKV, установлено, что их защитная эффективность опосредуется индуцированными антителами, специфичными к структурному гликопротеину E и имеющими биологическую активность в виде нейтрализации нативного вируса [28].

Современные подходы к разработке лекарственных препаратов против ZIKV. В настоящее время нет ни одного лицензированного противовирусного средства для лечения пациентов с флавивирусными инфекциями. В поиске антивирусных препаратов для борьбы с болезнью, вызываемой ZIKV, используются различные подходы и методологии – от тестирования конкретных соединений с известной антивирусной активностью до библиотек, состоящих из сотен биоактивных молекул, многие из которых уже одобрены FDA (Food and Drug Administration, USA) для применения в клинической практике, причем многие из этих молекул являются препаратами широкого спектра действия. Например, тестировались аналоги нуклеозидов, ингибиторы полимеразы, иммуномодуляторы, антибиотики, противовоспалительные препараты, антималярийные, антигельминтные средства и т.д. В обзоре J.C. Saiz *et al.* [16] приведена сводная таблица по результатам исследований этих препаратов на культурах клеток животного и человеческого происхождения. Авторы отмечают, что необходима тщательная проверка терапевтических препаратов, так как основными полу-

чателями антивирусной терапии при ЛЗ будут беременные женщины.

Неструктурный белок NS5 ZIKV является главной мишенью для поиска противовирусных средств, так как состоит из двух молекул: N-концевой метилтрансферазы и С-концевой РНК-зависимой РНК-полимеразы, что определяет его центральную роль в репликации вирусной РНК. Ключевые С-концевые аминокислотные остатки белка NS5 ZIKV схожи с аналогичной структурой вирусов Японского энцефалита и гепатита С. Конформация полимеразы зависит от метилтрансферазы, что позволяет более эффективно удлинять вирусную РНК *in vitro*. Скрининг ингибиторов этих молекул ZIKV, предположительно, позволит обнаружить наиболее эффективные противовирусные агенты [40]. Белок NS3 (хеликаза), а именно его сайт связывания с вирусной РНК, также является многообещающей мишенью для разработки терапевтических средств против ZIKV [41]. Протеазный комплекс секреторных белков NS2B и NS3 играет важную роль в процессинге флавирусного полипротеина и, таким образом, представляет собой привлекательную потенциальную мишень для лекарственных препаратов [42]. Несколько видов нуклеозидных аналогов показали эффективность против ZIKV на культуре клеток Vero. Один из этих препаратов 7-deaza-2'-CMA, проявивший активность на культуре клеток в 50 % эффективной концентрации (effective concentration, EC50) равной 9,6 мМ, с индексом селективности (Selectivity index, SI) 7, влиял на задержку прогрессирования заболевания и на уменьшение вирусной нагрузки в сыворотках крови иммуносупрессивных мышей линии AG129, получавших лекарство один раз в сутки [43]. Софосбувир (нуклеотидный аналог, одобренный FDA для лечения гепатита С) способствовал уменьшению количества белка NS1 в инфицированных нейрорепродуктивных стволовых клетках человека и ингибировал репликацию ZIKV в клетках плаценты с EC50 1–5 мМ и с SI > 4. Этот препарат при пероральном введении в концентрации 33 мг в сутки также повышал выживаемость до 50 % у мышей линии C57BL/6J, которым заранее были введены антитела против интерферона [44]. При скрининге 2816 препаратов выбрали три потенциальных кандидата, уже одобренных для использования по разным терапевтическим показаниям в США и других странах – темпорфин, никлозамин и нитазоксанид. Наиболее эффективное соединение темпорфин не только ингибировало репликацию ZIKV в нейронах и в клетках плаценты человека, но и предотвращало развитие виремии и смертность у иммунодефицитных мышей. На основе результатов структурного моделирования было высказано предположение, что этот препарат связывает сайты белка NS3, необходимые для его стыковки с белком NS2B [45]. Широко используемый антималярийный препарат хлорохин, разрешенный к применению у беременных женщин с целью защиты от плазмодия и ранее показавший антивирусную активность против вирусов гриппа и иммунодефицита человека, DENV,

JEV, WNV, также ингибировал и ZIKV на культурах клеток: Vero, мышинных нейронах, человеческих стволовых и эндотелиальных клетках микрососудов мозга [46]. Несколько препаратов, используемых для лечения рака, протестированы на способность ингибировать репликацию ZIKV. Obatoclax, SaliPhe и Gemcitabine подавляли инфекционность ZIKV на культуре эпителиальных клеток сетчатки в концентрациях, которые были ниже цитотоксических. Комбинация Obatoclax и SaliPhe в наномолярных концентрациях показала синергический эффект против ZIKV [47]. Другие химические соединения, например, эпигаллокатехин гидрат и полифенол, присутствующие во многих натуральных продуктах (в зеленом чае, сельдерее, брокколи, зеленом перце и куркуме), проявляют активность против ZIKV с EC50, соответствующей 21,4 мМ [48].

Ингибирование проникновения вирусных частиц в клетки хозяина через рецепторное взаимодействие гликопротеина Е оказалось успешной моделью при исследовании многих флавириусов. Использование специфических нейтрализующих антител, специфичных к этому белку, представляется потенциальной стратегией терапии флавириусных инфекций [2, 16]. Недавно было показано, что внутрибрюшинное введение беременным мышам линии C57BL/6 сыворотки крови переболевшего человека способствовало подавлению репликации ZIKV, уменьшало количество инфицированных клеток-предшественников нейронов в тканях мозга эмбрионов и предотвращало микроцефалию [49]. Гибридные человеческие антитела, распознающие различные эпитопы на гликопротеине Е и нейтрализующие ZIKV *in vitro*, при введении беременным мышам линии C57BL/6 заметно уменьшали плацентарную инфекцию, патологию тканей эмбрионов и их смертность [50].

Таким образом, длительная персистенция ZIKV в биологических жидкостях инфицированных людей и дополнительные способы передачи: при половом контакте, переливании крови и трансплантации органов, способствуют его глобальному распространению в мире. В течение одного десятилетия ZIKV распространился на новые географические территории, где циркулируют антигенно-родственные ему флавириусы, опасные для человека. Многие патогены (малярийный плазмодий, вирусы Чикунгунья, краснухи, кори и др.) вызывают болезни со сходными клиническими признаками. Ранняя дифференциальная диагностика инфекции, вызываемой ZIKV, очень важна, так как последствия явной и бессимптомной ЛЗ могут оказаться угрожающими для новорожденных детей, инфицированных внутриутробно. Необходимость защиты беременных женщин от инфицирования ZIKV также определяет направление разработок профилактических вакцин и антивирусных препаратов.

Работа выполнена в рамках темы ГЗ-9/18 плана основных мероприятий ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора на 2018 г.

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

Список литературы

1. Yun S.I., Lee Y.M. Zika virus: An emerging flavivirus. *J. Microbiol.* 2017; 55(3):204–19. DOI: 10.1007/s12275-017-7063-6.
2. Liang H., Yang R., Liu Z., Li M., Liu H., Jin X. Recombinant Zika virus envelope protein elicited protective immunity against Zika virus immunocompetent mice. *PLoS One.* 2018; 13(3):e0194860. DOI: 10.1371/journal.pone.0194860.
3. Dick G.W., Kitchen S.F., Haddow A.J. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1952; 46(5):509–20. DOI: 10.1016/0035-9203(52)90042-4.
4. 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.
5. 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.
6. Kim Y.H., Lee J., Kim Y.E., Chong C.K., Pinchemel Y., Reisdörfer F., Coelho J.B., Dias R.F., Bae P.K., Gusmão Z.P.M., Ahn H.J., Nam H.W. Development of a Rapid Diagnostic Test Kit to Detect IgG/IgM Antibody against Zika Virus Using Monoclonal Antibodies to the Envelope and Non-structural Protein 1 of the Virus. *Korean J. Parasitol.* 2018; 56(1):61–70. DOI: 10.3347/kjp.2018.56.1.61.
7. D'Ortenzio E., Matheron S., Yazdanpanah Y., de Lamballerie X., Hubert B., Piorkowski G., Maquart M., Descamps D., Damond F., Leparc-Goffart I. Evidence of Sexual Transmission of Zika Virus. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374(22):2195–8. DOI: 10.1056/NEJMc1604449.
8. Wahid B., Ali A., Rafique S., Idrees M. Current status of therapeutic and vaccine approaches against Zika virus. *Eur. J. Intern. Med.* 2017; 44:12–8. DOI: 10.1016/j.ejim.2017.08.001.
9. 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.
10. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Топорков А.В., Викторов Д.В., Смельянский 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.
11. Ventura C.V., Maia M., Travassos S.B., Martins T.T., Patriota F., Nunes M.E., Agra C., Torres V.L., van der Linden V., Ramos R.C., Rocha M.A., Silva P.S., Ventura L.O., Belfort R. Jr. Risk Factors Associated With the Ophthalmoscopic Findings Identified in Infants With Presumed Zika Virus Congenital Infection. *JAMA Ophthalmol.* 2016; 134(8):912–8. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2016.1784.
12. Torales J., Barrios I. The Zika virus beyond microcephaly: will we face an increase in mental disorders? *Medwave.* 2017; 17(1):e6869. DOI: 10.5867/medwave.2017.01.6869.
13. Andrade D.V., Harris E. Recent advances in understanding the adaptive immune response to Zika virus and the effect of previous flavivirus exposure. *Virus Res.* 2018; 254:27–33. DOI: 10.1016/j.virusres.2017.06.019.
14. 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.
15. Singh R.K., Dhama K., Karthik K., Tiwari R., Khandia R., Munjal A., Iqbal H.M.N., Malik Y.S., Bueno-Mari R. Advances in Diagnosis, Surveillance, and Monitoring of Zika Virus: An Update. *Front Microbiol.* 2018; 8:2677. DOI: 10.3389/fmicb.2017.02677.
16. Saiz J.C., Martin-Acebes M.A. The Race To Find Antivirals for Zika Virus. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61(6). pii: e00411–17. DOI: 10.1128/AAC.00411-17.
17. Венгеров Ю.Я., Парфенова О.В. Лихорадка Зика (обзор литературы). *Лечащий врач.* 2016; 3:73–6.
18. Koishi A.C., Suzukawa A.A., Zanluca C., Camacho D.E., Comach G., Duarte Dos Santos C.N. Development and evaluation of a novel high-throughput image-based fluorescent neutralization test for detection of Zika virus infection. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2018; 12(3):e0006342. DOI: 10.1371/journal.pntd.0006342.
19. Nicastri 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.
20. Rossini G., Gaibani P., Vocale C., Cagarelli R., Landini M.P. Comparison of Zika virus (ZIKV) RNA detection in plasma, whole blood and urine – Case series of travel-associated ZIKV infection imported to Italy, 2016. *J. Infect.* 2017; 75(3):242–5. DOI: 10.1016/j.jinf.2017.05.021.
21. Paz-Bailey G., Rosenberg E.S., Doyle K., Munoz-Jordan J., Santiago G.A., Klein L., Perez Padilla J., Medina F.A., Waterman S.H., Gubern C.G., Alvarado L.I., Sharp T.M. Persistence of Zika Virus in Body Fluids – Preliminary Report. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379(13):1234–43. DOI: 10.1056/NEJMoal1613108.
22. Cordeiro M.T., Brito C.A., Pena L.J., Castanha P.M., Gil L.H., Lopes K.G., Dhalia R., Meneses J.A., Ishigami A.C., Mello L.M., Alencar L.X., Guarines K.M., Rodrigues L.C., Marques E.T. Results of a Zika Virus (ZIKV) Immunoglobulin M-Specific Diagnostic Assay Are Highly Correlated With Detection of Neutralizing Anti-ZIKV Antibodies in Neonates With Congenital Disease. *J. Infect. Dis.* 2016; 214(12):1897–904. DOI: 10.1093/infdis/jiw477.
23. 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.
24. Duehr J., Lee S., Singh G., Foster G.A., Krysztof D., Stramer S.L., Bermúdez González M.C., Menichetti E., Geretschläger R., Gabriel C., Simon V., Lim J.K., Krammer F. Tick-borne encephalitis virus vaccine-induced human antibodies mediate negligible enhancement of Zika virus infection *in vitro* and in a mouse model. *mSphere.* 2018; 3(1):e00011–18. DOI: 10.1128/mSphereDirect.00011-18.
25. Saffronetz D., Sloan A., Stein D.R., Mendoza E., Barairo N., Ranadheera C., Scharikow L., Holloway K., Robinson A., Traykova-Andonova M., Makowski K., Dimitrova K., Giles E., Hiebert J., Mogk R., Beddome S., Drebot M. Evaluation of 5 Commercially Available Zika Virus Immunoassays. *Emerg. Infect. Dis.* 2017; 23(9):1577–80. DOI: 10.3201/eid2309.162043.
26. Wong S.J., Furuya A., Zou J., Xie X., Dupuis A.P. 2nd, Kramer L.D., Shi P.Y. A Multiplex Microsphere Immunoassay for Zika Virus Diagnosis. *EBioMedicine.* 2017; 16:136–40. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.01.008.
27. Lee K.H., Zeng H. Aptamer-Based ELISA Assay for Highly Specific and Sensitive Detection of Zika NS1 Protein. *Anal. Chem.* 2017; 89(23):12743–8. DOI: 10.1021/acs.analchem.7b02862.
28. Du L., Zhou Y., Jiang S. The latest advancements in Zika virus vaccine development. *Expert. Rev. Vaccines.* 2017; 16(10):951–4. DOI: 10.1080/14760584.2017.1363648.
29. Pardy R.D., Rajah M.L., Condotta S.A., Taylor N.G., Sagan S.M., Richer M.J. Analysis of the T Cell Response to Zika Virus and Identification of a Novel CD8⁺ T Cell Epitope in Immunocompetent Mice. *PLoS Pathog.* 2017; 13(2):e1006184. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006184.
30. Durbin A., Wilder-Smith A. An update on Zika vaccine developments. *Expert. Rev. Vaccines.* 2017; 16(8):781–7. DOI: 10.1080/14760584.2017.1345309.
31. Larocca R.A., Abbink P., Peron J.P., Zanolto P.M., Iampietro M.J., Badamchi-Zadeh A., Boyd M., Ng'ang'a D., Kirilova M., Nityanandam R., Mercado N.B., Li Z., Moseley E.T., Bricault C.A., Borducchi E.N., Giglio P.B., Jetton D., Neubauer G., Nkolola J.P., Maxfield L.F., De La Barrera R.A., Jarman R.G., Eckels K.H., Michael N.L., Thomas S.J., Barouch D.H. Vaccine protection against Zika virus from Brazil. *Nature.* 2016; 536(7617):474–8. DOI: 10.1038/nature18952.
32. Shan C., Muruato A.E., Nunes B.T.D., Luo H., Xie X., Medeiros D.B.A., Wakamiya M., Tesh R.B., Barrett A.D., Wang T., Weaver S.C., Vasconcelos P.F.C., Rossi S.L., Shi P.Y. A live-attenuated Zika virus vaccine candidate induces sterilizing immunity in mouse models. *Nat. Med.* 2017; 23(6):763–7. DOI: 10.1038/nm.4322.
33. Tsatsarkin K.A., Kenney H., Chen R., Liu G., Manukyan H., Whitehead S.S., Laassri M., Chumakov K., Pletnev A.G. A Full-Length Infectious cDNA Clone of Zika Virus from the 2015 Epidemic in Brazil as a Genetic Platform for Studies of Virus-Host Interactions and Vaccine Development. *mBio.* 2016; 7(4):e01114–16. DOI: 10.1128/mBio.01114-16.
34. Abbink P., Larocca R.A., De La Barrera R.A., Bricault C.A., Moseley E.T., Boyd M., Kirilova M., Li Z., Ng'ang'a D., Nanayakkara O., Nityanandam R., Mercado N.B., Borducchi E.N., Agarwal A., Brinkman A.L., Cabral C., Chandrashekar A., Giglio P.B., Jetton D., Jimenez J., Lee B.C., Mojta S., Molloy K., Shetty M., Neubauer G.H., Stephenson K.E., Peron J.P., Zanolto P.M., Misamore J., Finneyfrock B., Lewis M.G., Alter G., Modjarrad K., Jarman R.G., Eckels K.H., Michael N.L., Thomas S.J., Barouch D.H. Protective efficacy of multiple vaccine platforms against Zika virus challenge in rhesus monkeys. *Science.* 2016; 353(6304):1129–32. DOI: 10.1126/science.1256157.
35. Garg H., Sedano M., Plata G., Punke E.B., Joshi A. Development of Virus-Like-Particle Vaccine and Reporter Assay for Zika Virus. *J. Virol.* 2017; 91(20):e00834-17. DOI: 10.1128/JVI.00834-17.

36. Basu R., Zhai L., Contreras A., Tumban E. Immunization with phage virus-like particles displaying Zika virus potential B-cell epitopes neutralizes Zika virus infection of monkey kidney cells. *Vaccine*. 2018; 36(10):1256–64. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.01.056.
37. Muthumani K., Griffin B.D., Agarwal S., Kudchodkar S.B., Reuschel E.L., Choi H., Kravnyak K.A., Duperret E.K., Keaton A.A., Chung C., Kim Y.K., Booth S.A., Racine T., Yan J., Morrow M.P., Jiang J., Lee B., Ramos S., Broderick K.E., Reed C.C., Khan A.S., Humeau L., Ugen K.E., Park Y.K., Maslow J.N., Sardesai N.Y., Joseph Kim J., Kobinger G.P., Weiner D.B. *In vivo* protection against ZIKV infection and pathogenesis through passive antibody transfer and active immunisation with a prMEnv DNA vaccine. *NPJ Vaccines*. 2016; 1:16021. DOI: 10.1038/npjvaccines.2016.21.
38. Li X.F., Dong H.L., Wang H.J., Huang X.Y., Qiu Y.F., Ji X., Ye Q., Li C., Liu Y., Deng Y.Q., Jiang T., Cheng G., Zhang F.C., Davidson A.D., Song Y.J., Shi P.Y., Qin C.F. Development of a chimeric Zika vaccine using a licensed live-attenuated flavivirus vaccine as backbone. *Nat. Commun.* 2018; 9(1): 673. DOI: 10.1038/s41467-018-02975-w.
39. Richner J.M., Himansu S., Dowd K.A., Butler S.L., Salazar V., Fox J.M., Julander J.G., Tang W.W., Shresta S., Pierson T.C., Ciaramella G., Diamond M.S. Modified mRNA Vaccines Protect against Zika Virus Infection. *Cell*. 2017; 169(1):176. DOI: 10.1016/j.cell.2017.03.016.
40. Ramharack P., Soliman M.E.S. Zika virus NS5 protein potential inhibitors: an enhanced in silico approach in drug discovery. *J. Biomol. Struct. Dyn.* 2018; 36(5):1118–33. DOI: 10.1080/07391102.2017.1313175.
41. Mottin M., Braga R.C., da Silva R.A., Silva J.H.M.D., Perryman A.L., Ekins S., Andrade C.H. Molecular dynamics simulations of Zika virus NS3 helicase: Insights into RNA binding site activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017; 492(4):643–51. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.03.070.
42. Kang C., Keller T.H., Luo D. Zika Virus Protease: An Antiviral Drug Target. *Trends Microbiol.* 2017. 25(10):797–808. DOI: 10.1016/j.tim.2017.07.001.
43. Zmurko J., Marques R.E., Schols D., Verbeken E., Kaptein S.J., Neyts J. The Viral Polymerase Inhibitor 7-Deaza-2'-C-Methyladenosine Is a Potent Inhibitor of In Vitro Zika Virus Replication and Delays Disease Progression in a Robust Mouse Infection Model. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2016; 10(5):e0004695. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004695.
44. Bullard-Feibelman K.M., Govero J., Zhu Z., Salazar V., Veselinovic M., Diamond M.S., Geiss B.J. The FDA-approved drug sofosbuvir inhibits Zika virus infection. *Antiviral. Res.* 2017; 137: 134–40. DOI: 10.1016/j.antiviral.2016.11.023.
45. Li Z., Brecher M., Deng Y.Q., Zhang J., Sakamuru S., Liu B., Huang R., Koetzier C.A., Allen C.A., Jones S.A., Chen H., Zhang N.N., Tian M., Gao F., Lin Q., Banavali N., Zhou J., Boles N., Xia M., Kramer L.D., Qin C.F., Li H. Existing drugs as broad-spectrum and potent inhibitors for Zika virus by targeting NS2B-NS3 interaction. *Cell Res.* 2017; 27(8):1046–64. DOI: 10.1038/cr.2017.88.
46. Delvecchio R., Higa L.M., Pezzuto P., Valadão A.L., Garcez P.P., Monteiro F.L., Loiola E.C., Dias A.A., Silva F.J., Aliota M.T., Caine E.A., Osorio J.E., Bellio M., O'Connor D.H., Rehen S., de Aguiar R.S., Savarino A., Campanati L., Tanuri A. Chloroquine, an Endocytosis Blocking Agent, Inhibits Zika Virus Infection in Different Cell Models. *Viruses*. 2016. 8(12): pii: E322. DOI: 10.3390/v8120322.
47. Kuivanen S., Bepalov M.M., Nandania J., Ianevski A., Velagapudi V., De Brabander J.K., Kainov D.E., Vapalahti O. Obatoclox, salphenylhalamide and gemcitabine inhibit Zika virus infection in vitro and differentially affect cellular signaling, transcription and metabolism. *Antiviral. Res.* 2017; 139:117–28. DOI: 10.1016/j.antiviral.2016.12.022.
48. Carneiro B.M., Batista M.N., Braga A.C.S., Nogueira M.L., Rahal P. The green tea molecule EGCG inhibits Zika virus entry. *Virology*. 2016; 496:215–18. DOI: 10.1016/j.virol.2016.06.012.
49. Wang S., Hong S., Deng Y.Q., Ye Q., Zhao L.Z., Zhang F.C., Qin C.F., Xu Z. Transfer of convalescent serum to pregnant mice prevents Zika virus infection and microcephaly in offspring. *Cell Res.* 2017; 27(1):158–60. DOI: 10.1038/cr.2016.144.
50. Sappaparu G., Fernandez E., Kose N., Bin Cao, Fox J.M., Bombardi R.G., Zhao H., Nelson C.A., Bryan A.L., Barnes T., Davidson E., Mysorekar I.U., Fremont D.H., Doranz B.J., Diamond M.S., Crowe J.E. Neutralizing human antibodies prevent Zika virus replication and fetal disease in mice. *Nature*. 2016; 540(7633):443–7. DOI: 10.1038/nature20564.
- DOI: 10.1371/journal.pone.0194860.
3. Dick G.W., Kitchen S.F., Haddock A.J. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1952; 46(5):509–20. DOI: 10.1016/0035-9203(52)90042-4.
4. 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.
5. 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.
6. Kim Y.H., Lee J., Kim Y.E., Chong C.K., Pinchemel Y., Reisdörfer F., Coelho J.B., Dias R.F., Bae P.K., Gusmão Z.P.M., Ahn H.J., Nam H.W. Development of a Rapid Diagnostic Test Kit to Detect IgG/IgM Antibody against Zika Virus Using Monoclonal Antibodies to the Envelope and Non-structural Protein 1 of the Virus. *Korean J. Parasitol.* 2018; 56(1):61–70. DOI: 10.3347/kjp.2018.56.1.61.
7. D'Ortenzio E., Matheron S., Yazdanpanah Y., de Lamballerie X., Hubert B., Piorkowski G., Maquart M., Descamps D., Damond F., Leparc-Goffart I. Evidence of Sexual Transmission of Zika Virus. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374(22):2195–8. DOI: 10.1056/NEJMc1604449.
8. Wahid B., Ali A., Rafique S., Idrees M. Current status of therapeutic and vaccine approaches against Zika virus. *Eur. J. Intern. Med.* 2017; 44:12–8. DOI: 10.1016/j.ejim.2017.08.001.
9. 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.
10. 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.
11. Ventura C.V., Maia M., Travassos S.B., Martins T.T., Patriota F., Nunes M.E., Agra C., Torres V.L., van der Linden V., Ramos R.C., Rocha M.A., Silva P.S., Ventura L.O., Belfort R. Jr. Risk Factors Associated With the Ophthalmoscopic Findings Identified in Infants With Presumed Zika Virus Congenital Infection. *JAMA Ophthalmol.* 2016; 134(8):912–8. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2016.1784.
12. Torales J., Barrios I. The Zika virus beyond microcephaly: will we face an increase in mental disorders? *Medwave*. 2017; 17(1):e6869. DOI: 10.5867/medwave.2017.01.6869.
13. Andrade D.V., Harris E. Recent advances in understanding the adaptive immune response to Zika virus and the effect of previous flavivirus exposure. *Virus Res.* 2018; 254:27–33. DOI: 10.1016/j.virusres.2017.06.019.
14. 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.
15. Singh R.K., Dhama K., Karthik K., Tiwari R., Khandia R., Munjal A., Iqbal H.M.N., Malik Y.S., Bueno-Mari R. Advances in Diagnosis, Surveillance, and Monitoring of Zika Virus: An Update. *Front Microbiol.* 2018; 8:2677. DOI: 10.3389/fmicb.2017.02677.
16. Saiz J.C., Martin-Acebes M.A. The Race To Find Antivirals for Zika Virus. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2017; 61(6). pii: e00411–17. DOI: 10.1128/AAC.00411-17.
17. Vengerov Yu.Ya., Parfenova O.V. Zika fever (Literature Review). *Lechashchii Vrach [Physician]*. 2016; 3:73–6.
18. Koishi A.C., Suzukawa A.A., Zanluca C., Camacho D.E., Comach G., Duarte Dos Santos C.N. Development and evaluation of a novel high-throughput image-based fluorescent neutralization test for detection of Zika virus infection. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2018; 12(3):e0006342. DOI: 10.1371/journal.pntd.0006342.
19. Nicastri 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.
20. Rossini G., Gaibani P., Vocale C., Cagarelli R., Landini M.P. Comparison of Zika virus (ZIKV) RNA detection in plasma, whole blood and urine – Case series of travel-associated ZIKV infection imported to Italy, 2016. *J. Infect.* 2017; 75(3):242–5. DOI: 10.1016/j.jinf.2017.05.021.
21. Paz-Bailey G., Rosenberg E.S., Doyle K., Munoz-Jordan J., Santiago G.A., Klein L., Perez Padilla J., Medina F.A., Waterman S.H., Gubern C.G., Alvarado L.I., Sharp T.M. Persistence of Zika Virus in Body Fluids – Preliminary Report. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379(13):1234–43. DOI: 10.1056/NEJMoal1613108.
22. Cordeiro M.T., Brito C.A., Pena L.J., Castanha P.M., Gil L.H., Lopes K.G., Dhalia R., Meneses J.A., Ishigami A.C., Mello L.M., Alencar L.X., Guarines K.M., Rodrigues L.C., Marques E.T. Results

References

1. Yun S.I., Lee Y.M. Zika virus: An emerging flavivirus. *J. Microbiol.* 2017; 55(3):204–19. DOI: 10.1007/s12275-017-7063-6.
2. Liang H., Yang R., Liu Z., Li M., Liu H., Jin X. Recombinant Zika virus envelope protein elicited protective immunity against Zika virus immunocompetent mice. *PLoS One*. 2018; 13(3):e0194860.

of a Zika Virus (ZIKV) Immunoglobulin M-Specific Diagnostic Assay Are Highly Correlated With Detection of Neutralizing Anti-ZIKV Antibodies in Neonates With Congenital Disease. *J. Infect Dis.* 2016; 214(12):1897–904. DOI: 10.1093/infdis/jiw477.

23. Priyamvada L., Quicke K.M., Hudson W.H., Onlamoon N., Sewatanon J., Edupuganti S., Pattanapanyasat K., Choekhaibulkit 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.

24. Duehr J., Lee S., Singh G., Foster G.A., Krystof D., Stramer S.L., Bermúdez González M.C., Menichetti E., Geretschlager R., Gabriel C., Simon V., Lim J.K., Krammer F. Tick-borne encephalitis virus vaccine-induced human antibodies mediate negligible enhancement of Zika virus infection *in vitro* and in a mouse model. *mSphere.* 2018; 3(1):e00011–18. DOI: 10.1128/mSphereDirect.00011-18.

25. Safronetz D., Sloan A., Stein D.R., Mendoza E., Barairo N., Ranadheera C., Scharikow L., Holloway K., Robinson A., Traykova-Andonova M., Makowski K., Dimitrova K., Giles E., Hiebert J., Mogk R., Beddome S., Drebot M. Evaluation of 5 Commercially Available Zika Virus Immunoassays. *Emerg. Infect. Dis.* 2017; 23(9):1577–80. DOI: 10.3201/eid2309.162043.

26. Wong S.J., Furuya A., Zou J., Xie X., Dupuis A.P. 2nd, Kramer L.D., Shi P.Y. A Multiplex Microsphere Immunoassay for Zika Virus Diagnosis. *EBioMedicine.* 2017; 16:136–40. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.01.008.

27. Lee K.H., Zeng H. Aptamer-Based ELISA Assay for Highly Specific and Sensitive Detection of Zika NS1 Protein. *Anal. Chem.* 2017; 89(23):12743–8. DOI: 10.1021/acs.analchem.7b02862.

28. Du L., Zhou Y., Jiang S. The latest advancements in Zika virus vaccine development. *Expert. Rev. Vaccines.* 2017; 16(10):951–4. DOI: 10.1080/14760584.2017.1363648.

29. Pardy R.D., Rajah M.M., Condotta S.A., Taylor N.G., Sagan S.M., Richer M.J. Analysis of the T Cell Response to Zika Virus and Identification of a Novel CD8⁺ T Cell Epitope in Immunocompetent Mice. *PLoS Pathog.* 2017; 13(2):e1006184. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006184.

30. Durbin A., Wilder-Smith A. An update on Zika vaccine developments. *Expert. Rev. Vaccines.* 2017; 16(8):781–7. DOI: 10.1080/14760584.2017.1345309.

31. Larocca R.A., Abbink P., Peron J.P., Zanolto P.M., Iampietro M.J., Badamchi-Zadeh A., Boyd M., Ng'ang'a D., Kirilova M., Nityanandam R., Mercado N.B., Li Z., Moseley E.T., Bricault C.A., Borducchi E.N., Giglio P.B., Jetton D., Neubauer G., Nkolola J.P., Maxfield L.F., De La Barrera R.A., Jarman R.G., Eckels K.H., Michael N.L., Thomas S.J., Barouch D.H. Vaccine protection against Zika virus from Brazil. *Nature.* 2016; 536(7617):474–8. DOI: 10.1038/nature18952.

32. Shan C., Muruato A.E., Nunes B.T.D., Luo H., Xie X., Medeiros D.B.A., Wakamiya M., Tesh R.B., Barrett A.D., Wang T., Weaver S.C., Vasconcelos P.F.C., Rossi S.L., Shi P.Y. A live-attenuated Zika virus vaccine candidate induces sterilizing immunity in mouse models. *Nat. Med.* 2017; 23(6):763–7. DOI: 10.1038/nm.4322.

33. Tsatsarkin K.A., Kenney H., Chen R., Liu G., Manukyan H., Whitehead S.S., Laassri M., Chumakov K., Pletnev A.G. A Full-Length Infectious cDNA Clone of Zika Virus from the 2015 Epidemic in Brazil as a Genetic Platform for Studies of Virus-Host Interactions and Vaccine Development. *mBio.* 2016; 7(4):e01114–16. DOI: 10.1128/mBio.01114-16.

34. Abbink P., Larocca R.A., De La Barrera R.A., Bricault C.A., Moseley E.T., Boyd M., Kirilova M., Li Z., Ng'ang'a D., Nanayakkara O., Nityanandam R., Mercado N.B., Borducchi E.N., Agarwal A., Brinkman A.L., Cabral C., Chandrashekar A., Giglio P.B., Jetton D., Jimenez J., Lee B.C., Mojta S., Molloy K., Shetty M., Neubauer G.H., Stephenson K.E., Peron J.P., Zanolto P.M., Misamore J., Finneyfrock B., Lewis M.G., Alter G., Modjarrad K., Jarman R.G., Eckels K.H., Michael N.L., Thomas S.J., Barouch D.H. Protective efficacy of multiple vaccine platform forms against Zika virus challenge in rhesus monkeys. *Science.* 2016; 353(6304):1129–32. DOI: 10.1126/science.aah6157.

35. Garg H., Sedano M., Plata G., Punke E.B., Joshi A. Development of Virus-Like-Particle Vaccine and Reporter Assay for Zika Virus. *J. Virol.* 2017; 91(20):e00834–17. DOI: 10.1128/JVI.00834-17.

36. Basu R., Zhai L., Contreras A., Tumban E. Immunization with phage virus-like particles displaying Zika virus potential B-cell epitopes neutralizes Zika virus infection of monkey kidney cells. *Vaccine.* 2018; 36(10):1256–64. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.01.056.

37. Muthumani K., Griffin B.D., Agarwal S., Kudchodkar S.B., Reuschel E.L., Choi H., Kravnyak K.A., Duperret E.K., Keaton A.A., Chung C., Kim Y.K., Booth S.A., Racine T., Yan J., Morrow M.P., Jiang J., Lee B., Ramos S., Broderick K.E., Reed C.C., Khan A.S., Humeau L., Ugen K.E., Park Y.K., Maslow J.N., Sardesai N.Y., Joseph Kim J., Kobinger G.P., Weiner D.B. *In vivo* protection against

ZIKV infection and pathogenesis through passive antibody transfer and active immunisation with a prMEnv DNA vaccine. *NPJ Vaccines.* 2016; 1:16021. DOI: 10.1038/npjvaccines.2016.21.

38. Li X.F., Dong H.L., Wang H.J., Huang X.Y., Qiu Y.F., Ji X., Ye Q., Li C., Liu Y., Deng Y.Q., Jiang T., Cheng G., Zhang F.C., Davidson A.D., Song Y.J., Shi P.Y., Qin C.F. Development of a chimeric Zika vaccine using a licensed live-attenuated flavivirus vaccine as backbone. *Nat. Commun.* 2018; 9(1): 673. DOI: 10.1038/s41467-018-02975-w.

39. Richner J.M., Himansu S., Dowd K.A., Butler S.L., Salazar V., Fox J.M., Julander J.G., Tang W.W., Shresta S., Pierson T.C., Ciaramella G., Diamond M.S. Modified mRNA Vaccines Protect against Zika Virus Infection. *Cell.* 2017; 169(1):176. DOI: 10.1016/j.cell.2017.03.016.

40. Ramharack P., Soliman M.E.S. Zika virus NS5 protein potential inhibitors: an enhanced *in silico* approach in drug discovery. *J. Biomol. Struct. Dyn.* 2018; 36(5):1118–33. DOI: 10.1080/07391102.2017.1313175.

41. Mottin M., Braga R.C., da Silva R.A., Silva J.H.M.D., Perryman A.L., Ekins S., Andrade C.H. Molecular dynamics simulations of Zika virus NS3 helicase: Insights into RNA binding site activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017; 492(4):643–51. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.03.070.

42. Kang C., Keller T.H., Luo D. Zika Virus Protease: An Antiviral Drug Target. *Trends Microbiol.* 2017; 25(10):797–808. DOI: 10.1016/j.tim.2017.07.001.

43. Zmurok J., Marques R.E., Schols D., Verbeken E., Kaptein S.J., Neyts J. The Viral Polymerase Inhibitor 7-Deaza-2'-C-Methyladenosine Is a Potent Inhibitor of *In Vitro* Zika Virus Replication and Delays Disease Progression in a Robust Mouse Infection Model. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2016; 10(5):e0004695. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004695.

44. Bullard-Feibelman K.M., Govero J., Zhu Z., Salazar V., Veselinovic M., Diamond M.S., Geiss B.J. The FDA-approved drug sofosbuvir inhibits Zika virus infection. *Antiviral. Res.* 2017; 137: 134–40. DOI: 10.1016/j.antiviral.2016.11.023.

45. Li Z., Brecher M., Deng Y.Q., Zhang J., Sakamuru S., Liu B., Huang R., Koetzner C.A., Allen C.A., Jones S.A., Chen H., Zhang N.N., Tian M., Gao F., Lin Q., Banavali N., Zhou J., Boles N., Xia M., Kramer L.D., Qin C.F., Li H. Existing drugs as broad-spectrum and potent inhibitors for Zika virus by targeting NS2B-NS3 interaction. *Cell Res.* 2017; 27(8):1046–64. DOI: 10.1038/cr.2017.88.

46. Delvecchio R., Higa L.M., Pezzuto P., Valadão A.L., Garcez P.P., Monteiro F.L., Loiola E.C., Dias A.A., Silva F.J., Aliota M.T., Caine E.A., Osorio J.E., Bellio M., O'Connor D.H., Rehen S., de Aguiar R.S., Savarino A., Campanati L., Tanuri A. Chloroquine, an Endocytosis Blocking Agent, Inhibits Zika Virus Infection in Different Cell Models. *Viruses.* 2016; 8(12): pii: E322. DOI: 10.3390/v8120322.

47. Kuivanen S., Beshpalov M.M., Nandania J., Ianevski A., Velagapudi V., De Brabander J.K., Kainov D.E., Vapalahti O. Obatoclox, salphenylthalamide and gemcitabine inhibit Zika virus infection *in vitro* and differentially affect cellular signaling, transcription and metabolism. *Antiviral. Res.* 2017; 139:17–28. DOI: 10.1016/j.antiviral.2016.12.022.

48. Carneiro B.M., Batista M.N., Braga A.C.S., Nogueira M.L., Rahal P. The green tea molecule EGCG inhibits Zika virus entry. *Virology.* 2016; 496:215–18. DOI: 10.1016/j.virol.2016.06.012.

49. Wang S., Hong S., Deng Y.Q., Ye Q., Zhao L.Z., Zhang F.C., Qin C.F., Xu Z. Transfer of convalescent serum to pregnant mice prevents Zika virus infection and microcephaly in offspring. *Cell Res.* 2017; 27(1):158–60. DOI: 10.1038/cr.2016.144.

50. Sapparapu G., Fernandez E., Kose N., Bin Cao, Fox J.M., Bombardi R.G., Zhao H., Nelson C.A., Bryan A.L., Barnes T., Davidson E., Mysorekar I.U., Fremont D.H., Doranz B.J., Diamond M.S., Crowe J.E. Neutralizing human antibodies prevent Zika virus replication and fetal disease in mice. *Nature.* 2016; 540(7633):443–7. DOI: 10.1038/nature20564.

Authors:

Kazachinskaya E.I., Shan'shin D.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., Шанышин Д.В., Иванова А.В. Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор». Российская Федерация, 630559, Новосибирская обл., р.п. Колыцово. E-mail: vector@vector.nsc.ru.

Поступила 05.09.18.

Отправлена на доработку 03.10.18.

Принята к публ. 05.12.18.