

DOI: 10.21055/0370-1069-2019-3-26-33

УДК 616.98:578.824.11

Т.Е. Сизикова, Р.В. Сахаров, М.Н. Писцов, Ю.И. Пашченко, В.Н. Лебедев, С.В. Борисевич

ВИРУС ЧИКУНГУНЯ КАК ВОЗБУДИТЕЛЬ ЭМЕРДЖЕНТНОГО ВИРУСНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

ФГБУ «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации, Сергиев Посад,
Российская Федерация

Вирус Чикунгунья является представителем рода *Alphavirus* семейства *Togaviridae*. Он является членом антигенного комплекса вируса леса Семлики, который включает в себя антигеннородственные вирусы леса Семлики, Чикунгунья, О' Ньонг-Ньонг, Росс-Ривер. Вирус Чикунгунья вызывает у людей острое лихорадочное заболевание, сопровождающееся миалгией и артралгией. С момента открытия возбудителя в 1952 г. описаны отдельные вспышки заболевания. С 2004 г. вспышки заболевания, вызванного вирусом Чикунгунья, приобретают глобальный характер. В настоящее время заболевание, вызванное вирусом Чикунгунья, рассматривается как угроза для здравоохранения во всех странах, в которых распространены комары рода *Aedes*. В настоящее время выделяют четыре генотипа вируса Чикунгунья: Западно-Африканский, Южно-Африканский, Азиатский и генотип Индийского океана. Появление различных генотипов связано с появлением адаптивных мутаций в пепломерах гликопротеинов E1 и E2. Показано, что единственная мутация в гликопротеине E1 (замена аланина в позиции 226 на валин) в 50–100 раз повышает вирулентность возбудителя. Эта мутация является определяющей для повышения эпидемического потенциала возбудителя. У вариантов вируса, в которых содержится данная замена, описаны и вторичные замены, повышающие вирулентность. Комары *A. aegypti* являются общим вектором для всех генотипов вируса Чикунгунья, комары *A. albopictus* – это вектор, главным образом, для Южно-Африканского и Азиатского генотипа, играющий основную роль в повышении эпидемического потенциала вируса за последнее десятилетие. Эффективность трансмиссии вируса Чикунгунья комарами *A. aegypti* составляет 83,3 %, а *A. albopictus* – 96,7 %. Комары *A. albopictus* имеют более широкий ареал распространения (около 40 % всей территории суши), чем *A. aegypti*. Показана возможность трансматериковой передачи комаров *A. albopictus* в ходе авиационных или морских перевозок. В обзоре рассмотрены полученные в последнее время данные об экологии, эпидемиологии и молекулярной биологии вируса Чикунгунья. Эта информация может играть важную роль в разработке стратегии создания средств профилактики и лечения.

Ключевые слова: вирус Чикунгунья, альфавирус, организация генома, векторы, репликация, клеточный тропизм, клинические проявления.

Корреспондирующий автор: Борисевич Сергей Владимирович, e-mail: 48cnii@mail.ru.

Для цитирования: Сизикова Т.Е., Сахаров Р.В., Писцов М.Н., Пашченко Ю.И., Лебедев В.Н., Борисевич С.В. Вирус чикунгунья как возбудитель эмерджентного вирусного заболевания. Проблемы особо опасных инфекций. 2019; 3:26–33. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-3-26-33

T.E. Sizikova, R.V. Sakharov, M.N. Pistsov, Yu.I. Pashchenko, V.N. Lebedev, S.V. Borisevich Chikungunya Virus as the Agent of Emergent Viral Disease

«48th Central Research Institute» of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Sergiev Possad, Russian Federation

Abstract. Chikungunya virus belongs to *Alphavirus* genus of the *Togaviridae* family. It is a member of Semliki Forest virus antigenic complex that includes antigenic related Semliki Forest, Chikungunya, O' Nyong-nyong, Ross River viruses. Chikungunya virus is the causative agent of acute febrile illness with myalgia and arthralgia in humans. Since its discovery in 1952, Chikungunya virus caused sporadic and infrequent outbreaks. Since 2004, global Chikungunya outbreaks have occurred. Now Chikungunya is viewed as a global public health issue in many countries, where *Aedes* mosquito vectors are widespread. Currently, four genotypes of Chikungunya virus (West African, South African, Asian and Indian Ocean) are distinguished. Appearance of different genotypes is associated with adaptive mutations in pепlomers of E1 and E2 glycoproteins. It is shown, that a single mutation in E1 glycoprotein (alanin for valin substitution in 226 position) leads to increasing virus virulence (50–100 times). This mutation is instrumental for epidemic potential increase. For virus variants with this mutation, secondary substitutions enhancing viral virulence are described too. *Aedes aegypti* mosquitoes are common vector for all genotypes of Chikungunya virus, *Aedes albopictus* mosquitoes are vector, mainly, for South African and Asian genotypes. They play the leading role in epidemic potential increase over the last decade. The effectiveness of Chikungunya virus transmission by *Aedes aegypti* mosquitoes is 83.3 %, by *Aedes albopictus* mosquitoes – 96.7 %. The *Aedes albopictus* are more widely disseminated than *Aedes aegypti* (about 40 percent of all land territory). Demonstrated is the possibility of transcontinental spread of *Aedes albopictus* mosquitoes by aviation and naval transport. This review highlights the most recent advances in our knowledge of the ecology, epidemiology and molecular biology of Chikungunya virus. These data play an important role in the development of preventive, treatment and vaccination strategies of Chikungunya fever.

Key words: Chikungunya virus, alphavirus, genome structure, vectors, replication, cell tropism, clinical manifestation.

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

Corresponding author: Sergey V. Borisevich, e-mail: 48cnii@mail.ru.

Citation: Sizikova T.E., Sakharov R.V., Pistsov M.N., Pashchenko Yu.I., Lebedev V.N., Borisevich S.V. Chikungunya Virus as the Agent of Emergent Viral Disease. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2019; 3:26–33. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2019-3-26-33
Received 02.11.18. Revised 11.01.19. Accepted 08.08.19.

Sizikova T.E., ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1817-0126>
Sakharov R.V., ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6155-1365>
Pistsov M.N., ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1046-0188>
Pashchenko Y.I., ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4094-3885>
Lebedev V.N., ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6552-4599>
Borisevich S.V., ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5742-3919>

Вирус Чикунгунья является возбудителем арбовирусной инфекции, передающейся комарами рода *Aedes* [1]. При заражении у 75–95 % инфицированных людей развивается лихорадка Чикунгунья, характеризующаяся лихорадкой, миалгией, артралгией, сыпью, гипертонией и интенсивной астенией [2]. У 12–49 % больных возникают тяжелые осложнения, которые могут сохраняться от нескольких месяцев до нескольких лет после острой фазы заболевания [3]. Кроме того, в отдельных случаях у переболевших отмечают энцефалопатию, постстрематозный артрит, энцефалит, миокардит и гепатит [4].

Вирус Чикунгунья принадлежит к роду *Alphavirus* семейства *Togaviridae*. Он является членом антигенного комплекса вируса леса Семлики, который включает в себя близкие по антигенному составу вирусы леса Семлики, Чикунгунья, О' Ньонг-Ньонг, Росс-Ривер. Прототипным представителем комплекса является вирус леса Семлики, с которым выполнена значительная часть исследования представителей рода *Alphavirus* [5].

Вирионы альфавирусов представляют собой сферические частицы с диаметром 65–70 нм. Геном альфавирусов представлен одноцепочечной «плюс» РНК размером приблизительно 11,8 тыс. нуклеотидов. Геномная РНК имеет такую же структуру, как и у других представителей рода *Alphavirus*: «кэпированный» 5'-конец, нетранслируемая последовательность, гены неструктурных белков Nsp1, Nsp2, Nsp3, Nsp4, 26S РНК, кодирующая гены белка нуклеокапсида (С), гликопротеинов Е1, Е2 и Е3, нетранслируемая последовательность, поли А, 3'-конец [6].

Нуклеокапсид с диаметром 20–30 нм состоит из молекулы РНК, защищенной от воздействия повреждающих факторов внешней среды белком С. Нуклеокапсид окружен двухслойной липидной мембраной, содержащей вставки трансмембранных гликопротеинов Е1 и Е2 [5, 6]. Состав липидной мембраны зависит от состава плазматической мембраны инфицированной клетки-хозяина, при культивировании в клетках млекопитающих мембрана состоит из холестерина и фосфолипидов в соотношении приблизительно 1:1 [6].

Белок Е1 состоит из 439 аминокислотных остатков (а.о.) и содержит один консервативный сайт гликозилирования в позиции 141 [7]. Белок Е1 прикреплен к липидной двухслойной мембране с помощью трансмембранной спирали размером 30 а.о., расположенной в С-концевой части белка Е1. Оставшийся участок С-концевой части белка содержит только 5 а.о., не связанных с нуклеокапсидом. N-концевой эктодомен белка Е1 состоит из 404 а.о. и структурно

разделен на три β -стволовых домена, (DI, DII и DIII), расположенных в порядке удаления от N-конца [5, 7].

Белок Е2 состоит из 423 а.о. и содержит два сайта гликозилирования в положениях 263 и 345 [7]. Белок Е2 прикреплен к липидной двуслойной мембране с помощью трансмембранной спирали размером 26 а.о. Оставшийся участок С-концевой части белка содержит 33 а.о. Эктодомен белка Е2 имеет размер 364 а.о. и состоит из трех доменов А, В и С. В зрелом вирионе 240 копий белков Е1 и Е2 расположены в 80 тримерных шипиках (пепломерах), один пепломер состоит из трех Е2/Е1 гетеродимеров [5].

В настоящее время выделяют четыре генотипа вируса Чикунгунья: Западно-Африканский, Южно-Африканский, Азиатский и генотип Индийского океана. Появление различных генотипов связано с появлением адаптивных мутаций в пепломерах гликопротеинов Е1 и Е2 [8]. Установлено, что единственная мутация в гликопротеине Е1 (замена аланина в позиции 226 на валин) в 50–100 раз повышает вирулентность возбудителя [5]. Эта мутация является определяющей для повышения эпидемического потенциала возбудителя [9]. У вариантов, в которых содержится данная замена, описаны и вторичные замены, повышающие вирулентность вируса [1, 10]. Выявленные аминокислотные замены, обеспечивающие процесс адаптации возбудителя лихорадки Чикунгунья в комарах *A. albopictus*, представлены в таблице.

Альфавирусы обычно внедряются в чувствительные клетки с помощью клатрин-эндоцитоза, хотя для вируса Синдбис описано и прямое слияние с плазматической мембраной [11].

Клатрин-эндоцитоз является конститутивным процессом в клетках млекопитающих, происходящим через сложное взаимодействие нескольких белков, включая адаптерный белок-2, динамин, клатрин, эпсин [12]. После этого клатриновые везикулы транспортируются внутрь клетки, а вирус доставляется в эндосомы.

Триггерные конформационные участки в пределах гликопротеинов Е1/Е2 опосредуют слияние вирусной оболочки с эндосомной мембраной. Основным белком, определяющим проникновение вируса Чикунгунья в чувствительные клетки, является динамин [13], который служит важным посредником клатрин-эндоцитоза и кавеоларного эндоцитоза, а также фагоцитоза. Кроме динамина, важную роль играет также эпсин 15 [5].

Специфические ингибиторы, такие как малые интерферирующие РНК (siРНК) против тяжелой цепи клатрина, не ингибируют репродукцию вируса Чикунгунья в клетках НЕК239Т, но показано вызванное

Аминокислотные замены, обеспечивающие адаптацию вируса Чикунгунья в комарах рода *Aedes*
Amino acid substitutions responsible for Chikungunya virus adaptation in mosquitoes of the genus *Aedes*

Белок Protein	Замена аминокислот в позиции Amino acid substitution in the position	Эффект от замены Effect of the substitution	Предполагаемый механизм Alleged mechanism	Источ- ник Source
E1	226, аланин/валин 226, alanine/valine	Повышение инфекционности, уровней диссеминации и трансмиссии вируса Чикунгунья у комаров <i>A. albopictus</i> . Отсутствие эффекта у комаров <i>A. aegypti</i> Increase in infectivity, dissemination and transmission rate of Chikungunya virus in <i>A. albopictus</i> mosquitoes. Absence of the effect in <i>A. aegypti</i>	Повышение способности проникнове- ния вируса в клетку через эндосомы вследствие конформационных изменений гетеродимеров E1–E2 Enhanced ability to penetrate a cell through endosomes due to conformation alterations of heterodimers E1–E2	14
E1	98, треонин/аланин 98, threonine/alanine	Отсутствие эффекта у вируса дикого типа. Повышение инфекционности, уровней диссеминации и трансмиссии вируса Чикунгунья с заменой E1226, аланин/валин у кома- ров <i>A. albopictus</i> Absence of the effect in wild-type virus. Increase in infectivity, dissemination and transmission rate of Chikungunya virus with E1226 substitution, alanine/valine in <i>A. albopictus</i> mosquitoes	Эпистатическое взаимодействие Epistatic interaction	15
E1	80, аланин/изолейцин 129, аланин/валин 80, alanine/isoleucine 129, alanine/valine	Повышение инфекционности, уровней диссеминации и трансмиссии у комаров <i>A. albopictus</i> Increase in infectivity, dissemination and transmission rate in <i>A. albopictus</i> mosquitoes	Повышение стабильности, конформа- ционные изменения, благоприятствую- щие процессу сращения вирионов с клеточной мембраной Enhanced stability, conformation changes, conducive to the process of fusing of the virions and cell membrane	16
E2	60, глицин/аспарагино- вая кислота 60, glycine/asparaginic acid	Повышение инфекционности, уровней диссеминации и трансмиссии у комаров <i>A. albopictus</i> и вируса Чикунгунья с заменой E1226, аланин/валин у комаров <i>A. aegypti</i> Increase in infectivity, dissemination and transmission rate in <i>A. albopictus</i> mosquitoes and Chikungunya virus with E1226 substitution, alanine/valine in <i>A. aegypti</i> mosquitoes	Нет данных No data	17
E2	198, аргинин/глутамин 198, arginine/glutamine	Повышение инфекционности и уровня диссеминации ви- руса Чикунгунья с мутацией в гликопротеине E3 18, серин/ фенилаланин у комаров <i>A. albopictus</i> Increase in infectivity and dissemination rate of Chikungunya virus with a mutation in glycoprotein E3 18, serine/ phenylala- nine in <i>A. albopictus</i> mosquitoes	Стабилизация гликопротеина E2 в процессе сборки вируса Stabilization of glycoprotein E2 in the process of virus assembly	18
E2	210, лейцин/глутамин 210, leucine/ glutamine	Повышение инфекционности и уровня диссеминации у комаров <i>A. albopictus</i> . Повышение эффекта от мутации в гликопротеине E1, 226, аланин/валин Increase in infectivity and dissemination rate in <i>A. albopictus</i> mosquitoes. Enhanced impact of mutation in glycoprotein E1, 226, alanine/valine	Эффект от взаимодействия с эпителиальным рецептором комара Effect of interaction with epithelial receptor of mosquito	
E2	233, лизин/глутаминовая кислота; лизин/глутамин 233, lysine/glutamine acid; lysine/glutamine	Повышение инфекционности и уровня диссеминации виру- са Чикунгунья у комаров <i>A. albopictus</i> . Повышение эффекта при мутации в гликопротеине E1, 226, аланин/валин Increase in infectivity and dissemination rate of Chikungunya virus in <i>A. albopictus</i> mosquitoes. Enhanced impact of mutation in glycoprotein E1, 226, alanine/valine	Эффект от взаимодействия с эпителиальным рецептором комара Effect of interaction with epithelial receptor of mosquito	
E2	234, лизин/глутаминовая кислота 234, lysine/ glutamine acid	Повышение инфекционности и уровня диссеминации виру- са Чикунгунья у комаров <i>A. albopictus</i> . Повышение эффекта при мутации в гликопротеине E1, 226, аланин/валин Increase in infectivity and dissemination rate of Chikungunya virus in <i>A. albopictus</i> mosquitoes. Enhanced impact of mutation in glycoprotein E1, 226, alanine/valine	Эффект от взаимодействия с эпителиальным рецептором комара Effect of interaction with epithelial receptor of mosquito	
E2	248, лейцин/глутамин 248, leucine/ glutamine	Повышение инфекционности и уровня диссеминации виру- са Чикунгунья у комаров <i>A. albopictus</i> . Повышение эффекта при мутации в гликопротеине E1, 226, аланин/валин Increase in infectivity and dissemination rate of Chikungunya virus in <i>A. Albopictus</i> mosquitoes. Enhanced impact of mutation in glycoprotein E1, 226, alanine/valine	Эффект от взаимодействия с эпителиальным рецептором комара Effect of interaction with epithelial receptor of mosquito	
E2	252, лизин/глутамин 252, lysine/glutamine	Повышение инфекционности и уровня диссеминации виру- са Чикунгунья у комаров <i>A. albopictus</i> . Повышение эффекта при мутации в гликопротеине E1, 226, аланин/валин Increase in infectivity and dissemination rate of Chikungunya virus in <i>A. albopictus</i> mosquitoes. Enhanced impact of mutation in glycoprotein E1, 226, alanine/valine	Эффект от взаимодействия с эпителиальным рецептором комара Effect of interaction with epithelial receptor of mosquito	
E3	18, серин/фенилаланин 18, serine/ phenylalanine	Повышение инфекционности и уровня диссеминации виру- са Чикунгунья у комаров <i>A. albopictus</i> Increase in infectivity and dissemination rate of Chikungunya virus in <i>A. albopictus</i> mosquitoes.	Стабилизация гликопротеина E2 в процессе сборки Stabilization of glycoprotein E2 in the process of assembly	

siPHK снижение инфекционности в эндотелиальных клетках пупочной вены человека (HUVEC), клеточной линии U-2 OS и первичных эндотелиальных клетках пупочной вены человека [5].

Вероятно, что возбудитель лихорадки Чикунгунья обладает способностью инфицировать клетки несколькими способами. Это косвенно подтверждается тем фактом, что ни один из использованных механизмов ингибирования полностью не блокирует инфицирование клеток [11]. Можно предположить, что основным механизмом проникновения вируса Чикунгунья в чувствительные клетки является клатрин-эндоцитоз. Оптимальное значение величины pH для слияния вируса Чикунгунья с клетками, в зависимости от штамма вируса, находится в интервале между 5,9 и 6,2 [5].

Аминокислотный остаток, важный для определения оптимальной величины pH, для вируса Чикунгунья (как и для вирусов Синдбис и леса Семлики) расположен на гликопротеине E1 в положении 226 [14]. Этот остаток лежит в пределах центральной области DII. Штаммы возбудителя лихорадки Чикунгунья, содержащие валин вместо аланина, в положении 226 требуют более низкого pH для инфицирования клетки [14]. Эти штаммы характеризуются повышенной вирулентностью.

Высококонсервативный остаток гистидина на гликопротеине E1 в положении 3 имеет важное значение в регулировании индуцированной кислым pH среды тримеризации [19].

Молекулярные механизмы, участвующие в процессе слияния мембран, для альфавирусов изучены в основном при исследованиях, выполненных с вирусами Синдбис и леса Семлики. Исследования, выполненные с вирусом Чикунгунья, позволяют предположить, что данные молекулярные механизмы высоко консервативны для альфавирусов [11]. Как и вирусы Синдбис и леса Семлики, возбудитель лихорадки Чикунгунья может сливаться с рецепторами липосом [20].

Заражение человека возникает в результате укуса инфицированного комара – *A. aegypti* или *A. albopictus* [3]. Эти виды комаров участвуют в циклах передачи вируса в городских и сельских районах.

Комары *A. aegypti* являются общим вектором для всех генотипов вируса Чикунгунья, а *A. albopictus* – это вектор, главным образом, для Южно-Африканского и Азиатского генотипа, играющий основную роль в повышении эпидемического потенциала возбудителя за последнее десятилетие [1, 21–23].

Эффективность трансмиссии патогена комарами *A. aegypti* составляет 83,3 %, а *A. albopictus* – 96,7 % [23, 24]. Вероятно, это связано с наличием у *A. aegypti* иммунных механизмов, ограничивающих репродукцию в них вируса [25]. Вследствие этого репродукция вируса Чикунгунья в клетках комаров проходит с более низкой скоростью, чем в клетках млекопитающих [10].

Комары *A. albopictus* имеют более широкий ареал распространения (около 40 % всей территории суши), чем *A. aegypti*. Доказана возможность трансматериковой передачи *A. albopictus* в ходе авиационных или морских перевозок [9, 22].

Важно отметить, что у *A. aegypti* показано наличие вертикальной трансмиссии, это указывает на то, что комары данного вида являются не только вектором передачи, но и резервуаром вируса в природе [26].

В результате укуса инфицированного комара вирионы возбудителя лихорадки Чикунгунья проникают в капилляры кожи и через кровь в региональный лимфоузел. После репродукции вирус проникает в органы-мишени – суставы, мышцы, кожу, реже печень, почки, глаза и центральную нервную систему (ЦНС). Поражение этих органов часто связано с заметной инфильтрацией мононуклеарных клеток, таких как моноциты и макрофаги. Исследования, выполненные с представителями различных генотипов вируса Чикунгунья, выявили отсутствие значимых различий тропизма для всех четырех генотипов.

Продолжительность вирусемии составляет 7–12 сут, высота вирусемии может достигать 10^9 – 10^{12} вирусных частиц в 1 мл [27]. В отличие от других альфавирусов (вирусы леса Семлики, Росс-Ривер, венесуэльского энцефаломиелита лошадей) возбудитель лихорадки Чикунгунья не реплицируется в одондерных клетках периферической крови: лимфоцитах, дендритных клетках, Т-киллерах. Ключевыми клетками для репродукции вируса являются дермальные фибробласты, мигрирующие моноциты, макрофаги и эндотелиальные клетки. Исследования *in vitro* установили, что эти клетки являются более чувствительными к инфицированию возбудителем лихорадки Чикунгунья [11].

Мононуклеарная инфильтрация клеток и вирусная репликация в мышечных клетках (особенно клеток скелетных мышц) и фибробластах капсулы суставов приводят к изнурительной артралгии, миалгии, а в некоторых случаях и артриту [28]. В то время как острые симптомы обычно проходят в течение двух недель, артралгия и миалгия может продолжаться от нескольких недель до нескольких месяцев или даже лет [4]. Хроническое заболевание связано с продолжающейся репликацией вируса в клетках-мишенях или формированием самоподдерживающегося воспалительного механизма, который приводит к повреждению тканей организма человека [29].

Вирус Чикунгунья классифицируют как артрогенный (но не нейротропный или энцефалитогенный) альфавирус Старого Света [27].

Тем не менее есть сообщения о случаях энцефалита и синдрома Гийена-Барре после перенесенной инфекции [3, 30]. Вирус Чикунгунья обнаружили в крови и спинномозговой жидкости новорожденных и взрослых пациентов с энцефалопатией [31]. Исследования на белых мышах, инфицированных возбудителем лихорадки Чикунгунья, позволяют предположить, что вирусные частицы могут войти в

ЦНС через пространства Вирхова-Робена [3]. После этого происходит репродукция вируса в сосудистом сплетении эпителиальных клеток, мягкой и паутинной оболочках мозга [3]. Полученные данные позволяют разъяснить механизм, приводящий к инфицированию вирусом Чикунгунья ЦНС человека.

Вирус Чикунгунья впервые выделен в Танзании в 1952 г. из сыворотки крови больного мужчины. В дальнейшем описаны небольшие эпидемические вспышки в отдельных районах Африки и Азии. Эта ситуация коренным образом изменилась к концу 2004 г., когда началась первая крупная вспышка заболевания, вызванного вирусом Чикунгунья [22]. С тех пор количество людей, инфицированных этим возбудителем, исчисляется миллионами. На сегодняшний день масштабные эпидемии заболевания, вызванного возбудителем лихорадки Чикунгунья, отмечены в некоторых регионах Африки, Азии, а также в тропических районах Северной, Центральной и Южной Америки [22].

Большинство вспышек лихорадки Чикунгунья в 2004–2012 гг. вызвано Азиатским генотипом вируса. В Таиланде в 1958 г. впервые выявлены, а в 1976–1995 гг. повторно зарегистрированы спорадические вспышки заболевания, вызванные вирусом Азиатского генотипа. Новая крупномасштабная вспышка в Таиланде в 2008–2009 гг., в ходе которой выявлено свыше 50 тыс. случаев заболевания, связана с распространением не Азиатского, а Южно-Африканского генотипа вируса Чикунгунья. Основным вектором передачи инфекции в ходе данной вспышки были комары *A. albopictus*. Штаммы возбудителя, выделенные от заболевших, характеризовались наличием вышеупомянутой мутации белка E1 (замена аланина в позиции 226 на валин) [32].

Азиатский генотип быстро распространился в Северной и Южной Америке после его выявления на острове Сен-Мартен (Карибское море) в октябре 2013 г. Это была первая вспышка заболевания вирусом Чикунгунья в Новом Свете. До этого все зарегистрированные случаи заболевания имели завозной характер и не сопровождались возникновением эпидемических вспышек, несмотря на наличие потенциального вектора передачи, комаров *A. albopictus* [23]. Месяц спустя возбудитель уже распространился на другие острова бассейна Карибского моря [33].

Все зарегистрированные в последующие годы вспышки заболевания в Северной и Центральной Америке вызваны Азиатским генотипом [34]. Южно-Африканский генотип проник в Южную Америку из Анголы в мае 2014 г. в Фейра-ди-Сантана (штат Байо, Бразилия). Кроме того, в Бразилии (на севере страны) распространился также Азиатский генотип возбудителя лихорадки Чикунгунья [35]. Проведенный эпидемиологический анализ показал, что в результате появления двух генотипов возбудителя в Бразилии 94 % населения страны находятся в группе риска по заболеванию. В 2015 г. Министерство здравоохранения Бразилии сообщило в общей сложности о 20661

случае лихорадки Чикунгунья. Диагностика инфекции осложнена тем, что по клинической картине заболевания лихорадка Чикунгунья весьма схожа с лихорадками денге и Зика [35]. Более того, сезонные эпидемические циклы этих инфекций также практически совпадают, так что возможна одновременная циркуляция всех трех указанных патогенов. Скорость распространения инфекции заметно снижается при температуре ниже 20 и полностью прекращается при температуре 15 °С.

К концу декабря 2015 г. общее число заболевших в Северной, Центральной и Южной Америке превысило 1 млн человек, 73 случая заболевания завершились летальным исходом [4, 23, 34].

Х.Н. Yao *et al.* [33] сообщили о случаях заболевания, вызванного вирусом Чикунгунья, во Франции. Заболели двое детей (девочка 8 лет и мальчик 10 лет) спустя два дня после возвращения во Францию с о. Мартиника. У детей выявлена макропапулезная сыпь и петехии на руках и ногах. Осмотр показал наличие множественных укусов комаров. Вирус Чикунгунья от заболевших выделен специалистами Тулузского университета.

В результате проведенного секвенирования фрагмента гликопротеина E1 возбудителя размером 205 нуклеотидов установлено, что выделенный штамм относится к Азиатскому генотипу. Секвенирование выявило отсутствие замены в позиции 226 (аланина на валин), которая необходима для адаптации патогена в комарах *A. albopictus*. Штаммы вируса, выделенные во время двух вспышек лихорадки Чикунгунья, в ходе которых вектором передачи служили комары *A. albopictus*, содержали указанную замену аминокислоты в позиции 226 гликопротеина E1. Последнее обстоятельство имеет весьма существенное значение, поскольку именно комары *A. albopictus* представляют основную опасность как вектор распространения заболевания, вызываемого вирусом Чикунгунья в Европе, так как площадь ареала распространения комаров данного вида в южной Франции составляет 91150 км². Численность населения этого региона около 13 млн человек [33].

A. Requena-Méndez *et al.* [36] описали 10 случаев заболевания, вызванного возбудителем лихорадки Чикунгунья, в Испании. Заболели туристы, вернувшиеся из Гаити (2 человека) и Доминиканской Республики (7). Еще один из заболевших посетил обе эти страны. Заболевания во всех случаях начались в пятидневном интервале после возвращения в Испанию. Симптомы заболевания включали лихорадку, артралгию и артриты. Выделенный штамм относится к Азиатскому генотипу.

Описанные случаи указывают на возможность возникновения вспышки заболевания, вызванного вирусом Чикунгунья, в южно-европейских странах.

С момента повторного появления лихорадки Чикунгунья в 2004 г. значительно вырос уровень знания биологии вируса. Однако требуются дальнейшие исследования, чтобы полностью прояснить

механизмы возникновения заболевания. Важное значение будет иметь идентификация клеток, в которых происходит репродукция вируса во время периода виремии. Это не только повысит понимание патогенеза заболевания, вызванного вирусом Чикунгунья, но и определит направления противовирусной терапии. Другим важным направлением станет определение специфических вирусных рецепторов.

Лабораторная диагностика основана на выявлении в клиническом материале РНК вируса с помощью ОТ-ПЦР и/или выявления специфических антител в сыворотках крови реконвалесцентов с помощью ИФА [37].

Средства специфической профилактики и лечения лихорадки Чикунгунья в настоящее время отсутствуют [27, 38].

Проводится доклиническое изучение следующих кандидатов в вакцины: формолинизированной вакцина, вирусоподобные частицы, химерные альфавирусы, ДНК-вакцина, аттенуированный с помощью методов обратной генетики штамм вируса Чикунгунья [38].

В качестве лабораторных животных на первых этапах доклинических испытаний вакцин используют белых мышей различных линий.

Разработке вакцины против лихорадки Чикунгунья до недавнего времени препятствовало отсутствие лабораторной модели, позволяющей изучить особенности хронической инфекции, вызванной вирусом Чикунгунья. R.L. Seymour *et al.* [2] предложили использовать для данной цели белых мышей линий RAG1^{-/-} и C57BL/6 8–10-недельного возраста. Эти мыши являются иммунодефицитными по образованию Т- и В-лимфоцитов. Данные лабораторные животные были использованы при проведении доклинических испытаний генно-инженерной вакцины (клон 181), по результатам которых сделано заключение о безопасности кандидата в вакцины.

Основной лабораторной моделью для экспериментального изучения заболевания, вызываемого вирусом Чикунгунья, являются низшие приматы. Их основное преимущество перед другими лабораторными животными состоит в том, что они являются естественными хозяевами вируса в природе. Патогенез заболевания у низших приматов имеет в общих чертах такую же клиническую картину, как патогенез заболевания у человека (лихорадка, сыпь, вирусемия, продукция интерферона типа 1). У инфицированных вирусом Чикунгунья низших приматов формируются специфические Т- и В-лимфоциты, продуцирующие ВНА и специфические CD4⁺ и CD8⁺ клетки. Инфицирование вирусом Чикунгунья приводит к развитию персистентной инфекции у различных видов низших приматов, в особенности у макаков-резусов, вследствие того, что инфекционный вирус присутствует в селезенке, печени и мышечной ткани животных спустя 44 дня после инфицирования [39]. Вследствие этого низшие приматы рассматриваются в качестве основной модели при проведении

испытаний средств защиты в отношении лихорадки Чикунгунья.

Среди разрабатываемых препаратов для экстренной профилактики и лечения заболевания необходимо упомянуть антителосодержащие препараты, интерферон, химиопрепараты (рибавирин, хлороквин, арбидол, ингибиторы фурина, ингибиторы репродукции вируса), антисмысловые олигонуклеотиды и siРНК [38].

Единственный дошедший до стадии клинических испытаний препарат – хлороквин – не показал обнадеживающих результатов [40]. Учитывая высокую потенциальную опасность, вызываемую вирусом Чикунгунья для здравоохранения, поиск новых противовирусных препаратов имеет первостепенное значение.

Данные испытаний на лабораторных животных указывают на перспективы использования для лечения заболевания антителосодержащих препаратов [41]. Комплексы вирус-антитело распознаются Fc-рецепторами иммунных клеток, таких как макрофаги [42]. Наиболее перспективным является использование антител к оболочечным гликопротеинам вируса. Следует отметить, что для эффективной терапии необходим набор антител, поскольку вирус Чикунгунья содержит множественные рецептор-связывающие домены. Дальнейшие исследования должны направляться на поиск МКАт, препятствующих слиянию мембран вируса и чувствительной клетки. Следовательно, основное внимание должно уделяться дальнейшей идентификации нейтрализующих антител, которые мешают слиянию вируса с чувствительными клетками [43].

Получены данные о том, что антителотерапия с использованием МКАт может предотвратить хроническую инфекцию у мышей. Проверка эффективности антителотерапии в организме человека, как ожидается, будет выполнена в ближайшее время в ходе клинического исследования, в котором будет проведена оценка влияния антител к вирусу Чикунгунья для профилактики заболевания у новорожденных [43]. Эта группа пациентов представляет особый интерес, так как новорожденные более склонны к развитию тяжелого заболевания, и болезнь можно лечить на ранних стадиях [38].

Переоценка опасности вируса Чикунгунья для здравоохранения в последние годы является наглядным примером действенности эволюционных факторов филогенеза возбудителя. Одной единственной аминокислотной замены в гликопротеине E1 (аланина в позиции 226 на валин) оказалось достаточно для многократного повышения вирулентности возбудителя [5]. Как следствие, пересмотр роли вируса Чикунгунья от возбудителя, вызывающего локальные вспышки в ограниченных регионах, до этиологического агента заболевания, представляющего угрозу для здравоохранения многих стран мира, обуславливающую необходимость разработки современных средств диагностики, профилактики и лечения.

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

References / Список литературы

- Zouache K., Failloux A. Insect-pathogen interactions: contribution of viral adaptation to the emergence of vector-borne diseases, the example of Chikungunya. *Curr. Opin. Insect Sci.* 2015; 10:14–21. DOI: 10.1016/j.cois.2015.04.010.
- Seymour R.L., Adams A.P., Leal G., Alcorn M.D., Weaver S.C. A rodent model of Chikungunya virus infection in RAG1^{−/−} mice, with features of persistence, for vaccine safety evaluation. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2015; 9(6):e000380. DOI: 10.1371/journal.pntd.0003800.
- Couderc T., Lecuit M. Chikungunya virus pathogenesis: From bedside to bench. *Antiviral. Res.* 2015; 121:120–31. DOI: 10.4269/ajtmh.2011.10-0725.
- Foissac M., Javelle E., Ray S., Guérin B., Simon F. Post-Chikungunya rheumatoid arthritis, Saint Martin. *Emerg. Infect. Dis.* 2015; 21(3):530–2. DOI: 10.3201/eid2103.141397.
- Van Duijl-Richter M.K., Hoornweg T.E., Rodenhuis-Zybert I.A., Smit J.M. Early Events in Chikungunya Virus Infection-From Virus Cell Binding to Membrane Fusion. *Viruses.* 2015; 7(7):3647–74. DOI: 10.3390/v7072792.
- The Togaviridae and Flaviviridae. N.Y.: Plenum Press; 1986. P. 265–72.
- Sun S., Xiang Y., Akahata W., Holdaway H., Pal P., Zhang X., Diamond M.S., Nabel G.J., Rossman M.G. Structural analyses at pseudo atomic resolution of Chikungunya virus and antibodies show mechanisms of neutralization. *eLife.* 2013; 2:e00435. DOI: 10.7554/eLife.00435.
- Weaver S.C., Forrester N.L. Chikungunya: Evolutionary history and recent epidemic spread. *Antiviral Res.* 2015; 120:32–9. DOI: 10.1016/j.antiviral.2015.04.016.
- Miller M.J., Loaiza J.R. Geographic expansion of the invasive mosquito *Aedes albopictus* across Panama – implications for control of dengue and Chikungunya viruses. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2015; 9(1):e000338. DOI: 10.1371/journal.pntd.0003383.
- Acharya D., Paul A.M., Anderson J.F., Huang F., Bai F. Loss of glycosaminoglycan receptor binding after mosquito cell passage reduces Chikungunya virus infectivity. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2015; 9(10):e0004139. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004139.
- Bordi L., Caglioti C., Lalle E., Castilletti C., Capobianchi M.R. Chikungunya and Its Interaction With the Host Cell. *Curr. Trop. Med. Rep.* 2015; 2(1):22–9. DOI: 10.1007/s40475-015-0038-y.
- Kirschhausen T., Owen D., Harrison S.C. Molecular structure, function and dynamics of clathrin-mediated membrane traffic. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2014; 6:122–5. DOI: 10.1101/cshperspect.a016725.
- Sourisseau M., Shilite G., Casartelli N., Troillet C., Guivel-Benhassine F., Rudnicka D., Sol-Foulon N., Le Roux K., Prevost M.C., Fsihi H., Frenkiel M.P., Blanchet F., Afonso P.V., Ceccaldi P.E., Ozden S., Gessain A., Schuffenecker I., Verhasselt B., Zamborlini A., Saïb A., Rey F.A., Arenzana-Seisdedos F., Desprès P., Michault A., Albert M.L., Schwartz O. Characterization of reemerging Chikungunya virus. *PLoS Pathog.* 2007; 3(6):e89. DOI: 10.1371/journal.ppat.0030089.
- Tsetsarkin K.A., Vanlandingham D.L., McGee C.E., Higgs S. A single mutation in Chikungunya virus affects vector specificity and epidemic potential. *PLoS Pathog.* 2007; 3(12):1895–906. DOI: 10.1371/journal.ppat.0030201.
- Tsetsarkin K.A., Chen R., Leal G., Forrester N., Higgs S., Huang J., Weaver S.C. Chikungunya virus emergence is constrained in Asia by lineage-specific adaptive landscapes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011; 108:7872–7. DOI: 10.1073/pnas.1018344108.
- Stapleford K.A., Coffey L.L., Lay S., Borderia A.V., Duong V., Isakov O., Rozen-Gagnon K., Arias-Goeta C., Blanc H., Beaucourt S., Haliloglu T., Schmitt C., Bonne I., Ben-Tal N., Shomron N., Failloux A.B., Buchy P., Vignuzzi M. Emergence and transmission of arbovirus evolutionary intermediates with epidemic potential. *Cell Host Microbe.* 2014; 15:706–16. DOI: 10.1016/j.chom.2014.05.008.
- Tsetsarkin K.A., McGee C.E., Volk S.M., Vanlandingham D.L., Weaver S.C., Higgs S. Epistatic roles of E2 glycoprotein mutations in adaptation of Chikungunya virus to *Aedes albopictus* and *Ae. aegypti* mosquitoes. *PLoS One.* 2009; 4(8):e683. DOI: 10.1371/journal.pone.0006835.
- Tsetsarkin K.A., Chen R., Yun R., Rossi S.L., Plante K.S., Guerbois M., Forrester N., Perng G.C., Sreekumar E., Leal G., Huang J., Mukhopadhyay S., Weaver S.C. Multi-peaked adaptive landscape for Chikungunya virus evolution predicts continued fitness optimization in *Aedes albopictus* mosquitoes. *Nat. Commun.* 2014; 5:4084–7. DOI: 10.1038/ncomms5084.
- Zeng X., Mukhopadhyay S., Brooks C.L. Residue – level resolution of alphavirus envelope protein interactions in pH-dependent fusion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015; 112:2034–9. DOI: 10.1073/pnas.1414190112.
- Van Duijl-Richter M.K., Blijleven J., van Oijen A., Smit J.M. Chikungunya virus fusion properties elucidated by single-particle and bulk approaches. *J. Gen. Virol.* 2015; 96(8):2122–32. DOI: 10.1099/vir.0.000144.
- Huang Y.J., Higgs S., Horne K.M., Vanlandingham D.L. Flavivirus-mosquito interactions. *Viruses.* 2014; 6(11):4703–30. DOI: 10.3390/v6114703.
- Rougeron V., Sam I.C., Caron M., Nkoghe D., Leroy E., Roques P. Chikungunya, a paradigm of neglected tropical disease that emerged to be a new health global risk. *J. Clin. Virol.* 2015; 64:144–52. DOI: 10.1016/j.jcv.2014.08.032.
- Vega-Rúa A., Lourenço-de-Oliveira R., Mousson L., Vazeille M., Fuchs S., Yébakima A., Gustave J., Girod R., Dusfour I., Leparc-Goffart I., Vanlandingham D.L., Huang Y.J., Lounibos L.P., Mohamed Ali S., Nougaiède A., de Lamballerie X., Failloux A.B. Chikungunya virus transmission potential by local *Aedes* mosquitoes in the Americas and Europe. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2015; 9(5):e0003780. DOI: 10.1371/journal.pntd.0003780.
- Vega-Rúa A., Zouache K., Girod R., Failloux A.B., Lourenço-de-Oliveira R. High level of vector competence of *Aedes aegypti* and *A. albopictus* from ten American countries as a crucial factor in the spread of Chikungunya virus. *J. Virol.* 2014; 88(11):6294–306. DOI: 10.1128/jvi.00370-14.
- McFarlane M., Arias-Goeta C., Martin E., O'Hara Z., Lulla A., Mousson L., Rainey S.M., Misbah S., Schnettler E., Donald C.L., Merits A., Kohl A., Failloux A.B. Characterization of *Aedes aegypti* innate-immune pathways that limit Chikungunya virus replication. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2014; 8(7):e2994. DOI: 10.1371/journal.pntd.0002994.
- Agarwal A., Dash P.K., Singh A.K., Sharma S., Gopalan N., Rao P.V., Parida M.M., Reiter P. Evidence of experimental vertical transmission of emerging novel ECSA genotype of Chikungunya virus in *Aedes aegypti*. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2014; 8(7):e2990. DOI: 10.1371/journal.pntd.0002990.
- Petitdémange C., Wauquier N., Vieillard V. Control of immunopathology during Chikungunya virus infection. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135(4):846–55. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.01.039.
- Issac T.H., Tan E.L., Chu J.J. Proteomic profiling of Chikungunya virus-infected human muscle cells: reveal the role of cytoskeleton network in Chikungunya virus replication. *J. Proteomics.* 2014; 108:445–64. DOI: 10.1016/j.jprot.2014.06.003.
- Chen W., Foo S.S., Sims N.A., Herrero L.J., Walsh N.C., Mahalingam S. Arthritogenic alphaviruses: new insights into arthritis and bone pathology. *Trends Microbiol.* 2015; 23:35–43. DOI: 10.1016/j.tim.2014.09.005.
- Chusri S., Siripaitoon P., Hirunpratt S., Silpapojakul K. Case report of neuro-Chikungunya in Southern Thailand. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2011; 85:386–9. DOI: 10.4269/ajtmh.2011.10-0725.
- Grivard P., Le Roux K., Laurent P., Fianu A., Perrau J. Molecular and serological diagnosis of Chikungunya virus infection. *Pathol. Biol.* 2007; 55:490–4. DOI: 10.1016/j.patbio.2007.07.002.
- Wanlapakorn N., Thongmee T., Linsuwanon P., Chattakul P., Vongpunasawad S., Payungporn S., Poovorawan Y. Chikungunya outbreak in Bueng Kan Province, Thailand, 2013. *Emerg. Infect. Dis.* 2014; 20(8):1404–6. DOI: 10.3201/eid2008.140481.
- Yao X.H., Zhang H.L., Wang P.Y., Mansuy J.M., Grouteau E., Mengelle C., Claudet I., Izopet J. Chikungunya virus in the Caribbean as threat to Europe. *Emerg. Infect. Dis.* 2014; 20:1423–5. DOI: 10.3201/eid2008.140650.
- Faraji A., Egizi A., Fonseca D.M., Unlu I., Crepeau T., Healy S.P., Gaugler R. Comparative host feeding patterns of the Asian tiger mosquito, *Aedes albopictus*, in urban and suburban Northeastern USA and implications for disease transmission. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2014; 8(8):e3037. DOI: 10.1371/journal.pntd.0003037.
- Faria N.R., Lourenço J., de Cerqueira E.M., de Lima M.M., Pybus O., Alcantara L.C.J. Epidemiology of Chikungunya virus in Bahia, Brazil, 2014–2015. *PLoS Curr.* 2016; 8. pii: ecurrents.outbreaks.c97507e3e48efb946401755d468c28b2. DOI: 10.1371/currents.outbreaks.c97507e3e48efb946401755d468c28b2.
- Requena-Méndez A., García C., Aldasoro E., Vicente J.A., Martínez M.J., Pérez-Molina J.A., Calvo-Cano A., Franco L., Parrón I., Molina A., Ruiz M., Álvarez J., Sánchez-Seco M.P., Gascón J. Cases of Chikungunya virus infection in travellers returning to Spain from Haiti or Dominican Republic, April–June 2014. *Euro Surveill.* 2014; 19(28):20853. DOI: 10.2807/1560-7917.es2014.19.28.20853.
- Kam Y.W., Pok K.Y., Eng K.E., Tan L.K., Kaur S., Lee W.W., Leo Y.S., Ng L.C., Ng L.F. Sero-prevalence and cross-reactivity of Chikungunya virus specific anti-E2EP3 antibodies in arbovirus-infected patients. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2015; 9(1):e3445. DOI: 10.1371/journal.pntd.0003445.
- Thiberville S.D., Moya N., Dupuis-Maguiraga L., Nougaiède A., Gould E.A., Roques P., de Lamballerie X. Chikungunya fever: epidemiology, clinical syndrome, pathogenesis and therapy. *Antiviral Res.* 2013; 99(3):345–70. DOI: 10.1016/j.antiviral.2013.06.009.
- Broeckel R., Haese N., Messaoudi I., Streblow D.N. Nonhuman primate models of Chikungunya virus infection and dis-

ease (CHIKV NHP Model). *Pathogens*. 2015; 4(3):662–81. DOI: 10.3390/pathogens4030662.

40. De Lamballerie X., Boisson V., Reyner J.C., Enault S., Charrel R.N. On Chikungunya acute infection and chloroquine treatment. *Vector. Borne. Zoonotic. Dis.* 2008; 8:837–9. DOI: 10.1089/vbz.2008.0049.

41. Hawman D.W., Stoemer K.A., Montgomery S.A., Pal P., Oke L., Diamond M.S., Morrison T.E. Chronic Joint Disease caused by persistent Chikungunya virus infection is controlled by the adaptive immune response. *J. Virol.* 2013; 87:13878–88. DOI: 10.1128/JVI.02666-13.

42. Solignat M., Cay B., Higgs S., Briant L., Devaux C. Replication cycle of Chikungunya: a re-emerging arbovirus. *Virology*. 2009; 393:183–97. DOI: 10.1016/j.virol.2009.07.024.

43. Pal P., Fox J.M., Hawman D.W., Huang Y.J., Messaoudi I., Kreklywich C., Denton M., Legasse A.W., Smith P.P., Johnson S., Axthelm M.K., Vanlandingham D.L., Streblow D.N., Higgs S., Morrison T.E., Diamond M.S. Chikungunya viruses that escape monoclonal antibody therapy are clinically attenuated, stable, and not purified in mosquitoes. *J. Virol.* 2014; 88(15):8213–26. DOI: 10.1128/jvi.01032-14.

Authors:

Sizikova T.E., Sakharov R.V., Pistsov M.N., Pashchenko Yu.I., Lebedev V.N., Borisevich S.V. 48th Central Research Institute of the Ministry of Defense of the Russian Federation. Sergiev Possad, 141306, Russian Federation. E-mail: 48cnii@mil.ru.

Об авторах:

Сизикова Т.Е., Сахаров Р.В., Писцов М.Н., Пащенко Ю.И., Лебедев В.Н., Борисевич С.В. 48 Центральный научно-исследовательский институт Министерства обороны Российской Федерации. Российская Федерация, 141306, Сергиев Посад. E-mail: 48cnii@mil.ru.

Поступила 02.11.18.

Отправлена на доработку 18.01.19.

Принята к публ. 08.08.19.