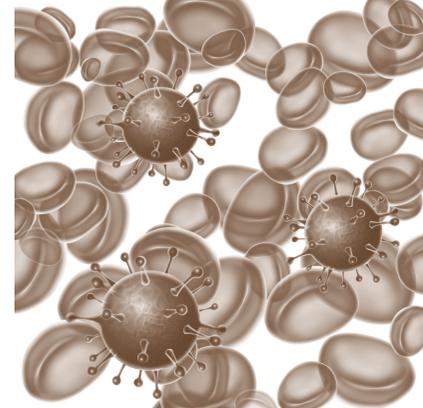


# Современные аспекты проблем лихорадки Зика



Жуков К.В.,  
Викторов Д.В.,  
Топорков А.В.

Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 400131, г. Волгоград, Российская Федерация

В обзоре освещены эпидемиологические особенности проявлений лихорадки Зика в мире. Представлены современные данные по филогенетической характеристике возбудителя, патогенезу, особенностям клинического проявления, лечению и профилактике этого заболевания. Рассмотрены эпидемиологические риски в отношении возбудителя лихорадки Зика.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов.** Концепция исследования – Топорков А.В.; дизайн исследования – Жуков К.В., Викторов Д.В.; сбор материала – Жуков К.В., Викторов Д.В.; обработка материала – Жуков К.В.; написание текста – Жуков К.В.; редактирование – все авторы.

**Для цитирования:** Жуков К.В., Викторов Д.В., Топорков А.В. Современные аспекты проблем лихорадки Зика // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 12, № 1. С. 97–104. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-1-97-104>  
**Статья поступила в редакцию** 19.01.2022. **Принята в печать** 26.12.2022.

**Ключевые слова:** лихорадка Зика; эпидемическая ситуация; эпидемиологические риски; филогенетическая характеристика; патогенез; лечение; диагностика; профилактика

## Current approaches of Zika virus disease

Zhukov K. V.,  
Viktorov D. V.,  
Toporkov A. V.

Volgograd Plague Control Research Institute, Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare, Volgograd, 400131, Russian Federation

This article contains the epidemiological features of Zika fever manifestation. Current data on the phylogenetic characteristics of the pathogen, pathogenesis, clinical manifestations, treatment, and prevention of this disease are presented. The epidemiological risks in relation to the causative agent of Zika fever are considered.

**Funding.** The study was not sponsored.

**Conflict of interest.** The authors declare that there is no conflict of interest.

**Contribution.** Research concept – Toporkov A.V.; research design – Zhukov K.V., Viktorov D.V.; material collection – Zhukov K.V., Viktorov D.V.; material processing – Zhukov K.V.; text writing – Zhukov K.V.; editing – all authors.

**For citation:** Zhukov K.V., Viktorov D.V., Toporkov A.V. Current approaches of Zika virus disease. *Infeksionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2023; 12 (1): 97–104. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-1-97-104> (in Russian)

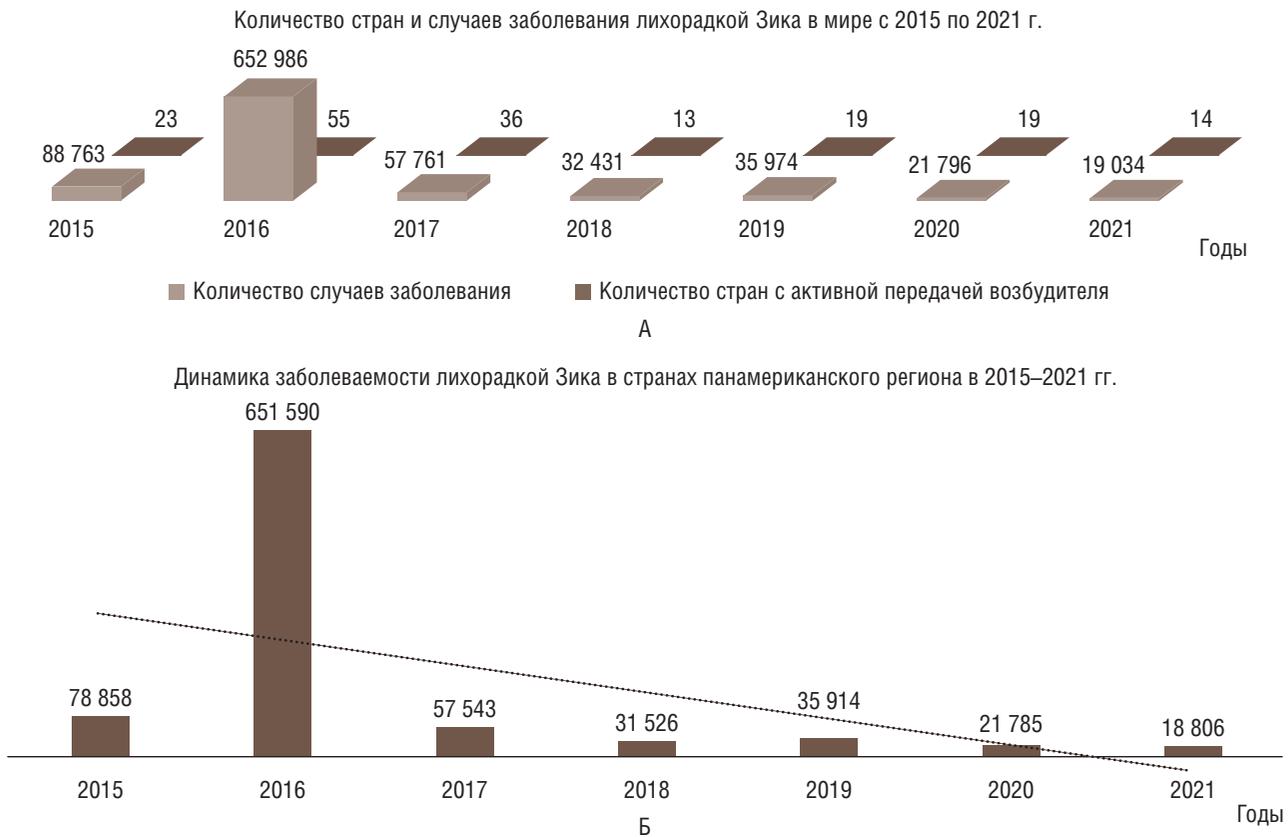
**Received** 19.01.2022. **Accepted** 26.12.2022.

**Keywords:** Zika fever; epidemiological situation; epidemiological risks; phylogenetic characteristics; pathogenesis; treatment; diagnosis; prevention

Лихорадка Зика (ЛЗ) – вызываемое вирусом Зика (относится к семейству *Flaviviridae*, роду *Flavivirus*), острое трансмиссивное инфекционное заболевание, характеризующееся повышением температуры тела, экзантемой, миалгией и артралгией, головной и ретро-орбитальной болью, негнойным конъюнктивитом. При тяжелой форме течения ЛЗ у больных отмечают неврологические расстройства (синдром Гийена–Барре), а при

инфицировании беременных наблюдаются различные аномалии развития нервной системы плода, в том числе микроцефалия [1, 2].

Заболевание передается при укусах комаров *Aedes albopictus* и *Aedes aegypti* [3, 4]. Инфицирование вирусом возможно при половом контакте с зараженным партнером, а также при медицинских манипуляциях (трансплантация органов, переливание крови) [5].



**Рис. 1.** Динамика заболеваемости лихорадкой Зика в мире (по данным референс-центра по мониторингу за возбудителем лихорадки Зика)

А – суммированные данные, представленные на официальных ресурсах министерств здравоохранения стран с выявленными случаями лихорадки Зика; Б – официальные данные Панамериканской организации здравоохранения (ПАОЗ) ([https://www3.paho.org/data/index.php/en/?option=com\\_content&view=article&id=524:zika-weekly-en&Itemid=352](https://www3.paho.org/data/index.php/en/?option=com_content&view=article&id=524:zika-weekly-en&Itemid=352)).

В настоящее время эпидемические проявления ЛЗ наблюдают преимущественно в странах панамериканского региона и на территории Индии. Учитывая общий механизм передачи вируса Зика с другими арбовирусными инфекциями (например, лихорадкой денге), возможно появление сочетанных эпидемических вспышек обоих заболеваний [6]. Потенциальный ареал распространения вируса Зика может охватывать не только страны Азии и Тихоокеанского региона, но также Европу, где встречаются его основные переносчики (*Aedes aegypti* и *Aedes albopictus*). Быстрое распространение возбудителя в странах панамериканского региона послужило основанием для объявления Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) чрезвычайной ситуации международного характера. Экспансивный характер расширения ареала вируса Зика, обусловленный высоким потенциалом адаптационной изменчивости его генома, делает возможным проникновение и закрепление его на ранее неземных территориях. С учетом отсутствия разрешенных к применению вакцин ЛЗ по-прежнему представляет серьезную эпидемиологическую угрозу.

Впервые возбудитель был обнаружен в 1947 г. в крови макаки-резус, пойманной в лесу Зика (Нигерия), а немного позднее, в 1948 г., был выделен из комаров рода *Aedes*. В 1952 г. в Уганде и Танзании были описаны первые случаи заболевания среди людей, а в 1954 г. в Нигерии вирус удалось выделить от заболевших ЛЗ людей [7–9].

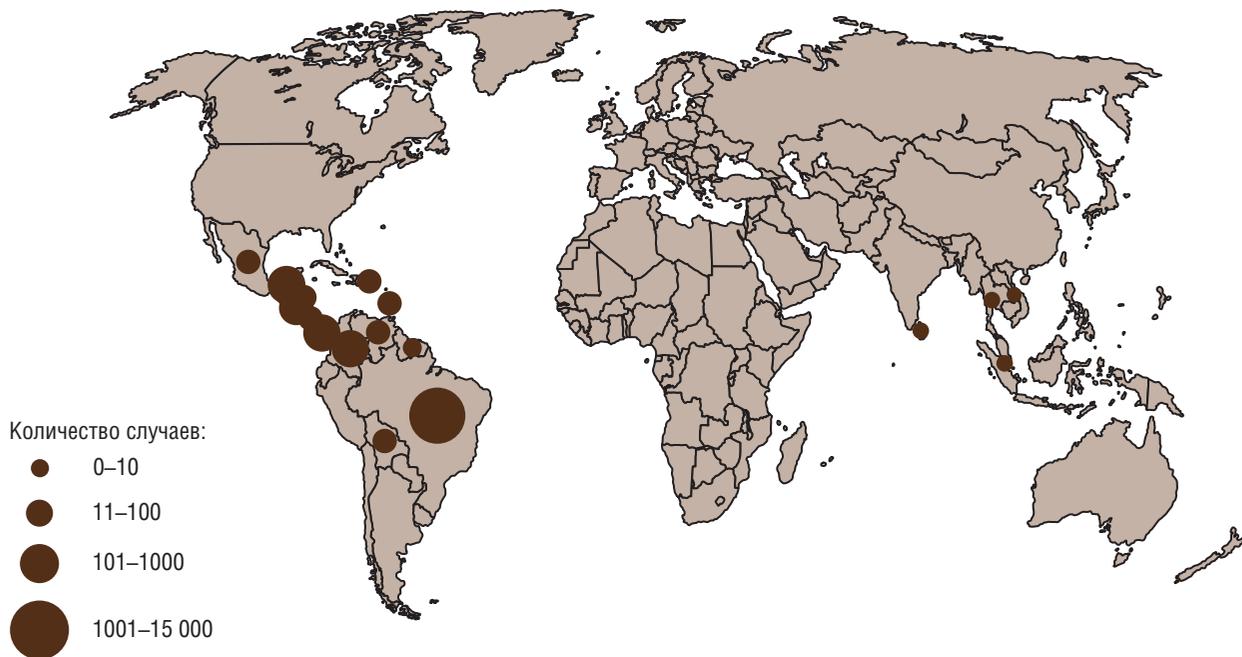
В целом до 2007 г. заболеваемость ЛЗ носила спорадический характер, случаи заболевания выявляли в основном в странах Африки и Юго-Восточной Азии, и они характеризовались легким клиническим течением [10].

Одним из первых крупных эпидемических процессов, вызванных возбудителем ЛЗ, рассматривается вспышка на острове Яп (Федеративные Штаты Микронезии) в западной части Тихого океана, во время которой было выявлено 185 случаев с подозрением на это заболевание [11].

Еще более массивной была вспышка ЛЗ во Французской Полинезии в 2013–2014 гг., клинически выраженные случаи заболевания были обнаружены более чем у 32 тыс. жителей [1, 12].

К 2015 г. случаи заболевания ЛЗ были отмечены в Новой Каледонии, на Соломоновых островах, островах Кука, Пасхи, Самоа и Фиджи [13–15], также вирус был впервые обнаружен в Американском регионе. А к началу 2016 г. локальная циркуляция возбудителя была выявлена на территории более чем 20 стран Южной, Центральной, Северной Америки и Карибского бассейна [16]. В это же время возникла вспышка инфекции и в Западной Африке (Кабо-Верде) [15].

В течение 2016 г. в ряде стран панамериканского региона резко увеличилось количество вызванных возбудителем ЛЗ случаев поражения центральной нервной системы,



**Рис. 2.** Заболеваемость лихорадкой Зика в мире в 2020 г., по данным ВОЗ и ПАОЗ ([https://www3.paho.org/data/index.php/en/?option=com\\_content&view=article&id=524:zika-weekly-en&Itemid=352](https://www3.paho.org/data/index.php/en/?option=com_content&view=article&id=524:zika-weekly-en&Itemid=352))

а также врожденных аномалий развития (в том числе микроцефалия) у новорожденных. Необходимо отметить, что первые случаи тяжелых неврологических нарушений были описаны в 2013 г. во время вспышки на территории Французской Полинезии. В целом до 2013 г. о тяжелом клиническом течении ЛЗ не сообщалось [13, 14, 17].

Быстрые темпы масштабной территориальной экспансии в странах Центральной и Южной Америки, Юго-Восточной Азии, высокая интенсивность эпидемического процесса (более 600 тыс. случаев в 2015–2016 гг.), а также рост случаев микроцефалии среди новорожденных стали основанием для объявления ВОЗ чрезвычайной ситуации в области международного здравоохранения в январе 2016 г.

С осени 2016 г. заболеваемость существенно снизилась практически на всех затронутых территориях, что позволило ВОЗ рассматривать ситуацию с ЛЗ не как чрезвычайную, а как требующую контроля и мер по недопущению дальнейшего распространения [18].

Начиная с 2016 г. заболеваемость ЛЗ регистрируют в странах Северной, Центральной и Южной Америки, Карибского бассейна, Юго-Восточной и Южной Азии, Африки, и Европы. Однако подавляющее большинство случаев заболевания отмечено в странах Панамериканского региона. В зависимости от времени года на их долю приходилось от 97 до 99% всех случаев заболевания в мире. По данным Панамериканской организации здравоохранения, во время эпидемии 2015–2016 гг. наибольшее количество заболевших было выявлено в Бразилии (около 321 тыс. случаев), Колумбии и Венесуэле [19]. После эпидемического распространения ЛЗ в 2016 г., когда активная передача вируса была отмечена в 55 странах мира, а общее количество заболев-

ших составило более 650 тыс. человек, произошел резкий спад заболеваемости (рис. 1). Снизилось и количество государств, на территории которых выявляли случаи заболевания среди населения.

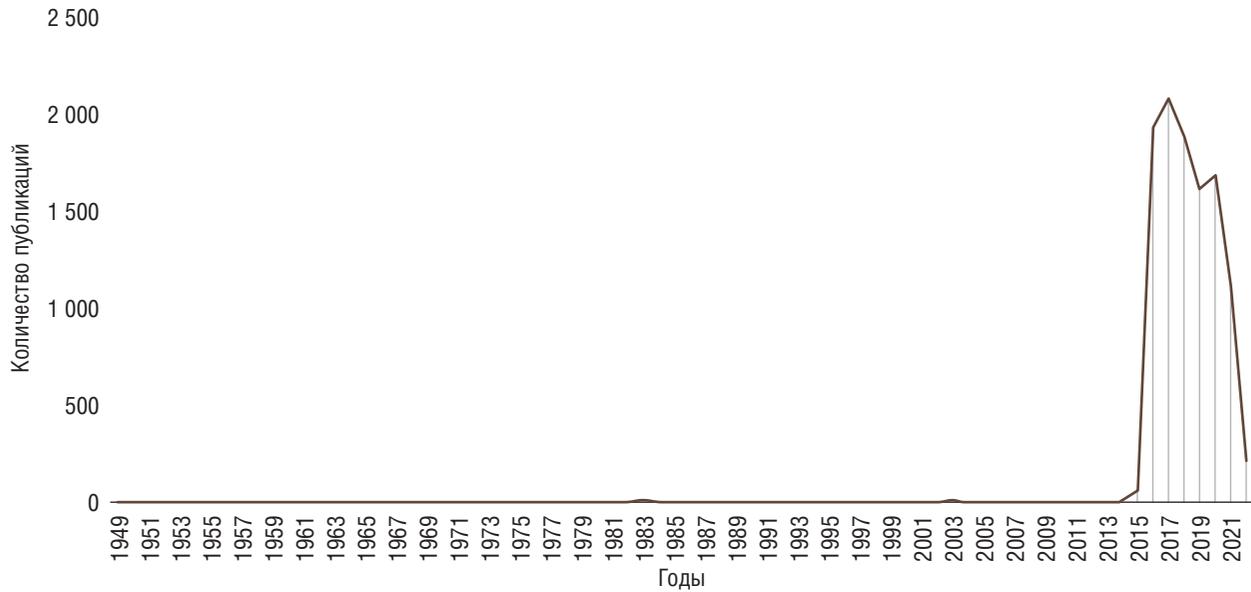
В 2020 г. активная циркуляция вируса Зика была установлена на территории 15 стран Панамериканского региона и 4 – Юго-Восточной Азии (рис. 2). Всего было зарегистрировано более 21 тыс. случаев заболевания. В 2021 г. (по состоянию на 24 декабря) заболеваемость ЛЗ регистрировали в 13 странах Панамериканского региона (выявлено более 18 806 больных), а также на территории Индии (237 случаев).

Таким образом, в течение последних 5 лет прослеживается четко выраженная тенденция снижения уровня заболеваемости ЛЗ и числа стран, на территории которых происходит передача возбудителя. В настоящее время активная локальная передача возбудителя наблюдается преимущественно в странах Панамериканского региона (на долю которых приходится более 99% всех случаев заболевания в мире) и Южной Азии.

#### **Основные направления научных исследований по лихорадке Зика**

С момента обнаружения возбудителя в 1947 г. и до середины 2021 г. в мире (по данным Национального центра биотехнологической информации NCBI, США) опубликовано около 10 тыс. научных работ, отражающих различные аспекты изучения ЛЗ, а также ее клинических и эпидемиологических проявлений.

Анализ публикаций, посвященных проблеме ЛЗ, позволяет считать, что пик публикационной активности пришелся на период 2016–2018 гг.; максимальное количество научных



**Рис. 3.** Количество научных публикаций по проблематике лихорадки Зика, представленных в международной базе PubMed/NCBI за 1949–2021 гг. (данные получены с использованием встроенного инструмента вывода данных result by year базы PubMed/NCBI)

работ (2092) было опубликовано в 2017 г., что в целом соответствует периоду глобальных эпидемических проявлений и активного распространения возбудителя (рис. 3).

Из целого ряда современных направлений исследований в настоящее время наиболее актуальными остаются изуче-

ние эпидемиологических особенностей распространения и передачи возбудителя, молекулярно-генетической характеристики вируса, роли основных переносчиков, клинических осложнений при ЛЗ, а также разработка вакцин, лекарственных препаратов (рис. 4).

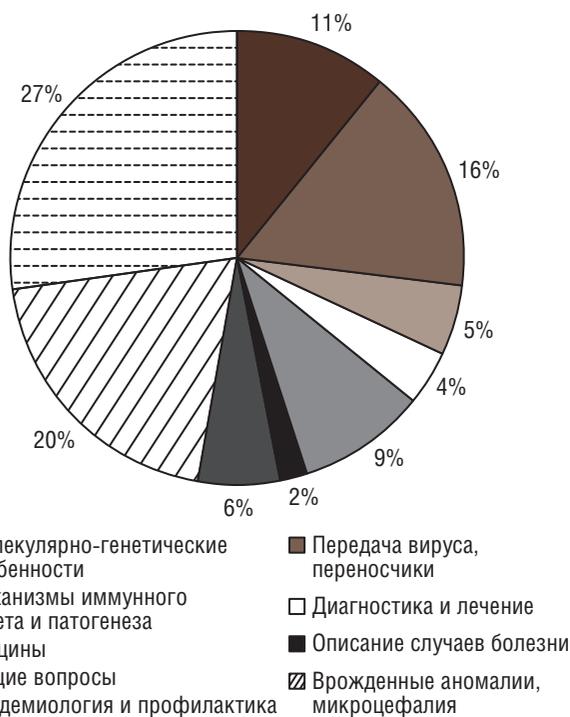
В связи с отсутствием эффективных противовирусных препаратов для лечения ЛЗ исследования в этой области являются приоритетными.

В качестве препаратов, способных снижать патогенную активность вируса Зика, рассматривают ингибиторы протеаз NS2B-NS3, которые играют важную роль в гидролизе и созревании полипротеина вируса. Данные препараты уже одобрены в Индии для лечения ЛЗ у беременных [20].

Исследования, посвященные действию софосбувира (SOF), одобренного Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), ингибитора РНК-зависимой РНК-полимеразы вируса гепатита С, установили, что он оказывает протективное действие в отношении вируса Зика как *in vitro*, так и *in vivo*. SOF защищает нейрональные клетки-предшественники человека (NPC), образующие нейросферы, от гибели, обусловленной инфицированием вирусом, и восстанавливает противовирусный иммунный ответ клеток-предшественников. *In vivo* использование препарата после заражения вирусом Зика снижало вирусную нагрузку у подопытных мышей с иммунодефицитом. К тому же SOF проникает через гематоплацентарный барьер и предотвращает вертикальную передачу вируса Зика плоду при беременности [21].

Также описан ингибирующий эффект на репликацию вируса Зика в клетках SNB-19 при использовании ингибитора циклин-зависимой киназы РНА-690509 [22].

Валидированных средств специфической профилактики ЛЗ на сегодняшний день не представлено. Публикации, осве-



**Рис. 4.** Структура основных тематических рубрик научных публикаций по лихорадке Зика, представленных в международной базе PubMed/NCBI (анализ проведен на основе встроенных тэгов для поиска публикаций, представленных в поисковой системе базы PubMed/NCBI)

Вакцины против лихорадки Зика, находящиеся на стадии клинических испытаний

Наименование	Производитель	Тип вакцины	Стадия клинических испытаний
ZPIV	Walter Reed National Military Medical Center (США)	Инактивированная	I фаза, продолжается в США, Пуэрто-Рико
GLS-5700	Inovio Pharmaceuticals и GeneOne Life Science (Южная Корея)	ДНК-вакцина	I фаза, завершена
VRC-ZKADNA090-00-VP VRC-ZKADNA085-00-VP	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (США)	ДНК-вакцина	II/III фаза, продолжается в США, Центральной и Южной Америке
mRNA-1325	Moderna Therapeutics/ (Великобритания)	мРНК-вакцина	I фаза, продолжается
rZIKV/D4D30-713	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (США)	Рекомбинантная векторная	I фаза, продолжается в США
Ad26.ZIKV.001	Janssen Vaccines & Prevention BV	Рекомбинантная векторная	I фаза, завершена
MV-ZIKA/MV-ZIKA-RSP	Themis Bioscience (Австрия)	Рекомбинантная векторная	I фаза, завершена/продолжается
ChAdOx1 Zika	The Jenner Institute (Великобритания)	Рекомбинантная векторная	I фаза, продолжается

щающие проблематику создания вакцинных препаратов от ЛЗ, занимают около 9% общего количества. Исследования в этой области осложнены развитием синдрома антитело-зависимого усиления (ADE) клинических проявлений при повторном инфицировании вирусом или близкородственными арбовирусами после перенесенной болезни. Данный феномен был неоднократно описан для лихорадки денге и получил очередное подтверждение в отношении ЛЗ [23, 24]. В частности, антитела к возбудителю лихорадки денге увеличивают инфицированность вирусом Зика плацентарных макрофагов [клеток Хофбауэра (HCs)] с 10% до уровня >80%. Образующиеся комплексы антител с вирусом Зика (ZIKV-анти-DENV) увеличивают связывание вируса и проникновение в клетки Хофбауэра, а также приводят к ингибированию интерферона I типа и противовоспалительных цитокинов [23, 25].

В настоящее время на различных стадиях клинических испытаний находится ряд вакцин-кандидатов (см. таблицу), при создании которых использованы как аттенуированные штаммы вируса, так и технологии ДНК- и рекомбинантных вакцин [26, 27].

В качестве примера можно представить успешное завершение I фазы клинических испытаний вакцины Ad26.ZIKV.001 (Janssen Pharmaceuticals, США), созданной на основе ослабленного аденовируса человека (Ad26), модифицированного фрагментами РНК генома возбудителя ЛЗ. После введения препарата в организм происходит синтез оболочечных белков вируса Зика, к которым и вырабатываются антитела. По данным авторов, они могут сохраняться до 1 года после вакцинации [28].

В связи с возможностью тяжелого клинического течения заболевания и формирования аномалий внутриутробного развития плода при заражении вирусом Зика во время беременности актуальными вопросами для исследователей остается изучение механизмов патогенеза ЛЗ. Суммарно доля публикаций по данным тематикам составляет около 25% общего количества опубликованных научных трудов.

Исследования механизмов патогенеза, направленные на изучение способности вируса Зика заражать клетки эволюционно разнообразных видов, позволили установить,

что в клетках грызунов скорость репликации и накопления вируса снижена. Это подтверждено Q. Ding и соавт., исследовавшими способность протеаз NS2B-NS3 вируса Зика и близкородственных арбовирусов ингибировать сигнальный путь cGAS/STING (активатор генов интерферонов) на клеточных моделях различных видов приматов и мышей [29].

Сигнальный путь cGAS/STING является компонентом врожденного иммунитета и индуцируется в присутствии чужеродной ДНК, вызывая экспрессию генов провоспалительных цитокинов, в свою очередь, активирующих различные звенья клеточного иммунитета. Вирус Зика эффективно поражает фибробласты людей, а также некоторых видов обезьян, осуществляя ингибирование иммунного ответа протеазами NS2B-NS3. Однако протеазы возбудителя ЛЗ, как и вирусов денге, Западного Нила и японского энцефалита, не способны осуществлять расщепление сайтов, ответственных за включение сигнального пути cGAS/STING у мышей. При этом вирус желтой лихорадки успешно обходит антивирусную защиту в клетках грызунов. Таким образом, именно способность вируса Зика ингибировать иммунный ответ организма хозяина формирует его видовой тропизм [29].

Изучение механизмов развития клинических осложнений при ЛЗ позволило установить, что вирус Зика может вызывать гормональный дефицит, приводящий к необратимой задержке роста и ухудшению памяти. В эксперименте вирус Зика вызывал повреждение эндокринного регуляторного центра гипоталамуса новорожденных мышей, что вело к сокращению выработки гормонов роста: масса тела, длина и плотность костей инфицированных мышей были значительно ниже, чем у контрольных. Развитие поведенческих реакций и пространственная память зараженных мышей также были снижены. При этом показано, что терапия гормоном роста на ранних стадиях заболевания может частично компенсировать развитие патологии [30].

В одном из последних исследований Liqiong и соавт. установили, что кинезин-5 и кинезин-подобный белок HsEg5 также являются мишенями для протеазы NS2B-NS3 вируса Зика. При воздействии фермента на несколько сайтов в моторных доменах указанных протеинов отмечаются

дефекты позиционирования митотического веретена деления и происходит длительная задержка на стадии метафазы в делящихся клетках [31].

В целом влияние вируса Зика на развитие аномалий у плода неоднократно подтверждалось, однако точный механизм до сих пор неизвестен [32]. Вирус нарушает формирование именно быстрорастущих нервных клеток плода, что и вызывает нарушения развития, при этом он обладает высокой тропностью к тканям плаценты [15]. Некоторые исследователи сообщают об отсутствии врожденных аномалий плода при бессимптомном течении инфекции у беременных [33]. При этом в исследовании T.F. Cardoso и соавт. приведены результаты анализа особенностей постнатального развития неврологических нарушений у детей, внутриутробно инфицированных вирусом Зика. Несмотря на отсутствие в ряде случаев выраженных морфологических признаков микроцефалии, у обследованных детей было выявлено уменьшение объема головного мозга; заболевание сопровождалось также развитием гипертонии, дисфагии, раздражительности, эпилепсии, дистонии и спастических гемипарезов. При описанном врожденном синдроме раздражительность отмечалась как один из наиболее часто наблюдаемых симптомов [34]. Учитывая вышесказанное, изучение данной проблемы по-прежнему вызывает большой интерес среди ученых всего мира, что подтверждено большим количеством научных работ, опубликованных за последние годы.

Филогенетическая структура возбудителя ЛЗ и молекулярно-генетические особенности его генома являются актуальными направлениями исследований, а доля публикаций, раскрывающих эту тему, составляет около 11% общего количества. Вирус Зика представлен тремя основными генетическими линиями (генотипами): африканский генотип 1, африканский генотип 2 и азиатский генотип (в который входят штаммы, выделенные на территории Северной и Южной Америки) [10, 35].

Несмотря на постоянную географическую и филогенетическую экспансию, фактическое количество мутаций достаточно ограничено внутри генетических линий вируса Зика, однако эти изменения способствуют формированию четких различий в его вирулентности и патогенезе. В ряде экспериментов *in vitro* и *in vivo* было установлено, что штаммы африканской линии более вирулентны и вызывают выраженные воспалительные реакции в организме хозяина. Однако с 2015 г. большинство случаев заболевания с неврологическими осложнениями и патологиями развития плода в Северной и Южной Америке вызвано именно штаммами азиатского происхождения [10].

Кроме того, штаммы африканских линий проявляют ингибирующий механизм подавления интерферонов, аналогичный другим представителям арбовирусов. В то же время геноварианты, выделенные в Азии, Северной и Южной Америке, осуществляют ингибирование иммунного ответа альтернативным способом: посредством связывания регуляторных факторов интерферона (IRF3 и IRF7) и предотвращения их транслокации в ядро клетки [10].

Стоит отметить, что в целом геном возбудителя ЛЗ обладает высокой скоростью генетической изменчивости, и как следствие, мощным адаптационным потенциалом [36]. Это

является одним из основополагающих факторов, обеспечивающих возможность глобального распространения и закрепления вируса на новых территориях.

Факторы, способствующие расширению ареала основных переносчиков ЛЗ, а также разработка способов борьбы и контроля их численности остаются одними из центральных проблем. Доля публикаций, посвященных этой тематике, достигает 16% общего количества. В частности, на основе модели экологической ниши исследователи проанализировали влияние климатических изменений на распространение компетентных переносчиков ЛЗ *Aedes aegypti* и *Aedes albopictus* в мире [37]. В результате было установлено, что к 2050 и 2070 гг. возможно распространение *Aedes aegypti* на территории Восточной Австралии, а *Aedes albopictus* – на территории Восточной Европы, севере континентальной части США, а также в южной части Канады.

В ходе недавних исследований были получены новые данные об особенностях вертикальной передачи вируса в популяциях комаров и факторах, влияющих на компетентность передачи вируса Зика комарами *Aedes aegypti*.

Авторы оценили возможность естественной вертикальной передачи арбовирусов у *Aedes aegypti* и *Aedes albopictus*. Сбор яиц от комаров проводили в жилых домах г. Итакоатиаре, штат Амазонас, Бразилия. Яйца выращивали, вылупившихся личинок исследовали на наличие РНК вирусов Зика, чикунгунья и денге. Всего было проанализировано 2057 проб (1793 *Aedes aegypti* и 264 *Aedes albopictus*). В результате ПЦР-исследования было обнаружено по одному положительному пулу, содержащему РНК вирусов чикунгунья и Зика. Положительный образец с РНК вируса Зика был дополнительно проанализирован методом секвенирования, что позволило установить его принадлежность к азиатскому генотипу [38].

В данном исследовании впервые доказана возможность вертикальной передачи вирусов Зика и чикунгунья в естественно-инфицированных популяциях комаров *Aedes aegypti*.

При изучении компетентности *Aedes aegypti* к передаче возбудителя ЛЗ было показано, что на нее оказывают влияние доза попавшего в организм членистоногого вируса Зика, микробиологическая флора кишечника переносчика и инфицированность специфичным вирусом насекомого (insect specific viruses – IVS). IVS представляет собой вирус семейства *Flaviviridae*, который препятствует внедрению и развитию других патогенов [39]. По мнению исследователей, инфицированность вирусом IVS снижает скорость амплификации вируса Зика в организме комаров. Бактериальная флора кишечника комара также оказывает ингибирующее действие на внедрение вируса Зика. Так, бактерии семейства *Rhodobacteriaceae* и *Desulfuromonadaceae* являются основной флорой комаров *Aedes aegypti* и играют главную роль в защите от инфицирования вирусом Зика.

Меры борьбы с переносчиками возбудителя ЛЗ, описанные в современных литературных источниках, включают применение химических препаратов, снижающих активность переносчиков или оказывающих токсическое действие на них в различные периоды их жизненного цикла, а также применение генно-модифицированных (стерильных) самцов комаров.

Стратегия использования стерильных самцов комаров *Aedes aegypti* (sterile insect technique – SIT), полученных путем воздействия на них ионизирующего излучения (гамма- или рентгеновское излучение), представлено в исследованиях Н. Correa de Araujo и соавт. [40]. Данных особей использовали для спаривания с самками комаров, что привело к снижению репродуктивного потенциала и способствовало локальному подавлению популяции переносчиков.

Используют и трансгенных комаров, несущих ген, который вызывает гибель потомства на стадии личинок (release of insects carrying a dominant lethal – RIDL).

В качестве перспективной стратегии борьбы с переносчиками ЛЗ рассматривается применение цитоплазматической несовместимости (cytoplasmic incompatibility – CI) клеток на ранних стадиях жизненного цикла комара. При спаривании самки комара с самцом, зараженным бактерией *Wolbachia*, личинки гибнут.

Активно ведется поиск новых ларвицидных и репеллентных препаратов, предназначенных для массовых обработок ареалов обитания комаров [40].

К новым ларвицидам можно отнести энтомопатогенные грибы (*Ascomycetes*, особенно *Metarhizium anisopliae* и *Beauveria bassiana*), применение которых рассматривается в качестве способа контроля численности личинок комаров. Активно исследуют аттрактивные токсичные сахарные приманки (attractant toxic sugar baits – ATSB) и результативность их применения с различными вариантами автоматических ловушек. Изучается эффективность сочетаний пиретроидных и непиретроидных инсектицидов.

Стоит отметить, что расширение ареала основных переносчиков ЛЗ происходит под влиянием комплекса абиоти-

ческих, биотических и социально-экономических факторов, носящих глобальный характер, одним из которых является распространение резистентности к основным группам препаратов, используемых для инсектицидных обработок [40].

## Заключение

Распространение возбудителя ЛЗ вызвало осложнение эпидемической ситуации в мире в 2016–2017 гг. С 2018 г. заболеваемость и общественное внимание к данному возбудителю заметно снизились. Однако после стабилизации эпидемической ситуации остался целый ряд проблемных вопросов, изучение которых актуально для медицинских специалистов различного профиля.

Несмотря на выраженный в последние годы тренд снижения заболеваемости и количества стран, на территории которых регистрируется заболеваемость ЛЗ, риск дальнейшего ее распространения нельзя недооценивать. Это обусловлено не только стабильным расширением ареала основных переносчиков возбудителя, в том числе инвазивных видов кровососущих комаров, но и формированием у них резистентности к целому ряду инсектицидов.

Необходимо подчеркнуть, что не только на территории ряда стран Европейского региона, но и в Российской Федерации, в частности в районах Причерноморского региона и дальневосточного Приморья, закрепились и циркулируют комары *Aedes aegypti* и *Aedes albopictus*. В сочетании с высоким адаптационным потенциалом вируса Зика и отсутствием вакцинных препаратов проникновение возбудителя на ранее не эндемичные территории способно вызвать значимые вспышки заболеваемости с экспансивным характером распространения.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФКУЗ «Волгоградский НИПЧИ» Роспотребнадзора, Волгоград, Российская Федерация:

**Жуков Кирилл Вадимович (Kirill V. Zhukov)\*** – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологического анализа и противоэпидемического обеспечения

E-mail: vari2@sprint-v.com.ru

<https://orcid.org/0000-0002-8000-3257>

**Викторов Дмитрий Викторович (Dmitriy V. Viktorov)** – доктор биологических наук, доцент, заместитель директора по научно-экспериментальной работе

<https://orcid.org/0000-0002-2722-7948>

**Топорков Андрей Владимирович (Andrey V. Toporkov)** – доктор медицинских наук, директор

E-mail: vari2@sprint-v.com.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3449-4657>

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cao-Lormeau V.M., Mons S., Lastere S., Roche C., Vanhomwegen J., Dub T., et al. Guillain-Barre Syndrome outbreak caused by ZIKA virus infection in French Polynesia Europe PMC Funders Group. Lancet [Electronic resource]. 2016; 387: 1531–9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5444521/pdf/emss-72373.pdf> (date of access July 25, 2018).

2. Srean G, Mongkolsapaya J. Evolution of neurovirulent Zika virus. Science [Electronic resource]. 2017; 358 (6365): 863–4. URL: <http://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.aag1297> (date of access August 08, 2018).

3. Du S., Liu Y., Liu J., Zhao J., Champagne C., Tong L., et al. Aedes mosquitoes acquire and transmit Zika virus by breeding in contaminated aquatic environments.

\* Автор для корреспонденции.

- Nat Commun [Electronic resource]. 2019; 10: 1–11. URL: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09256-0> (date of access November 28, 2019).
4. Liu Z., Zhou T., Lai Z., Zhang Z., Jia Z., Zhou G., et al. Competence of *Aedes aegypti*, *Ae. albopictus*, and *Culex quinquefasciatus* mosquitoes as Zika virus vectors, China. *Emerg Infect Dis*. 2017; 23 (7): 1085–91.
  5. de Noronha L., Zanluca C., Burger M., Akemi Suzukawa A., Azevedo M., Rebutini P.Z., et al. Zika virus infection at different pregnancy stages: anatomopathological findings, target cells and viral persistence in placental tissues. In: *BioRxiv* [Electronic resource]. 2018. 1–15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1101/370528> (date of access January 18, 2019).
  6. Patterson J., Sammon M., Garg M. Dengue, zika and chikungunya: Emerging arboviruses in the new world. *West J Emerg Med*. 2016; 17 (6): 671–9.
  7. Dick G.W., Kitchen S., Haddow A. Zika Virus (I). Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Electronic resource]. 1952; 46 (5): 509–20. URL: [https://academic.oup.com/trstmh/article-lookup/doi/10.1016/0035-9203\(52\)90042-4](https://academic.oup.com/trstmh/article-lookup/doi/10.1016/0035-9203(52)90042-4) (date of access November 30, 2018).
  8. Terzian A.C.B., Zini N., Sacchetto L., Rocha R.F., Parra M.C.P., Sarto J.L. Del Z., et al. Evidence of natural Zika virus infection in neotropical non-human primates in Brazil. *Sci Rep* [Electronic resource]. 2018; 8 (16 034): 1–15. URL: <http://www.nature.com/articles/s41598-018-34423-6>
  9. Weinbren M., Williams M. Zika virus: Further isolations in the Zika area, and some studies on the strains isolated. *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Electronic resource]. 1958; 52 (3): 263–8. URL: [https://academic.oup.com/trstmh/article-lookup/doi/10.1016/0035-9203\(58\)90085-3](https://academic.oup.com/trstmh/article-lookup/doi/10.1016/0035-9203(58)90085-3) (date of access November 30, 2018).
  10. Beaver J.T., Lelutiu N., Habib R., Skountzou I. Evolution of two major Zika virus lineages: Implications for pathology, immune response, and vaccine development. *Front Immunol*. 2018; 9: 1640.
  11. Duffy M.R., Chen T.-H., Hancock W.T., Powers A.M., Kool J.L., Lanciotti R.S., et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med*. 2009; 360 (24): 2536–43.
  12. Cauchemez S., Besnard M., Bompard P., Dub T., Guillemette-Artur P., Eyrolle-Guignot D., et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013–2015: A retrospective study. *Lancet* [Electronic resource]. 2016; 387 (10 033): 2125–32. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4909533/pdf/nihms773990.pdf> (date of access July 25, 2018).
  13. Simon O., Acket B., Forfait C., Girault D., Gourinat A.-C., Millon P., et al. Zika virus outbreak in New Caledonia and Guillain-Barré syndrome: A case-control study. *J Neurovirol* [Electronic resource]. 2018; 24: 362–8. URL: <https://doi.org/10.1007/s13365-018-0621-9> (date of access December 04, 2018).
  14. Henderson A.D., Aubry M., Kama M., Vanhomwegen J., Teissier A., Mariteragi-Helle T., et al. Zika seroprevalence declines and neutralizing antibodies wane in adults following outbreaks in French Polynesia and Fiji. *Elife* [Electronic resource]. 2020; 9: e48460. URL: <https://doi.org/10.7554/eLife.48460> (date of access March 03, 2021).
  15. Bhatnagar J., Rabeneck D.B., Martines R.B., Reagan-Steiner S., Ermias Y., Estetter L.B.C., et al. Zika virus RNA replication and persistence in brain and placental tissue. *Emerg Infect Dis*. 2017; 23 (3): 405–14.
  16. Metsky H.C., Matranga C.B., Wohl S., Schaffner S.F., Freije C.A., Winnicki S.M., et al. Zika virus evolution and spread in the Americas. *Nature* [Electronic resource]. 2017; 546 (7658): 411–5. URL: <https://www.nature.com/articles/nature22402.pdf> (date of access August 08, 2018).
  17. Anaya J.-M., Ramirez-Santana C., Salgado-Castaneda I., Chang C., Ansari A., Gershwin M.E. Zika virus and neurologic autoimmunity: The putative role of gangliosides. *BMC Med* [Electronic resource]. 2016; 14 (49): 1–3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099> (date of access July 25, 2018).
  18. Li R., Ding J., Ding G., Fan X., He Y., Wang X., et al. Zika virus infections: A review. *Radiol Infect Dis* [Electronic resource]. 2017; 4 (2): 88–93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jrid.2017.01.002> (date of access April 02, 2021).
  19. Pielnaa P., Al-Saadawe M., Saro A., Dama M.F., Zhou M., Huang Y., et al. Zika virus-spread, epidemiology, genome, transmission cycle, clinical manifestation, associated challenges, vaccine and antiviral drug development. *Virology* [Electronic resource]. 2020; 543: 34–42. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32056845/> (date of access November 22, 2022).
  20. Kumar A., Liang B., Aarthy M., Kumar Singh S., Garg N., Mysorekar I.U. et al. Hydroxychloroquine inhibits Zika virus NS2B-NS3 protease. *ACS omega* [Electronic resource]. 2018; 3: 18 132–41. URL: <http://pubs.acs.org/journal/acsodf> (date of access June 28, 2021).
  21. Mesci P., Macia A., Moore S.M., Shiryayev S.A., Pinto A., Huang C.-T., et al. Blocking Zika virus vertical transmission. *Sci Rep* [Electronic resource]. 2018; 8 (1218): 1–13. URL: <http://www.rcsb.org/pdb> (date of access January 18, 2019).
  22. Oliveira Silva Martins D., Carolina Gomes Jardim A. A review of the ongoing research on Zika virus treatment. *Viruses* [Electronic resource]. 2018; 10 (5): 255. URL: [www.mdpi.com/journal/iruses](http://www.mdpi.com/journal/iruses) (date of access June 28, 2021).
  23. Zimmerman M.G., Quicke K.M., O'Neal J.T., Arora N., Machiah D., Priyamvada L., et al. Cross-reactive dengue virus antibodies augment Zika virus infection of human placental macrophages. *Cell Host Microbe*. 2018; 24 (5): 731–42.
  24. Rasmussen A., Colpitts T.M., Martinez M.J., Jiménez De Oya N., Martín-Acebes M.A., Saiz J.-C. Antibody-dependent enhancement and Zika: Real threat or phantom menace? *Front Cell Infect Microbiol* [Electronic resource]. 2018; 8: 44. URL: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_topics&view=readall&cid=3273&Itemid=](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=readall&cid=3273&Itemid=) (date of access June 28, 2021).
  25. Villinger F., Noronha L. de, Nunes Duarte dos Santos C., Ld N., Zanluca C., Burger M., et al. Zika virus infection at different pregnancy stages: Anatomopathological findings, target cells and viral persistence in placental tissues. *Front Microbiol* [Electronic resource]. 2018; 9: 2266. URL: [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org) (date of access June 28, 2021).
  26. Ovsyannikova I.G., Kennedy R.B. Zika vaccine development: Current status. *Mayo Clin Proc* [Electronic resource]. 2019; 94 (12): 2572–86. URL: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.05.016> (date of access May 17, 2021).
  27. Jasperse B., O'Connell C.M., Wang Y., Verardi P.H. Single dose of a replication-defective vaccinia virus expressing Zika virus-like particles is protective in mice. *Sci Rep* [Electronic resource]. 2021; 11 (1): 6492. URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85951-7> (date of access June 24, 2021).
  28. Salisch N.C., Stephenson K.E., Williams K., Cox F., Fits L. van der, Heerwegh D., et al. A Double-blind, randomized, placebo-controlled phase 1 study of Ad26.ZIKV.001, an Ad26-vectored anti-Zika virus vaccine. *Ann Intern Med* [Electronic resource]. 2021; 174 (5): 585–94. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33587687/> (date of access June 24, 2021).
  29. Ding Q., Gaska J.M., Douam F., Wei L., Kim D., Balev M., et al. Species-specific disruption of STING-dependent antiviral cellular defenses by the Zika virus NS2B3 protease. *Proc Natl Acad Sci* [Electronic resource]. 2018; 115 (27): E6310–8. URL: <https://www.pnas.org/content/115/27/E6310> (date of access June 25, 2021).
  30. Wu Y.H., Cui X.Y., Yang W., Fan D.Y., Liu D., Wang P.G., et al. Zika virus infection in hypothalamus causes hormone deficiencies and leads to irreversible growth delay and memory impairment in mice. *Cell Rep*. 2018; 25 (6): 1537–47.e4.
  31. Liu L., Downs M., Guidry J., Wojcik E.J. Inter-organelle interactions between the ER and mitotic apparatus facilitates Zika protease cleavage of human Kinesin-5 and contributes to distinct mitotic defects. *iScience* [Electronic resource]. 2021; 24 (5): 102385. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.isci> (date of access May 17, 2021).
  32. Ventura C.V., Zin A., Paula Freitas B. de, Ventura L.O., Rocha C., Costa F., et al. Ophthalmological manifestations in congenital Zika syndrome in 469 Brazilian children. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus* [Electronic resource]. 2021; 25 (3): 158.e1–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2021.01.009>
  33. Branco R.C.C., Brasil P., Araújo J.M.G., Cardoso F.O., Batista Z.S., Leitão V.M.S., et al. Evidence of Zika virus circulation in asymptomatic pregnant women in Northeast, Brazil. *PLoS Negl Trop Dis* [Electronic resource]. 2021; 15 (6): e0009412. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009412> (date of access June 25, 2021).
  34. Cardoso T.F., Santos R.S. Dos, Corrêa R.M., et al. Congenital Zika infection: Neurology can occur without microcephaly. *Arch Dis Child* [Electronic resource]. 2019; 104 (2): 199–200. URL: <https://adc.bmj.com/content/104/2/199> (date of access June 25, 2021).
  35. Gong Z., Xu X., Han G.-Z. The diversification of Zika virus: Are there two distinct lineages? *Genome Biol Evol*. 2017; 9 (11): 2940–5. URL: <https://academic.oup.com/gbe/article-abstract/9/11/2940/4562437> (date of access August 08, 2018).
  36. Moser L.A., Boylan B.T., Moreira F.R., Myers L.J., Svenson E.L., Fedorova N.B., et al. Growth and adaptation of Zika virus in mammalian and mosquito cells. *PLoS Negl Trop Dis* [Electronic resource]. 2018; 12 (11): e0006880. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006880> (date of access June 28, 2021).
  37. Kamal M., Kenawy M.A., Rady M.H., Khaled A.S., Samy A.M. Mapping the global potential distributions of two arboviral vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus* under changing climate. *PLoS One* [Electronic resource]. 2018; 13 (12): e0210122. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210122> (date of access July 25, 2018).
  38. Fernandes Da Costa C., Viana Da Silva A., Alves Do Nascimento V., Costa De Souza V., Cristina Da Silva Monteiro D., Cosme W., et al. Evidence of vertical transmission of Zika virus in field-collected eggs of *Aedes aegypti* in the Brazilian Amazon. *PLoS Negl Trop Dis* [Electronic resource]. 2018; 12 (7): e0006594. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006594> (date of access January 18, 2019).
  39. Souza-Neto J.A., Powell J.R., Bonizzoni M. *Aedes aegypti* vector competence studies: A review HHS Public Access. *Infect Genet Evol*. 2019; 67: 191–209.
  40. Rocha Corrêa De Araújo H., Kojin B.B., Capurro M.L. Sex determination and *Aedes* population control. *Parasit Vectors* [Electronic resource]. 2018; 11 (suppl 2): 644. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13071-018-3217-6> (date of access June 28, 2021).