

ОБЗОРЫ

© ДЕРЯБИН П.Г., 2016
УДК 578.833.2:578.4

Дерябин П.Г.

ПРИРОДНЫЕ РЕЗЕРВУАРЫ ВИРУСОВ РОДА *HEPACIVIRUS* СЕМЕЙСТВА FLAVIVIRIDAE

Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва

Вирус гепатита С (HCV) является причиной острого и хронического заболевания печени, включая хронический гепатит, цирроз и гепатоцеллюлярную карциному. В естественных условиях HCV способен инфицировать только людей, и лишь шимпанзе чувствительны к экспериментальному заражению. В последние годы были обнаружены вирусы, генетически родственные HCV, у диких млекопитающих (грызуны, летучие мыши, зайцы, приматы), домашних животных, находящихся в тесном контакте с людьми (собаки, лошади, коровы). Род *Hepacivirus* в семействе *Flaviviridae*, ранее представленный HCV и предположительно GBV-B, пополнился новыми родственными HCV вирусами животных. Данные изучения молекулярно-генетических и биологических свойств дают возможность понять историю, эволюцию HCV, его происхождение, а также открывают перспективу использования гепацивирусов неprimатов в качестве лабораторной модели для доклинических испытаний лечебных и профилактических препаратов против гепатита С. Установлено, что гепацивирус лошадей является наиболее близким гомологом HCV среди известных в настоящее время гомологов HCV животных.

Ключевые слова: вирус гепатита С (HCV); гепацивирус; гомолог; геном; последовательность; грызуны; мыши; летучие мыши; собаки; лошади; коровы; приматы; род; семейство.

Для цитирования: Дерябин П.Г. Природные резервуары вирусов рода *Hepacivirus* семейства *Flaviviridae*. *Вопросы вирусологии*. 2016; 61(3): 101-106.

DOI: 10.18821/0507-4088-2016-61-3-101-106

Deriabin P.G.

NATURAL RESERVOIRS OF VIRUSES OF THE GENUS *HEPACIVIRUS*, FLAVIVIRIDAE

D.I. Ivanovsky Institute of Virology «Federal Research Centre of Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya», Moscow, 123098, Russian Federation

HCV is a cause of acute and chronic liver diseases, including chronic hepatitis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. Under natural conditions, HCV is able to infect only humans, and only chimpanzees are sensitive to experimental infection. In recent years, viruses genetically related to HCV were discovered in wild mammals (rodents, bats, rabbits), as well as in domestic animals living in close contact with humans (dogs, horses, cows). The *Hepacivirus* genus of the family *Flaviviridae*, previously represented only by HCV and, presumably, by GBV-B, now includes new related viruses of animals. The results of the study of molecular-genetic and biological properties of the *hepaciviruses* provide an opportunity to understand the history, evolution, and the origin of HCV. It also opens up the prospect of using HCV homologues of non-primates as a laboratory model for preclinical medical and prophylactic drugs against hepatitis C. It was found that the *hepacivirus* of horses is the most closely related to HCV among currently known HCV homologues.

Keywords: HCV; *hepacivirus*; genus; family; homologue; genome; sequence; rodents; mice; bats; dogs; horses; cattle; primates.

For citation: Deriabin P.G. Natural reservoirs of viruses of the genus *Hepacivirus*, *Flaviviridae*. *Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian journal)*. 2016; 61(3): 101-106. (In Russ.).

DOI: 10.18821/0507-4088-2016-61-3-101-106

For correspondence: Petr G. Deriabin, MD, PhD, Prof., Deputy Director of D.I. Ivanovsky Institute of Virology «Federal Research Centre of Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya», Moscow, 123098, Russian Federation, E-mail: pg_deryabin@mail.ru

Information about authors:

Deriabin P.G., <https://orcid.org/0000-0002-8522-9554>

Funding. The study had no sponsorship.

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

Received 09 November 2015
Accepted 19 November 2015

Для корреспонденции: Дерябин Петр Григорьевич, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва, E-mail: pg_deryabin@mail.ru

Возбудители вирусных зоонозов являются причиной около 70% новых и вновь возникающих инфекционных заболеваний человека, хотя биологические и эпидемиологические барьеры, препятствующие межвидовой передаче вирусных инфекций, достаточно высоки [1–4], и большинство вирусов, способных заражать диких и домашних животных, не инфицируют людей [5, 6]. Постоянный контакт между людьми и другими видами животных увеличивает вероятность появления вирусов, которые в результате адаптации способны инфицировать и размножаться в организме человека непосредственно или через промежуточных хозяев [4]. Идентификация и характеристика биологических свойств родственных вирусов животных (гомологов) могут дать новое представление о патогенезе вирусов, поражающих человека, а в некоторых случаях вирусы-гомологи могут служить моделью для доклинических испытаний профилактических или лечебных свойств разрабатываемых препаратов [7–9]. Сравнительный анализ генома вирусом-гомологов позволяет идентифицировать последовательности, ответственные за рецепторную чувствительность вирусов, их проникновение и репликацию в клетке, за реализацию других биологических особенностей вируса [3, 10–13]. Достаточно хорошо охарактеризован ряд гомологов, изолированных от животных, включая вирусы иммунодефицита обезьян, оспы животных, герпес-вирусы, норовирус мышей, вирус гепатита В сурков и другие.

Гепатит С остается одной из наиболее значительных угроз для здоровья человека. В мире около 200 млн человек хронически инфицированы вирусом гепатита С (hepatitis C virus – HCV) [14, 15] и подвержены риску развития фиброза печени, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. HCV является одним из представителей семейства *Flaviviridae*, которое включает 4 рода: *Flavivirus*, *Pestivirus*, *Hepacivirus* и один предполагаемый род *Pegivirus* [16]. До сих пор HCV считался единственным представителем рода *Hepacivirus*. Вирус GB (GBV-B) является предположительным представителем этого рода. Происхождение HCV оставалось неясным главным образом потому, что до недавнего времени у животных не были обнаружены вирусы, имеющие высокое родство с HCV. До настоящего времени нет четкого представления о патогенезе гепатита С у людей из-за ограниченной репликации вируса в организме человека или шимпанзе и, по мнению многих авторов, из-за неспособности вируса в течение длительного времени активно реплицироваться в культурах клеток [17–19]. Однако нам впервые удалось получить экспериментальную модель продуктивной инфекции, вызванной HCV *in vitro* и *in vivo* [20–24]. В частности показано, что в первичных культурах клеток головного мозга новорожденных мышей, инфицированных РНК HCV-содержащей сывороткой крови людей, происходит селекция и накопление высокопродуктивных вариантов вируса, характеризующихся способностью активно размножаться в культурах клеток различного происхождения. Изолированные варианты вируса были идентифицированы как HCV с помощью комплекса серологических и молекулярно-генетических методов [22]. Таким образом, впервые еще в 1997 г. нами показана способность выделенных вариантов HCV размножаться в культурах клеток не только человека, но и в клетках грызунов, обезьян, свиней, телят, куриных эмбрионов и накапливаться в среде этих культур в ти-

трах до 8,0 Ig ТЦД₅₀/мл. Кроме того, варианты HCV, выделенные из хронически инфицированных культур клеток, оказались способными индуцировать персистентную инфекцию белых мышей и кроликов [20, 24]. Гистологические срезы ткани печени хронически инфицированных HCV мышей позволили обнаружить изменения, сходные с патологией при гепатите С у человека. Таким образом, полученные результаты свидетельствовали о способности HCV в экспериментальных условиях достаточно легко преодолевать видовой барьер, что предполагает более широкое распространение вирусов рода *Hepacivirus* в природе, а не только в популяции человека. Однако десятилетия результаты наших исследований не принимали во внимание, так как многие специалисты в этой области считали, что передача инфекции, вызванной HCV, ограничена лишь популяцией человека, и только высшие приматы (шимпанзе) являются чувствительными к экспериментальному заражению HCV [25].

Полученные в последние годы новые данные об идентификации гомологов HCV (гепацивирусов) у разных видов животных (грызунов, собак, летучих мышей, лошадей, крупного рогатого скота, низших приматов [26]) позволяют ответить на вопросы о происхождении возбудителя гепатита С, истории вируса, его эволюции, механизмах, вовлеченных в патогенез вызываемой им инфекции, а также открывают практическую перспективу использования гепацивирусов неprimатов в качестве лабораторной модели для доклинических испытаний лечебных и профилактических препаратов [27]. В приведенной таблице представлены дополненные данные о регистрации в Genbank нуклеотидной последовательности геномов новых гепацивирусов животных [26].

В частности, в поисках удобной недорогой экспериментальной модели инфекции, вызванной HCV в организме мелких животных, J.F. Drexler и соавт. [28] была собрана большая коллекция мелких млекопитающих животных. Они провели скрининг материала из органов и сывороток крови от 4 770 грызунов (41 вид). В результате у 27 (1,8%) из 1465 имеющихся в Европейском банке рыжих полевков (*Myodes glareolus*) и у 10 (1,9%) из 518 южноафриканских четырехполосных травяных мышей (*Rhabdomys pumilio*) были обнаружены высокодивергентные родственные HCV вирусы. Выполнено секвенирование 5 полноразмерных геномов, представляющих все вирусные варианты, что позволило классифицировать вирусы грызунов как представителей рода *Hepacivirus*. Применение количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР), РНК-гибридизации *in situ*, а также данные гистопатологических исследований позволили установить тропизм вирусов к тканям печени, а также регистрировать воспалительные процессы в печени, напоминающие патологию при гепатите С у людей. Авторы считают необходимым направлять усилия по разработке суррогатной модели HCV-инфекции, вызванной у грызунов.

А. Кароог и соавт. [29] также обнаружили HCV-подобные вирусы у диких грызунов, и большинство из них были выявлены в организме оленых хомячков (*Peromyscus maniculatus*), которых часто используют в вирусологических лабораториях для изучения хантавирусов. Различия в аминокислотной последовательности гепацивирусов грызунов варьировали от 67 до 77% в генах в области структурных белков и от 65 до

Данные Genbank о регистрации новых представителей рода *Hepacivirus* (семейство Flaviviridae)

Хозяин	Наименование	Номер регистра- ции в Genbank	Наименование изolata	Источник литературы
Грызуны*	RHV	NC_021153	RHV-339	[29]
		KC815312	RHV-098	
	RHV-1	KC411777	RMU10/3382	[28]
		KC411796	NLR08/365	
	RHV-2	KC411784	NLR/oct70	
	RHV-3	KC411806	SAR-3	
Летучие мыши*	BHV клайд А	KC796077	PDB-112	[43]
		KC796090	PDB-452	
	BHV клайд С	KC796091	PDB-445	
		KC796078	PDB-491.1	
	BHV клайд D	KC796074	PDB-829	
		KC796074	PDB-829	
Дикие приматы Старого Света	GHV	KC551800	GHV-1 BWC08	[44]
		KC551801	GHV-1 BWC05	
		KC551802	GHV-2 BWC04	
Собаки	CHV	JF744991	AAK-2011	[32]
Лошади	NPHV	JQ434001	NPHV-NZP-1	[34]
		JQ434002	NPHV-G1-073	
		JQ434003	NPHV-A6-006	
		JQ434004	NPHV-B10-022	
		JQ434005	NPHV-F8-068	
		JQ434006	NPHV-G5-077	
		JQ434007	NPHV-H10-094	
		JQ434008	NPHV-H3-011	
		JX948116	EF369/11	[35]
		JX948119	EF317/98	
		JX948121	EF330/97	
		KC411810	GER/Eq179	[28]
		KC411811	GER/Eq285	
KC411814	GER/Eq105			
KC411813	GER/Eq120			
KC411812	GER/Eq143			
Коровы	BovHepV	KP641123	B1/GER/2013	[39]

Примечание. * Перечислены только вирусы с опубликованными данными о полноразмерном геноме.

70% в неструктурной области, что сравнимо с различиями, наблюдаемыми между HCV и GBV-B. Наиболее консервативными областями у HCV, GBV-B являются гены, кодирующие неструктурные белки NS3 и NS5b, а наиболее дивергентными областями – гены, кодирующие гликопротеины E1, E2 и NS4b. Авторы полагают, что новые вирусы могут содействовать разработке моделей HCV-инфекции у мелких грызунов [29].

Два новых гепацивируса NrHV-1 и NrHV-2 были обнаружены в организме 36 серых крыс (*Rattus norvegicus*), имеющих глобальное распространение и концентри-

рующихся в крупных городах [30]. Тесты ОТ-ПЦР на РНК вирусов NrHV-1 и NrHV-2 были положительны при изучении оральных смывов грызунов, РНК вируса NrHV-1 обнаруживали в моче и фекалиях крыс, а РНК вируса NrHV-2 – только в моче грызунов. Предполагают, что передача инфекции у крыс скорее всего происходит ингаляционным или алиментарным способом или через укусы животных, а не парентеральным или половым путем. РНК вируса крыс наиболее стабильно определялась в тканях печени и пробах сыворотки крови животных. Репликативные формы РНК гепацивирусов крыс («минус»-цепь РНК) обнаруживали только в тканях печени всех 6 животных. Таким образом, как и HCV человека, гепацивирусы крыс характеризуются гепатотропными свойствами.

Фрагменты генома, гомологичные структурным и неструктурным белкам HCV, в составе генома европейских кроликов (*Oryctolagus cuniculus*) и зайцев (*Lepus europaeus*) обнаружили исследователи из Португалии [31]. Показана их способность размножаться в культурах клеток крупного рогатого скота. Геномные гомологи HCV были определены методами ОТ-ПЦР, ПЦР, масс-спектрометрии, а экспрессия белков гепацивирусов в культурах клеток – методами иммунофлюоресценции и иммунной электронной микроскопии с помощью моноклональных антител к неструктурным белкам NS3, NS4A, и NS5 HCV.

Недавно А. Кароог и соавт. [32] получены данные об открытии новых вирусов, являющихся гомологами HCV, у домашних собак. От собак, обитающих в штатах Техас, Юта и Пенсильвании, с респираторной инфекцией были получены назальные смывы, выделена РНК и проведено секвенирование нуклеиновых кислот, содержащихся в смывах. Это позволило обнаружить вирус, высоко родственный HCV, который был назван гепацивирусом собак (canine hepacivirus – CHV). В результате сравнительного филогенетического анализа консервативных областей генома, кодирующих белок NS3 и РНК-зависимую полимеразу (NS5), было показано, что из всех извест-

ных на сегодня гепацивирусов CHV является ближайшим родственником HCV и равноудален от 7 генотипов HCV. Различия в нуклеотидной последовательности с HCV составили 50%, причем максимальная идентичность аминокислотной последовательности выявлена у белков NS3 и NS5B (более 55–65%), в то время как для других областей генома идентичность составила менее 35–45%. В течение двух независимых вспышек респираторного заболевания вирус был выявлен в смывах от 6 из 9 собак и от 3 из 5 исследованных животных. У 5 собак, умерших от желудочно-кишечного заболевания неясной этиологии, CHV детектировали в тканях пече-

ни, но не в легких. Вирус не был обнаружен в образцах от 60 здоровых домашних собак. Количество РНК СНV в пробах из респираторного тракта было существенно выше, чем в печени. РНК вируса выявляли в цитоплазме гепатоцитов собак, однако не совсем ясно, является ли СНV гепатотропным вирусом. У людей количество РНК HCV в респираторном тракте существенно ниже. Биоинформатический анализ СНV также показал, что генетически он имеет наибольшее родство с HCV, чем другие известные вирусы [32]. По мнению авторов, СНV и HCV, возможно, имели общего предка, который циркулировал 500–1000 лет назад. В статье рассматривается возможность использования собак, инфицированных СНV, в качестве удобной модели для изучения механизмов, лежащих в основе патогенеза гепатита С, а также для разработки новых средств лечения и профилактики этой болезни. Высокое генетическое родство СНV с HCV позволяет предположить, что HCV возник после передачи вируса от собаки к человеку. Авторы не исключают и альтернативный сценарий, а именно: гепацивирусы человека могли инфицировать некоторые виды животных.

El-Attar L.M и др. впервые обнаружили циркуляцию гепацивирусов не приматов среди собак за пределами США [33]. Гомологи HCV были обнаружены в популяции собак, обитающих в Великобритании. Исследование методом ОТ-ПЦР тканей, полученных от собак из питомников, эндемичных по респираторной инфекции, позволило обнаружить РНК гепацивируса в образцах трахеи 48 из 210 собак, а также в тканях печени, легких и трахеи 12 из 20 собак. Наличие вирусной РНК и ее тропизм были подтверждены гибридизацией *in situ*.

Несколько штаммов гепацивируса лошадей (EHcV) были изолированы от домашних лошадей в США, Англии и Германии [34–37]. Оказалось, что полипептиды гепацивируса собак в 95% случаях имели полную аминокислотную гомологию с полипептидами штаммов EHcV и скорее всего гепацивирус собак относится к той же группе, что и гепацивирус лошадей. По мнению авторов, высокая степень гомологии между гепацивирусами лошадей и собак при отсутствии других гепацивирусов в организме собак, вероятно, связана с возможностью передачи вирусов лошадей собакам. Проведенный сравнительный филогенетический анализ также достоверно свидетельствовал о том, что среди гепацивирусов не приматов EHcV является наиболее близким гомологом HCV человека, однако эпидемиологическая и вирусологическая информация о гепацивирусе лошадей весьма ограничена. Проведен серологический и генетический скрининг 31 образца сыворотки крови, полученного от домашних лошадей, родившихся в Японии, на наличие вирусной EHcV-инфекции и в результате методом ОТ-ПЦР было обнаружено 11 образцов, положительных на РНК EHcV, а в 7 пробах сывороток крови лошадей обнаружены антитела к EHcV. Определена полная последовательность генома EHcV, включая ранее неизвестную последовательность 3'-нетранслируемого региона, гомология которого с геномом HCV составила 95%. Таким образом, полученные результаты свидетельствовали об идентичности генетических и биологических свойств EHcV и HCV.

S. Pfaender S и соавт. [37] анализировали преимущественную циркуляцию вируса лошадей на севере Германии, изучали особенности клинических проявлений те-

чения заболевания, а также тканевый тропизм к вирусу, чтобы оценить пригодность родственных с HCV вирусов лошадей для моделирования HCV-инфекции. Примерно у 31,4% из 433 лошадей обнаружены антитела к HCV, и приблизительно 2,5% лошадей были положительными на наличие РНК этого вируса. Подобно инфекции, вызванной HCV у людей, гепацивирус лошадей оказался способным вызывать острую и хроническую инфекцию лошадей, при этом РНК вируса обнаруживали преимущественно в печени.

Недавнее открытие родственных возбудителю гепатита С вирусов, циркулирующих среди животных различных видов, порождает новые предположения относительно происхождения HCV и о возможности участия животных в передаче HCV в период эндемии. Исследование проб сывороток крови людей, контактирующих с лошадьми, на наличие РНК и антител к гепацивирусу лошадей пока не позволило подтвердить предположение о перекрестной передаче гепацивирусов между людьми и животными [38].

В Германии методом секвенирования и филогенетического анализа генетического материала, содержащегося в пробах сывороток крови коров, был открыт новый представитель рода *Hepacivirus* [39]. РНК гепацивируса обнаружена у 1,6% домашних коров и 3,2% коров из стада фермерских хозяйств. Методом ОТ-ПЦР у коров обнаруживали вирус на протяжении 6 мес наблюдения без каких-либо симптомов заболевания, кроме развивающейся патологии печени, что свидетельствовало о тропизме вируса к ткани печени крупного рогатого скота, как и при гепатите С человека. Эволюционный анализ дал основание предположить, что вирус гепатита коров циркулирует среди животных более 100 лет. Показано, что гепацивирусы коров и лошадей филогенетически достаточно различимы.

Летучие мыши (отряд Chiroptera, подотряд Yinpterochiroptera и Yangochiroptera) являются природным резервуаром многих актуальных для здравоохранения зоонозных вирусов, вызывающих тяжелые заболевания людей [40, 41]. К этой группе можно отнести лиссавирусы (вирус бешенства), коронавирусы, вызывающие ближневосточный респираторный синдром и тяжелый острый респираторный синдром, филовирусы, представители рода *Henipavirus* и другие парамиксовирусы. Многие вирусы способны устанавливать персистентную инфекцию в организме летучих мышей, характеризующуюся отсутствием явных клинических признаков. Благодаря широкому видовому разнообразию, уникальной иммунной системе, стадному поведению, высокой пространственной мобильности и плотности заселения летучие мыши обладают уникальной способностью функционировать как большой резервуар для многих вирусов с долгим сроком службы [42]. По данным Drexler J.F. и соавт. [28], при исследовании проб сывороток крови от 9239 летучих мышей (51 вид) на наличие вирусов, передающихся через кровь от летучих мышей, гепацивирусы или их РНК не были обнаружены, однако методом иммуноблота в крови животных выявлены антитела к HCV.

С этой же целью Phenix-Lan Quan и соавт. [43] было исследовано 415 сывороток крови летучих мышей из Африки и Центральной Америки. В результате секвенирования образцов генетического материала от этих животных была выявлена весьма разнообразная группа

вирусов, отнесенных к родам *Hepacivirus* и *Pegivirus* в семействе *Flaviviridae*. Проведенный методом ОТ-ПЦР последовательный скрининг 1258 образцов от летучих мышей, собранных повсеместно, показал циркуляцию этих вирусов в Северной Америке и Азии. Было идентифицировано всего 83 вируса от летучих мышей, инфицированность животных составила около 5%. В ходе эволюционного анализа установлено, что все известные гепацивирусы и пегивирусы, включающие и их ранее документированных представителей от людей и других приматов, подпадают в рамки филогенетического разнообразия вирусов этих двух родов. Превалирование беспрецедентного биоразнообразия вирусов позволяет предположить, что летучие мыши являются большим и древним природным резервуаром как гепацивирусов, так и пегивирусов, что представляется важным для понимания эволюционной истории HCV и GBV-B человека [43].

Круг хозяев гепацивирусов был расширен группой M. Lauck и соавт. [44], когда ими был открыт и охарактеризован первый гепацивирус от диких приматов Старого Света, не относящихся к человекообразным, черно-белых колобусов (*Colobus guereza*) из Уганды. Все инфицированные животные выглядели здоровыми без явных клинических симптомов. Секвенирование РНК из проб плазмы крови 9 обезьян показало наличие вирусной РНК у трех животных с архитектурой генома, сходной с другими вирусами рода *Hepacivirus*. Показано, что вирус, названный *guereza hepacivirus* (GHV), имеет общее происхождение с GBV-B [44]. Проведен полноразмерный сиквенс генома GHV, а также его фрагментов, соответствующих 3'- и 5'-нетранслируемой области генома от трех обезьян. Обнаружена гомология нуклеотидной последовательности генома новых вирусов с геномом других известных гепацивирусов (с геномами HCV – 43%, NPHV – 43%, NgHV – 47%, GBV-B – 48% и с геномом гепацивирусов летучих мышей (BHV) – 50%). Обнаружение GHV представляет собой первое документальное подтверждение возможности естественного инфицирования нечеловекообразных приматов гепацивирусами.

Таким образом, род *Hepacivirus* в семействе *Flaviviridae* пополнился новыми гомологами HCV – гепацивирусами собак, лошадей, коров, обезьян, грызунов, летучих мышей, что предполагает способность представителей этого рода преодолевать видовой барьер (как это было продемонстрировано в наших исследованиях). Впервые гомолог HCV был обнаружен у собак в 2011 г. и в течение 4 лет получены многочисленные свидетельства широкого распространения представителей рода *Hepacivirus* в природе. Возможно, наиболее древним природным резервуаром гепацивирусов является летучая мышь, от которой вирусы со временем проникли в популяции грызунов, зайцеобразных и других млекопитающих, включая приматов, а в процессе одомашнивания – в популяции собак, лошадей, крупного рогатого скота. Со временем от домашних животных произошло инфицирование людей с дальнейшей эволюцией вируса, обладающего высокой степенью изменчивости генома. Молекулярно-генетический анализ и биологические свойства идентифицированных гепацивирусов животных и человека позволили установить, что среди известных в настоящее время гепацивирусов вирус гепатита лошадей является наиболее близким гомологом HCV человека. Нельзя исключить

вовлечение в циркуляцию гепацивирусов и других животных. Исследования в этом направлении позволят, наконец, подобрать наиболее адекватную модель инфекции для решения фундаментальных и прикладных задач, связанных с гепатитом С.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1–4, 6–19, 25–44 см. REFERENCES)

1. Львов Д.К., ред. *Руководство по медицинской вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных*. М.: МИА; 2013.
2. Дерябин П.Г., Исаева Е.И., Вязов С.О., Львов Д.К. Летальная инфекция новорожденных мышей, вызванная вирусом гепатита С. *Вопросы вирусологии*. 1997; (6): 253–9.
3. Дерябин П.Г., Исаева Е.И., Вязов С.О., Самохвалов Е.И., Львов Д.К. Хроническая инфекция культур клеток почки эмбрионов свиньи, вызванная вирусом гепатита С. *Вопросы вирусологии*. 1997; 42(6): 259–63.
4. Дерябин П.Г., Львов Д.К. Высокопродуктивный вариант вируса гепатита С. Выделение, характеристика, идентификация. *Доклады Академии наук*. 1998; 358 (5): 688–91.
5. Дерябин П.Г., Вязов С.О., Исаева Е.И., Самохвалов Е.И., Львов Д.К. Персистенция вируса гепатита С в культурах клеток головного мозга мышей-сосунков. *Вопросы вирусологии*. 1997; 42(6): 254–8.
6. Дерябин П.Г., Исаева Е.И., Гренкова Е.П., Сухно А.С. Цитопатогенные варианты вируса гепатита С (ВГС), пригодные для разработки вакцины. *Аллергия, астма и клиническая иммунология*. 2001; (1): 28–30.

REFERENCES

1. Hatzioannou T., Ambrose Z., Chung N.P., Piatak M.Jr., Yuan F., Trubey C.M. et al. A macaque model of HIV-1 infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009; 106(11): 4425–9.
2. Parrish C.R., Kawaoka Y. The origins of new pandemic viruses: The acquisition of new host ranges by canine parvovirus and influenza A viruses. *Annu. Rev. Microbiol.* 2005; 59: 553–86.
3. Parrish C.R., Holmes E.C., Morens D.M., Park E.C., Burke D.S., Calisher C.H. et al. Cross-species virus transmission and the emergence of new epidemic diseases. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2008; 72(3): 457–60.
4. Tsai C.C., Follis K.E., Sabo A., Beck T.W., Grant R.F., Bischofberger N. et al. Prevention of SIV infection in macaques by (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine. *Science*. 1995; 270(5239): 1197–9.
5. L'vov D.K., ed. *Handbook to Medical Virology. Viruses and Viral Infections of Humans and Animals [Руководство по медицинской вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных]*. Moscow: MIA; 2013. (in Russian)
6. L'vov D.K., Shchelkanov M.Yu., Alkhovsky S.V., Deryabin P.G. *Zoonotic Viruses of Northern Eurasia. Taxonomy and Ecology*. Amsterdam: Elsevier Academic press; 2015.
7. Kapoor A., Li L., Victoria J., Oderinde B., Mason C., Pandey P. et al. Multiple novel astrovirus species in human stool. *J. Gen. Virol.* 2009; 90(Pt. 12): 2965–72.
8. Kapoor A., Mehta N., Esper F., Poljsak-Prijatelj M., Quan P.L., Qaisar N. et al. Identification and characterization of a new bocavirus species in gorillas. *PLoS One*. 2010; 5(7): e11948.
9. Van Rompay K.K. Evaluation of antiretrovirals in animal models of HIV infection. *Antiviral Res.* 2010; 85(1): 159–75.
10. Choo Q.L., Kuo G., Weiner A.J., Overby L.R., Bradley D.W., Houghton M. et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989; 244 (4902): 359–62.
11. Kapoor A., Victoria J., Simmonds P., Wang C., Shafer R.W., Nims R. et al. A highly divergent picornavirus in a marine mammal. *J. Virol.* 2008; 82(1): 311–20.
12. Klatt N.R., Shudo E., Ortiz A.M., Engram J.C., Paiardini M.,

- Lawson B. et al. CD8⁺ lymphocytes control viral replication in SIVmac239-infected rhesus macaques without decreasing the lifespan of productively infected cells. *PLoS Pathog.* 2010; 6(1): e1000747.
13. Rijnbrand R., Abell G., Lemon S.M. Mutational analysis of the GB virus 8 internal ribosome entry site. *J. Virol.* 2000; 74(2): 773–83.
 14. Ray Kim W. Global epidemiology and burden of hepatitis C. *Microbes Infect.* 2002; 4(12): 1219–25.
 15. Simmonds P. Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus – 15 years on. *J. Gen. Virol.* 2004; 85(Pt. 11): 3173–88.
 16. Stapleton J.T., Fong S., Muerhoff A.S., Bukh J., Simmonds P. The GB viruses: A review and proposed classification of GBV-A, GBV-C (HGV), and G8V-D in genus Pegivirus within the family Flaviviridae. *J. Gen. Virol.* 2011; 92(Pt. 2): 233–46.
 17. Lindenbach B.D., Evans M.J., Syder A.J., Wölk B., Tellinghuisen T.L., Liu C.C. et al. Complete replication of hepatitis C virus in cell culture. *Science.* 2005; 309(5734): 623–6.
 18. Lohmann V., Körner F., Koch J.O., Herian U., Theilmann L., Bartenschlager R. Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line. *Science.* 1999; 285(5424): 110–3.
 19. Nakajima N., Hijikata M., Yoshikura H., Shimizu Y.K. Characterization of long-term cultures of hepatitis C virus. *J. Virol.* 1996; 70(5): 3325–9.
 20. Deryabin P.G., Isaeva E.I., Vyazov S.O., L'vov D.K. Lethal infection of newborn mice, caused by hepatitis C virus. *Voprosy virusologii.* 1997; (6): 253–9. (in Russian)
 21. Deryabin P.G., Isaeva E.I., Vyazov S.O., Samokhvalov E.I., L'vov D.K. Chronic infection of swine embryonal kidney cells (PS), caused by hepatitis C virus. *Voprosy virusologii.* 1997; 42(6): 259–63. (in Russian)
 22. Deryabin P.G., L'vov D.K. A highly productive variant of the hepatitis C virus. Isolation, identification, characteristics. *Doklady Akademii nauk.* 1998; 358(5): 688–91. (in Russian)
 23. Deryabin P.G., Vyazov S.O., Isaeva E.I., Samokhvalov E.I., L'vov D.K. Persistence of hepatitis c virus in newborn mouse brain cultures. *Voprosy virusologii.* 1997; 42(6): 254–8. (in Russian)
 24. Deryabin P.G., Isaeva E.I., Grenkova E.P., Sukhno A.S. Cytopathogenic variants of hepatitis C virus (HCV) suitable for vaccine development. *Allergiya, astma i klinicheskaya immunologiya.* 2001; (1): 28–30. (in Russian)
 25. Kolykhalov A.A., Agapov E.V., Blight K.J., Mihalik K., Feinstone S.M., Rice C.M. Transmission of hepatitis C by intrahepatic inoculation with transcribed RNA. *Science.* 1997; 277(5325): 570–4.
 26. Pfaender S., Brown R. J.P., Pietschmann T., Steinmann E. Natural reservoirs for homologs of hepatitis C virus. *Emerg. Microbes Infect.* 2014; 3(3): e21.
 27. Taylor D.R. Review Evolution of cell culture systems for HCV. *Anti-vir. Ther.* 2013; 18(3 Pt. B): 523–30.
 28. Drexler J.F., Corman V.M., Müller M.A., Lukashev A.N., Gmyl A., Coutard B. et al. Evidence for Novel Hepaciviruses in Rodents. *PLoS Pathog.* 2013; 9(6): e1003438.
 29. Kapoor A., Simmonds P., Scheel T.K., Hjelle B., Cullen J.M., Burbelo P.D. et al. Identification of rodent homologs of hepatitis C virus and pegiviruses. *MBio.* 2013; 4(2): e00216–13.
 30. Firth C., Bhat M., Firth M.A., Williams S.H., Frye M.J., Simmonds P. et al. Detection of zoonotic pathogens and characterization of novel viruses carried by commensal *Rattus norvegicus* in New York City. *Mbio.* 2014; 5(5): e01933–14.
 31. Silva E., Marques S., Osorio H., Carvalheira J., Thompson G. Endogenous hepatitis C virus homolog fragments in European rabbit and hare genomes replicate in cell culture. *PLoS One.* 2012; 7(11): e49820.
 32. Kapoor A., Simmonds P., Gerold G., Qaisar N., Jain K., Henriquez J.A. et al. Characterization of a canine homolog of hepatitis C virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011; 108(28): 11608–13.
 33. El-Attar L.M., Mitchell J.A., Brooks B.H., Priestnall S.L., Brownlie J. Detection of non-primate hepaciviruses in UK dogs. *Virology.* 2015; 484: 93–102.
 34. Burbelo P.D., Dubovi E.J., Simmonds P., Medina J.L., Henriquez J.A., Mishra N. et al. Serology-enabled discovery of genetically diverse hepaciviruses in a new host. *J. Virol.* 2012; 86(11): 6171–8.
 35. Lyons S., Kapoor A., Sharp C., Schneider B.S., Wolfe N.D., Culshaw G. et al. Nonprimate hepaciviruses in domestic horses, United Kingdom. *Emerg. Infect. Dis.* 2012; 18(12): 1976–82.
 36. Pfaender S., Cavalleri J.M., Walter S., Doerrbecker J., Campana B., Brown R.J. et al. Clinical course of infection and viral tissue tropism of hepatitis C virus-like nonprimate hepaciviruses in horses. *Hepatology.* 2015; 61(2): 447–59.
 37. Tanaka T., Kasai H., Yamashita A., Okuyama-Dobashi K., Yasumoto J., Maekawa S. et al. Hallmarks of hepatitis C virus in equine hepacivirus. *J. Virol.* 2014; 88(22): 13352–66.
 38. Pfaender S., Walter S., Todt D., Behrendt P., Doerrbecker J., Wölk B. et al. Assessment of cross-species transmission of hepatitis C virus-related non-primate hepacivirus in a population of humans at high risk of exposure. *J. Gen. Virol.* 2015; 96(9): 2636–42.
 39. Baechlein C., Ficher N., Grundhoff A., Alawi M., Indenbirken D., Postel A. et al. Identification of a Novel Hepacivirus in Domestic Cattle from Germany. *J. Virol.* 2015; 89(14): 7007–15.
 40. Teeling E.C., Springer M.S., Madsen O., Bates P., O'Brien S.J., Murphy W.J. et al. A molecular phylogeny for bats illuminates biogeography and the fossil record. *Science.* 2005; 307(5709): 580–4.
 41. Zhang G., Cowled C., Shi Z., Huang Z., Bishop-Lilly K.A., Fang X. et al. Comparative analysis of bat genomes provides insight into the evolution of flight and immunity. *Science.* 2013; 339(6118): 456–60.
 42. Calisher C.H., Childs J.E., Field H.E., Holmes K.V., Schountz T. Bats: Important reservoir hosts of emerging viruses. *Clin. Microbiol. Rev.* 2006; 19(3): 531–45.
 43. Quan P.L., Firth C., Conte J.M., Williams S.H., Zambrana-Torrel C.M., Anthony S.J. et al. Bats are a major natural reservoir for hepaciviruses and pegiviruses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013; 110(20): 8194–9.
 44. Lauck M., Sibley S.D., Lara J., Purdy M.A., Khudyakov Y., Hyeroba D. et al. A novel hepacivirus with an unusually long and intrinsically disordered NS5A protein in a wild Old World primate. *J. Virol.* 2013; 87(16): 8971–81.

Поступила 09.11.15

Принята в печать 19.11.15