

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

<https://doi.org/10.36233/0507-4088-68>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021



Молекулярная эволюция вируса Даби (*Phenuiviridae: Bandavirus: Dabie bandavirus*) – возбудителя острой лихорадки с тромбоцитопеническим синдромом

Сизикова Т.Е., Лебедев В.Н., Борисевич С.В.

ФГБУ «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации, 141306, Сергиев Посад-6, Россия

Со времени идентификации вируса Даби (ВД; прежнее название – вирус SFTS, SFTSV) (*Phenuiviridae: Bandavirus: Dabie bandavirus*) вызванные им эпидемии острой лихорадки с тромбоцитопеническим синдромом (severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS) произошли в нескольких странах Восточной Азии. Быстрый рост заболеваемости указывает на то, что этот инфекционный агент имеет пандемический потенциал и представляет собой надвигающуюся глобальную угрозу для общественного здравоохранения.

В настоящем обзоре проведён анализ молекулярной эволюции возбудителя острой лихорадки с тромбоцитопеническим синдромом на материале его вариантов, выделенных в Китайской Народной Республике (КНР), Японии и Южной Корее (Республика Корея). Установлены скорость процесса эволюции и возможное время появления общего предка ВД, а также продемонстрирована возможность его реассортации.

Скорость эволюции генома ВД оценена как $2,28 \times 10^{-4}$ нуклеотидных замен/сайт/год для S-сегмента, $2,42 \times 10^{-4}$ для M-сегмента и $1,19 \times 10^{-4}$ замен/сайт/год – для L-сегмента. В геноме вируса определены позиции положительной селекции.

Филогенетический анализ установил, что ВД разделён на 2 клады, содержащие 6 различных генотипов. Структура филогенетических деревьев для L-, S- и M-сегментов указывает на происхождение всех генотипов от одного общего предка.

Результаты исследований свидетельствуют о том, что ВД использует множественные механизмы для повышения уровня изменчивости. Понимание филогенетических факторов, определяющих трансмиссию данного патогена, имеет важное значение для оценки эпидемиологических характеристик вызываемого им заболевания и прогноза возможных его вспышек.

Ключевые слова: острая лихорадка с тромбоцитопеническим синдромом; вирус Даби (ВД); род *Bandavirus*; семейство *Phenuiviridae*; молекулярная эволюция; сегменты генома; филогенетический анализ; скорость эволюции; генотипы, обзор

Для цитирования: Сизикова Т.Е., Лебедев В.Н., Борисевич С.В. Молекулярная эволюция вируса Даби (*Phenuiviridae: Bandavirus: Dabie bandavirus*) – возбудителя острой лихорадки с тромбоцитопеническим синдромом. *Вопросы вирусологии*. 2021; 66(6): 409-416. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-68>

Для корреспонденции: Борисевич Сергей Владимирович, д-р биол. наук, профессор, член-корр. РАН, начальник института, ФГБУ «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации, 141306, Сергиев Посад-6, Россия. E-mail: 48cnii@mil.ru

Участие авторов: Сизикова Т.Е. – сбор и обобщение информации, написание текста; Лебедев В.Н. – обобщение результатов филогенетического анализа вируса Даби; Борисевич С.В. – оценка скорости эволюции сегментов геномной РНК вируса Даби и родственных представителей рода *Bandavirus*, редактирование текста статьи.

Финансирование. Исследование выполнено за счёт государственного бюджета.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 31.09.2021
Принята в печать 14.11.2021
Опубликована 30.12.2021

REVIEW ARTICLE

<https://doi.org/10.36233/0507-4088-68>

The molecular evolution of Dabie bandavirus (*Phenuiviridae: Bandavirus: Dabie bandavirus*), the agent of severe fever with thrombocytopenia syndrome

Tatiana E. Sizikova, Vitaliy N. Lebedev, Sergey V. Borisevich

FSBI «Central Scientific Research Institute No. 48» of the Ministry of Defense of Russian Federation, 141306, Sergiev Posad, Russia

Since the Dabie bandavirus (DBV; former SFTS virus, SFTSV) was identified, the epidemics of severe fever with thrombocytopenic syndrome (SFTS) caused by this virus have occurred in several countries in East Asia. The rapid increase in incidence indicates that this infectious agent has a pandemic potential and poses an imminent global public health threat.

The analysis of molecular evolution of SFTS agent that includes its variants isolated in China, Japan and South Korea was performed in this review. The evolution rate of DBV and the estimated dates of existence of the common ancestor were ascertained, and the possibility of reassortation was demonstrated.

The evolutionary rates of DBV genome segments were estimated to be 2.28×10^{-4} nucleotides/site/year for S-segment, 2.42×10^{-4} for M-segment, and 1.19×10^{-4} for L-segment. The positions of positive selection were detected in the viral genome.

Phylogenetic analyses showed that virus may be divided into two clades, containing six different genotypes. The structures of phylogenetic trees for S-, M- and L-segments showed that all genotypes originate from the common ancestor.

Data of sequence analysis suggest that DBV use several mechanisms to maintain the high level of its genetic diversity. Understanding the phylogenetic factors that determine the virus transmission is important for assessing the epidemiological characteristics of the disease and predicting its possible outbreaks.

Key words: *severe fever with thrombocytopenia syndrome virus; Dabie bandavirus; genus Bandavirus; family Phenuiviridae; molecular evolution; segments of genome; phylogenetic analyses; evolutionary rate; genotypes; review*

For citation: Sizikova T.E., Lebedev V.N., Borisevich S.V. The molecular evolution of Dabie bandavirus (*Phenuiviridae: Bandavirus: Dabie bandavirus*), the agent of severe fever with thrombocytopenia syndrome. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2021; 66(6): 409-416 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-68>

For correspondence: Sergey V. Borisevich, D.Sci. (Biol.), Professor, Corresponding Member of the RAS, Director, FSBI «Central Scientific Research Institute No. 48» of the Ministry of Defense of Russian Federation, 141306, Sergiev Posad, Russia. E-mail: 48cnii@mil.ru

Information about the authors:

Sizikova T.E., <http://orcid.org/0000-0002-1817-0126>

Lebedev V.N., <http://orcid.org/0000-0002-6552-4599>

Borisevich S.V., <http://orcid.org/0000-0002-6742-3919>

Contribution: Sizikova T.E. – collecting and summarizing information, writing of the text; Lebedev V.N. – summary of the results of the phylogenetic analysis of the Dabie bandavirus; Borisevich S.V. – estimating the rate of evolution of genomic RNA segments of the Dabie bandavirus and related member of *Bandavirus* genus, editing of the article.

Funding. The research was funded by the State budget.

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

Received 31 September 2021

Accepted 14 November 2021

Published 30 December 2021

Введение

Острая лихорадка с тромбоцитопеническим синдромом (severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS) представляет собой вирусное заболевание, характеризующееся гипертермией, тромбоцито- и лейкопенией, симптомами поражения желудочно-кишечного тракта и нервной системы, а также проявлениями геморрагического синдрома. Летальность при ней составляет от 6 до 30% [1–3]. Возбудитель заболевания во время

первичного выделения (в 2009 г.) был отнесён к роду *Phlebovirus* семейства *Bunyaviridae* и предварительно назван вирусом SFTS [4, 5]. В настоящее время согласно классификации Международного комитета по таксономии вирусов (ICTV) этот агент носит название «вирус Даби» (ВД) (*Dabie bandavirus*, DBV) и относится к роду *Bandavirus* семейства *Phenuiviridae* порядка *Bunyavirales* [6]. Анализ информации о SFTS свидетельствует, что данная нозологическая форма представляет потенциальную опасность для обществен-

ного здравоохранения Российской Федерации [3, 7–11]. Это обусловливается наличием эпидемических очагов в сопредельных с дальневосточным регионом РФ территориях, широким ареалом распространения клещей (*Acari*) видов *Haemaphysalis longicornis* и *Rhipicephalus microplus* – основных векторов передачи инфекции [4], повсеместно встречающихся в Китайской Народной Республике (КНР) и смежных регионах [10]. В пользу указанного положения свидетельствуют также высокая летальность при заболевании, сложность его идентификации по клинической картине, а также отсутствие в РФ средств не только профилактики и лечения, но и диагностики. Дополнительные потенциальные проблемы может создать установленная возможность инфицирования человека при передаче возбудителя SFTS от заражённых животных [12]. В трансмиссии ВД важную роль может играть антропогенная деятельность (выпас животных и туризм) [13].

Целью представленного обзора является анализ молекулярной эволюции ВД – возбудителя острой лихорадки с тромбоцитопеническим синдромом.

Структурные особенности вируса Даби

Строение генома ВД соответствует таковому для других представителей рода *Bandavirus*. Геном состоит из 3 сегментов (L, M и S) «минус»-РНК. L-сегмент включает 6368 п.н. и содержит 1 открытую рамку считывания, кодирующую 2084 аминокислоты (РНК-зависимая РНК-полимераза). M-сегмент состоит из 3366 п.н. и содержит также 1 открытую рамку считывания, кодирующую 1073 аминокислоты (предшественник гликопротеинов Gn и Gc). Наконец, S-сегмент, содержащий 1744 п.н., имеет амбисенсную организацию, кодирует белок нуклеокапсида NP в антисмысловой ориентации и вирусный неструктурный белок (NSs) – в смысловой ориентации [4, 14].

Все выделенные на протяжении 2009–2010 гг. изоляты ВД по нуклеотидной последовательности генома являются близкородственными; уровень гомологии по всем геномным сегментам составляет 96%. Концевые участки всех 3 сегментов у ВД, как и у других представителей семейства *Phenuiviridae*, содержат короткие консервативные 5'- и 3'-нетранслируемые области. Будучи высококомплементарными, они формируют петлевидную структуру сегментов РНК [15].

Указанные 5'- и 3'- концевые области всех 3 сегментов генома сходны с таковыми для других вирусов рода *Bandavirus* семейства *Phenuiviridae* порядка *Bunyavirales* [15]. Данные полногеномного секвенирования показали, что ВД вместе с вирусами Гуэрту (GTV), Хартленд (HRTV), Малсур (MV), вирусами группы острова Хантер (HIGV) и Бханджа (BHAV) образуют монофилетическую группу в пределах рода *Bandavirus* [16].

Изучение последовательностей генома вируса Даби

Филогенетический анализ, проведённый с помощью определения полноразмерных последовательностей L-, M- и S-сегментов ВД, установил, что данный возбу-

дитель занимает промежуточное положение между 2 другими группами рода *Bandavirus* семейства *Phenuiviridae* (группа сицилийской москитной лихорадки, в которую помимо одноименного вируса (SFSV) входят также вирусы лихорадки долины Рифт (ВЛДР, RVFV), Пунта-Торо (PTV), Тоскана и Массила, и группа вируса Укуниэми (UUKV). Следовательно, рассматриваемый вирус является прототипным агентом третьей группы рода *Bandavirus*. Близкородственными ВД являются вирусы HRTV, MV и вирусы группы острова Хантер. Они выделены от больных людей в США, летучих мышей (*Chiroptera*) в Индии и клещей в Австралии [17–20].

По структуре генома ВД наиболее близок к вирусу Укуниэми, уровень гомологии с которым по L-, M- и S-сегментам РНК составляет 34, 24 и 29% соответственно [8]. Эти данные нашли подтверждение в ходе сравнительного анализа аминокислотных последовательностей структурных белков ВД и других представителей рода *Bandavirus* семейства *Phenuiviridae*. Выявлено, что РНК-зависимая РНК-полимераза и гликопротеины ВД в наибольшей степени близкородственны соответствующим вирусам Укуниэми, однако белок нуклеокапсида ВД наиболее близок к аналогичному структурному протеину ВЛДР (уровень гомологии 41,4%). Наиболее уникальным аминокислотным составом характеризуется неструктурный белок NSs, для которого уровень гомологии с другими представителями *Bandavirus* находится на низком уровне (от 11,2 до 16,0%) [21].

Полные последовательности L-, M- и S-сегментов генома ВД депонированы в GenBank (№ KF358691, KF358692 и KF358693 соответственно). Они являются достаточно близкими, что свидетельствует о наличии общего предка [1].

При анализе геномных последовательностей изолятов ВД, выделенных в КНР в 2009–2011 гг., первоначально была установлена циркуляция 2 линий возбудителя. С учётом характера различий между ними наиболее вероятно, что данные линии являются продуктом гомологичной рекомбинации в процессе молекулярной эволюции вируса [6]. Последующие исследования сообщили о наличии 5 генотипов ВД, циркулирующих на территории КНР [7, 11, 17, 18]. Исследование геномной структуры варианта, изолированного в Японии, указывает на его близкое родство со штаммами ВД из КНР. При этом влияние пространственных и/или временных факторов выделения возбудителя на изменение его генетического материала не установлено [5].

Проведена также идентификация изолята вируса, детектированного в провинции Канвондо (Южная Корея). Секвенирование геномной РНК выявило его близкое родство по отношению к штаммам, выделенным на территории КНР и Японии. Уровень гомологии по сегментам L, M и S составил 95,8–99,8, 94,1–99,9 и 94,8–99,7% соответственно [1].

Установление закономерностей молекулярной эволюции вируса Даби

С целью характеристики молекулярной эволюции ВД и эпидемиологии вызываемого им забо-

левания выполнен детальный филогенетический анализ изолятов из КНР, Южной Кореи и Японии [13]. Проанализировано 125 последовательностей S-сегмента, 100 последовательностей М-сегмента и 99 – L-сегмента. Филогенетические деревья для всех сегментов геномной РНК построены с применением метода максимального правдоподобия (maximum likelihood) в программном обеспечении MEGA v.5. Филогенетический анализ осуществлён с использованием модели BSP (Bayesian skyline pilot) при помощи программы BEAST (версия 1.8.2). При расчёте времени расхождения различных линий ВД от общего предка сравнивали общее соотношение числа несинонимических и синонимических нуклеотидных замен для генов белков L, M, NP и NSs. Наличие селективного отбора для L- и M-сегментов РНК, а также генов белков NSs и NP подтверждали с помощью метода прямой эволюции белковой последовательности [22].

Филогенетические деревья для сегментов L, M и S, построенные согласно методу байесовского анализа, имели сходную топологическую структуру. Построенное при анализе геномных последовательностей сегмента S филогенетическое дерево представлено на рисунке.

В ходе филогенетического анализа, проведённого по каждому сегменту генома для 122 штаммов ВД, выделенных между 2010 и 2014 гг., в т.ч. 108 штаммов из КНР (61 из провинции Хэнань, 21 из провинции Цзянсу, 8 – из провинции Шаньдун, 7 из провинции Ляонин, 4 из провинции Хубэй, 4 из провинции Аньхой и 3 – из провинции Чжэцзян), 8 штаммов из Японии и 6 – из Южной Кореи, установлено наличие 5 генотипов (линии А, В, С, D, Е). Линия А содержит наибольшее число штаммов вируса (55). Все они, за исключением 1 выделенного в Южной Корее штамма Gangwon, изолированы на территории КНР. Там же детектированы все штаммы, входящие в линию В (провинции Хэнань, Цзянсу, Шаньдун, Аньхой, Ляонин). Линия С включает также 2 штамма из КНР, выделенные в провинциях Шаньдун и Цзянсу (КНР); большинство штаммов линии D изолированы в КНР и 1 (KASJH) – в Южной Корее. Наконец, к линии Е отнесены все 8 штаммов, выделенные в Японии, 3 штамма из архипелага Чжоушань в Восточно-Китайском море и 4 – с о. Чеджудо (Южная Корея). Следовательно, штаммы ВД из КНР представлены во всех генотипах, штаммы из Южной Кореи входят в линии А, D и Е, в то время как штамм из Японии относится к линии Е [24].

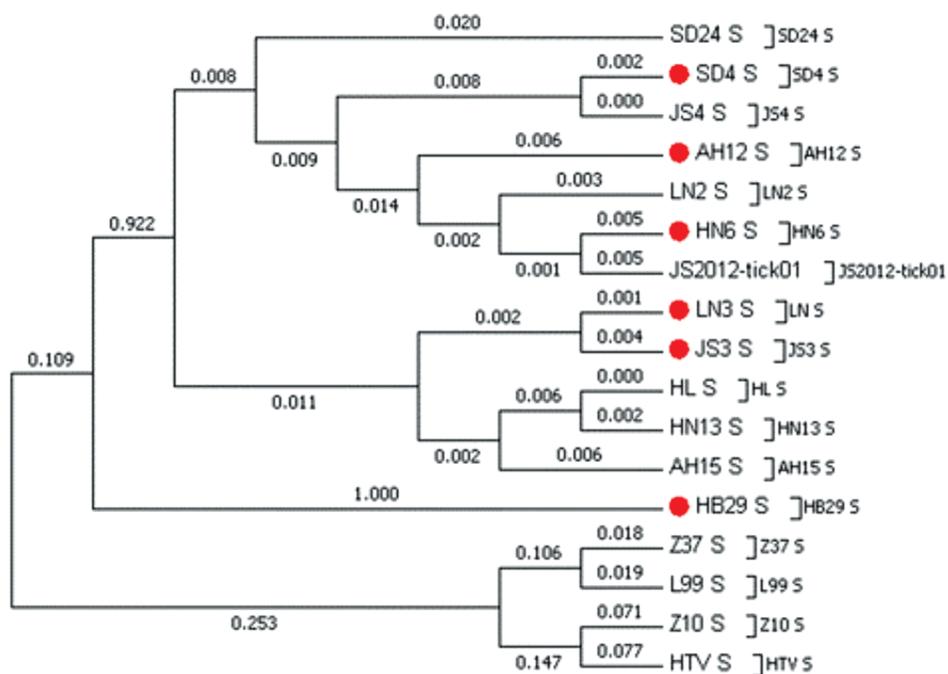


Рис. Филогенетическое дерево вируса Даби, построенное при анализе S-сегмента геномной РНК [23].

При построении дерева использованы последовательности S-сегмента геномной РНК штаммов SD24 (номер последовательности в GenBank HM802205.1), SD4 (HM802204.1), JS4 (HQ141606.1), AH12 (HQ141591), LN2 (HQ141609.1), HN6 (HQ141597.1), JS2012-tick01 (KC473542.1), LN3 (HQ141612.1), JS3 (HQ141603), HL (KF791952.1), HN13 (HQ141600.1), AH15 (HQ141594.1), HB29 (HM745932), Z37 (AF187082.1), L99 (AF288299.1), Z10 (EF533944.1) и HTV (U37768.1).

Примечание. Красными точками обозначены штаммы, выбранные для сравнения.

Fig. The phylogenetic tree based on S-segment of Dabie bandavirus genomic RNA [22].

The sequences of S-segment of genomic RNA of strains SD24 (sequence number in GenBank HM802205.1), SD4 (HM802204.1), JS4 (HQ141606.1), AH12 (HQ141591), LN2 (HQ141609.1), HN6 (HQ141597.1), JS2012-tick01 (KC473542.1), LN3 (HQ141612.1), JS3 (HQ141603), HL (KF791952.1), HN13 (HQ141600.1), AH15 (HQ141594.1), HB29 (HM745932), Z37 (AF187082.1), L99 (AF288299.1), Z10 (EF533944.1), and HTV (U37768.1) are used.

Note. The red dots indicate the strains selected for comparison.

В дальнейшем выявлено, что филогенетические деревья для сегментов L и M содержат 6 различных генотипов, обозначенных как A, B, C, D, E и F, а S-сегмент включает 5 генотипов (за исключением генотипа линии D). Результаты, полученные позже, указывают на присутствие 2 субгенотипов в генотипе F, который образуют главным образом штаммы из Японии и КНР [19]. При этом 2 штамма, выделенные в провинции Чжэцзян (КНР) [23], формируют субгенотип I генотипа F.

Таким образом, в результате филогенетического анализа установлено, что ВД может быть разделён на 2 клады, содержащие 6 генотипов [9, 15, 16, 25]. Структура филогенетических деревьев для L-, S- и M-сегментов этих генотипов указывает на то, что все они происходят от одного общего предка. Это, в свою очередь, служит свидетельством наличия коциркуляции различных вариантов вируса, в особенности относящихся к одному генотипу. Штаммы из разных мест выделения, относящиеся к одному генотипу, имеют выраженное родство, за исключением генотипа D, содержащего только 1 штамм. С другой стороны, в пределах одного и того же генотипа пространственные факторы эволюции могут не иметь определяющего значения [13]. Штаммы, изолированные в Японии и Южной Корее, являются близкородственными по отношению к таковым из КНР [5, 9, 25]. В частности, выделенные на территории Южной Кореи, как и циркулирующие в провинции Аньхой (КНР), штаммы отнесены к генотипу A. Штаммы ВД, выделенные от клещей и других животных (а также от больных людей), распределены по эволюционным ветвям филогенетического дерева. В то же время изолированные на одной и той же территории штаммы также могут относиться к различным ветвям, т.е. влияние географического фактора не всегда является преобладающим [9, 15, 16, 25].

A. Li и соавт. [16] провели исследование 72 полногеномных последовательностей РНК ВД. Результаты позволили дополнить уже имеющиеся данные; были получены в том числе отсутствовавшие сведения о последовательностях геномной РНК штаммов, выделенных в ключевых эпидемических регионах, включая провинции Шаньдун, Ляонин и Хубэй (КНР) [13, 21].

Установление явления реассортации для вируса Даби

У ВД, как и у других вирусов, геном которых представлен сегментированной «минус»-РНК, выявлено наличие феномена реассортации [17, 26, 27]. Роль данного процесса в эволюции РНК-содержащих вирусов хорошо известна [28–33]. Он является важной детерминантой вирусного выживания и диверсификации. Например, реассортация вируса гриппа может привести к появлению новых пандемических штаммов [34].

Для реассортации необходимо, чтобы геном вируса состоял как минимум из 2 сегментов. Когда 2 или более вируса одновременно инфицируют одну клетку, распределение геномных сегментов в потомстве

происходит случайным образом. Следовательно, потомство может иметь данные сегменты более чем от одного родителя, и в результате их смешения повышается генетическая вариабельность. Значение этого процесса для выживания и диверсификации вируса демонстрирует антигенный дрейф, обычно наблюдаемый у вируса гриппа. Реассортация может приводить к возрастанию патогенности и способности к трансмиссии различными векторами [35]. У представителей семейства *Bunyaviridae* в ходе реассортации обычно происходит обмен сегментов М геномной РНК. Для ВД первоначально была установлена реассортация при участии S-сегмента [15, 29] и лишь затем – M- и L-сегментов [13]. Продукты генов L- и S-сегментов играют большую роль в процессах вирусной транскрипции и репликации. Несмотря на то что уровень идентичности этих сегментов у различных генотипов высокий, установлено возможное влияние их реассортации на степень репликации и патогенность вируса [13]. Следовательно, обнаружение рассматриваемого явления имеет большое значение для мониторинга SFTS.

Доказательством наличия феномена реассортации ВД служит установленный факт потенциальной принадлежности отдельных сегментов одного и того же штамма к различным генотипам. Так, штамм AHL по результатам анализа L-сегмента отнесён к генотипу E, по данным изучения M-сегмента – к генотипу B и S-сегмента – к генотипу D [22]. Результаты L. Liu и соавт. указывают на 2 случая реассортации для изученных нуклеотидных последовательностей штаммов. L- и S-сегменты штаммов LN2012_41, LN2012_42, LN2012_12 и LN2012_34 принадлежат к генотипу B, в то время как их же M-сегменты – к генотипу A. У штамма LN2012_58 M- и S-сегменты относятся к генотипу A, а L-сегмент – к генотипу B [13].

В процессе анализа полногеномных последовательностей 122 штаммов ВД, выделенных в КНР, Японии и Южной Корее, установлено, что 14 из них являются реассортантами. Реассортация M- и S-сегментов выявлена у 9 штаммов: HL/Injected, HL/Egg/G2, HL/Larvae/G2, HL/Nymph/G2, HL/Adult/G2, HN13, 2012YXX1, HN_278 и LN2012-58. У 5 штаммов – LN2012-14, LN2012-34, LN2012-41, LN2012-42 и AHL – обнаружена реассортация в S-сегменте. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что для ВД наличие реассортантных вариантов является частым событием [24].

A. Li с соавт., проанализировав 72 полногеномных последовательностей РНК, 292 последовательности L-сегмента, 302 последовательности M-сегмента и 502 – S-сегмента, выявили 37 предполагаемых последствий генетической рекомбинации. Наибольшая частота рекомбинации (5,1%) установлена для L-сегмента; для M- и S-сегментов этот показатель составил 3,6 и 0,8% соответственно. Выявлено также 12 реассортантов ВД, 6 из которых представляют вновь идентифицированные формы. Кроме того, мутационный анализ установил наличие 7 сайтов мутаций, которые потенциально могут быть использованы

для классификации генотипов. Явления рекомбинации и reassortации геномной РНК ВД продемонстрированы в пробах из клещей [16].

Изучение особенностей эволюции вируса Даби

Относительно времени появления ВД в литературе приводятся различные временные интервалы. Согласно результатам байесовского анализа, базирующегося на данных по отдельным сегментам генома, этот возбудитель возник 50–225 лет назад, впервые появившись, вероятно, в провинции Хуаянганшан (КНР) [13]. По мнению же других исследователей, ВД появился 50–150 лет назад [2]. В соответствии с данными А. Li и соавт., полученными с помощью коалесцентного анализа, вирус возник в начале XVIII в. на территории китайской провинции Чжэцзян, при этом генотип F был наиболее ранним [16].

Скорость эволюции генома ВД оценена как $2,28 \times 10^{-4}$, $2,42 \times 10^{-4}$ и $1,19 \times 10^{-4}$ нуклеотидных замен/сайт/год для S-, M- и L-сегментов генома соответственно. Следовательно, скорость эволюции сегментов генома РНК ВД различна, будучи максимальной для сегмента M и минимальной – для L [24].

L. Liu и соавт. при анализе этого параметра ВД установили, что общий предок для его различных генотипов возник ~182–194 года назад. Данный инфекционный агент появился 42 (95% доверительный интервал, I_{95} 20–87) года назад в горной местности Даби (Центральный Китай), где располагаются провинции Хэнань, Хубэй, Аньхой, Цзянсу. Около 37 (I_{95} 8–77) лет назад вирус проник в провинцию Шаньдун из Хэнань и 33 (I_{95} 16–67) года назад – из Цзянсу в провинцию Ляонин на Северо-Востоке Китая. Затем ВД распространился на архипелаг Чжоушань в Восточно-Китайском море, о. Чеджудо (Южная Корея) и Японию приблизительно 31 (I_{95} 13–61) год назад, став эндемичным для данных областей [13].

Начало расхождения от общего предка для всех 5 линий относится к 1972 г. (I_{95} 1927–1992 гг.): для линии А – 1987 г. (I_{95} 1962–2003 гг.), для линии В – 1977 г. (I_{95} 1937–1996 гг.), для D – 1981 г. (I_{95} 1947–1998 гг.) и для линии E – 1983 г. (I_{95} 1953–2001 гг.).

Линии А и С дивергировали друг от друга в 1978 г. (I_{95} 1940–1996 гг.). В 1976 г. (I_{95} 1930–1995 гг.) линия D, в свою очередь, дивергировала от линий А и С. Разделение линий В и E произошло в 1974 г.

Эволюционные характеристики генотипов вируса Даби, основанные на результатах анализа L-, M- и S-сегментов генома (данные L. Liu и соавт. [13])

The evolutionary characteristics of Dabie bandavirus genotypes based on the results of the analysis of L-, M- and S- genome segments (according to Liu L. et al. [13])

Сегмент генома Genome segment	Генотип Genotype	Время расхождения генотипов вируса Даби от общего предка, лет The time of Dabie bandavirus genotype divergence from a common ancestor, years	
		Среднее значение Average value	I_{95}
L	A	92,7	27,3–211,4
	B	170,0	50,3–391,8
	C	10,0	4,5–26,8
	D	214,9	76,2–606,1
	E	90,5	29,5–228,0
	F	230,6	68,8–548,3
M	A	50,8	20,4–102,7
	B	78,6	31,6–160,3
	C	10,8	4,8–20,3
	D	118,1	45,0–227,8
	E	45,9	18,9–92,4
	F	111,9	43,9–228,2
S	A	67,4	17,2–117,9
	B	111,9	27,6–200,7
	C	12,2	3,6–21,6
	D	н.д. n.d.	н.д. n.d.
	E	56,2	14,5–100,9
	F	157,3	37,5–281,4

Примечание. i_{95} – 95% доверительный интервал; н.д. – отсутствие данных.

Note. i_{95} , 95% confidence interval; n.d., no data.

(I_{95} 1932–1994 гг.). Время расхождения генотипов ВД от общего предка составляет по результатам анализа S-сегмента 191 (I_{95} 51–381) год назад; по данным изучения M-сегмента 182 (I_{95} 73–353) года назад; по результатам анализа L-сегмента – значительно ранее, 294 (I_{95} 82–681) года назад [20]. Данные по дивергенции для каждого генотипа представлены в **таблице**.

Аналогичные показатели для этих 6 генотипов получены с помощью байесовского коалесцентного анализа. Установлено, что L- и S-сегменты генотипов В и F старше, чем соответствующие сегменты других генотипов, однако результаты анализа M-сегмента показывают, что генотипы D и F ранее произошли от общего предка [13]. Относительно генотипа С данные, основанные на анализе L-, M- и S-сегментов ВД, свидетельствуют о его недавнем возникновении, возможно, во втором десятилетии XXI в. [13].

Установление положительной селекции вируса Даби

Данные относительно скорости эволюции и время расхождения генотипов ВД от общего предка указывают на то, что основным фактором природного селективного давления является естественный отбор [7, 17]. Показатель селективного давления на этот вирус определяли по соотношению dN/dS (отношение количества несинонимических замен к синонимическим) с помощью программного пакета HyPhy на базе сервера Datamonkey (<http://www.datamonkey.org/>). В случае M-сегмента эта величина (0,14) была относительно выше, чем для L-сегмента и генов *NP* и *NSs*, кодируемых S-сегментом. У гена белка *NP* значение показателя dN/dS (0,089) оказалось большим, чем у гена белка *NSs* (0,0371). Величина dN/dS для гена белка L была равной 0,048 [13].

Выявление положительной и отрицательной селекции проведено методами FEL (fixed effects likelihood), IFEL (internal branch fixed-effects likelihood), FUBAR (fast unconstrained Bayesian approximation) и MEME (mixed-effects model of evolution; multiple EM for motif elicitation) из пакета программ HyPhy [13]. При помощи метода IFEL определено, что позиции 243 и 1353 L-сегмента, а также участки 36 и 500 M-сегмента являются результатом положительной селекции. С помощью метода FEL показана положительная селекция позиции 322 сегмента M. Наряду с этим с применением обоих методов не установлена положительная селекция в генах белков NS или NSs [13].

При использовании метода FUBAR продемонстрировано, что в генах белков *L*, *M*, *NSs*, *NP* содержится от 26 до 56% позиций, представляющих результат отрицательной селекции. Этот показатель был выше для L-сегмента (56%) и ниже – для M-сегмента и гена *N* (47 и 39% соответственно). Для гена белка *NSs* установлено наименьшее значение среди сравниваемых генов – 26%. Положительная позиция в селекции идентифицирована лишь у M-сегмента (позиции 322 и 641).

В целях выявления фиксированных и более случайных положительных позиций селекции использован

метод MEME. С его помощью обнаружены 5 позиций в L-сегменте (20, 243, 1653, 1656 и 1749) и 9 – в M-сегменте (позиции 323, 384, 553, 638, 641, 650, 925 и 1032). Только 1 аналогичная позиция положительной селекции (228) зарегистрирована в гене белка *NSs*. Анализ селективного давления на ВД демонстрирует, что позитивная селекция по геномным сегментам L, M и гену белка *NSs* выявлена у 4 генотипов (A, C, D, E) из 6 изученных [13].

При определении скорости эволюции ВД и времени происхождения генотипов данного возбудителя от общего предка установлено, что эволюция рассматриваемого вируса происходит в 2–4 раза медленнее по сравнению с ВЛДР. Этот факт подтверждает точку зрения, согласно которой РНК-содержащие вирусы, векторами передачи которых являются комары (*Culicidae*), эволюционируют более быстро в сравнении с вирусами того же семейства, для которых векторами передачи служат клещи [13].

Заключение

Таким образом, для определения эпидемиологических характеристик SFTS и прогноза возможных эпидемических вспышек ключевое значение имеет понимание филогенетических факторов, определяющих трансмиссию возбудителя инфекции. С момента идентификации ВД вызванные им эпидемии произошли в нескольких странах Восточной Азии. Быстрый рост заболеваемости SFTS указывает на то, что рассматриваемый патоген имеет эпидемический потенциал и представляет собой реальную опасность для общественного здравоохранения [36–38].

Анализ эволюции генома ВД позволил установить вероятное время происхождения от общего предка, выявить феномены реассортации и положительной селекции. Имеющиеся данные позволяют предположить, что этот инфекционный агент потенциально способен использовать множественные механизмы для повышения уровня изменчивости.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kim K.H., Yi J., Kim G., Choi S.J., Jun K.I., Kim M.H., et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome, South Korea, 2012. *Emerg. Infect. Dis.* 2013; 19(11): 1892–4. <https://doi.org/10.3201/eid1911.130792>
2. Yu X.J., Liang M.F., Zhang S.Y., Liu Y., Li J.D., Sun Y.L., et al. Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364(16): 1523–32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1010095>
3. Zhao L., Zhai S., Wen H., Cui F., Chi Y., Wang L., et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus, Shandong Province, China. *Emerg. Infect. Dis.* 2012; 18(6): 963–5. <https://doi.org/10.3201/eid1806.111345>
4. Niu G., Li J., Liang M., Jiang X., Jiang M., Yin H., et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus among domesticated animals, China. *Emerg. Infect. Dis.* 2013; 19(5): 756–63. <https://doi.org/10.3201/eid1905.120245>
5. Takahashi T., Maeda K., Suzuki T., Ishido A., Shigeoka T., Tomimaga T., et al. The first identification and retrospective study of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Japan. *J. Infect. Dis.* 2014; 209(6): 816–27. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit603>
6. ICTV Taxonomy history: Dabie bandavirus. https://talk.ictvonline.org/taxonomy/p/taxonomy-history?taxnode_id=201900166 (accessed October 14, 2021).
7. Lam T., Liu W., Bowden T.A., Gui N., Zhuang L., Liu K., et al. Evolutionary and molecular analysis of the emergent severe fever with

- thrombocytopenia syndrome virus. *Epidemics*. 2013; 5(1): 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.epidem.2012.09.002>
8. Xu B., Liu L., Huang X., Ma H., Zhang Y., Du Y., et al. Metagenomic Analysis of Fever, Thrombocytopenia and Leukopenia Syndrome (FTLS) in Henan Province, China: Discovery of a New Bunyavirus. *PLoS Pathog*. 2011; 7(11): e1002369. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002369>
 9. Yoshikawa T., Shimojima M., Fukushi S., Tani H., Fukuma A., Taniguchi S. Phylogenetic and geographic relationships of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in China, South Korea, and Japan. *J. Infect. Dis*. 2015; 212(6): 889–98. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv144>
 10. Zhang Y.Z., Zhou D.J., Qin X.C., Tian J.H., Xiong Y., Wang J.B., et al. The Ecology, Genetic Diversity, and Phylogeny of Huaiyangshan Virus in China. *J. Virol*. 2012; 86(5): 2864–8. <https://doi.org/10.1128/JVI.06192-11>
 11. Zhang Y.Z., Zhou D.J., Xiong Y. Hemorrhagic fever caused by a novel tick-borne Bunyavirus in Huaiyanshan, China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi (Chinese Journal of Epidemiology)*. 2011; 32(3): 209–20. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.03.001>
 12. Yamanaka A., Kirino Y., Fujimoto S., Ueda N., Himeji D., Miura M., et al. Direct transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus from domestic cat to veterinary personnel. *Emerg. Infect. Dis*. 2020; 26(12): 2994–8. <https://doi.org/10.3201/eid2612.191513>
 13. Liu L., Chen W., Yang Y., Jiang Y. Molecular evolution of fever, thrombocytopenia and leukocytopenia virus (FTLSV) based on whole-genome sequences. *Infect. Genet. Evol*. 2016; 39: 55–63. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2015.12.022>
 14. Qu B., Qi X., Wu X., Liang M., Li C., Cardona C.J. Suppression of the interferon and NF- κ B responses by severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *J. Virol*. 2012; 86(16): 8388–401. <https://doi.org/10.1128/JVI.00612-12>
 15. Matsuno K., Weisend C., Travassos da Rosa A.P., Anzick S.L., Dahlstrom E., Porcella S.F., et al. Characterization of the Bhanja serogroup viruses (*Bunyaviridae*): a novel species of the genus *Phlebovirus* and its relationship with other emerging tick-borne phleboviruses. *J. Virol*. 2013; 87(7): 3719–28. <https://doi.org/10.1128/JVI.02845-12>
 16. Li A., Liu L., Wu W., Liu Y., Huang X., Li C., et al. Molecular evolution and genetic diversity analysis of SFTS virus based on next-generation sequencing. *Biosaf. Health*. 2021; 3(2): 105–15. <https://doi.org/10.1016/j.bsheal.2021.02.002>
 17. Huang X., Liu L., Du Y., Wu W., Wang H., Su J. The evolutionary history and spatiotemporal dynamics of the fever, thrombocytopenia and leukocytopenia syndrome virus (FTLSV) in China. *PLoS Negl. Trop. Dis*. 2014; 8(10): 1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003237>
 18. McMullan L.K., Folk S.M., Kelly A.J., MacNeil A., Goldsmith C.S., Metcalfe M.G., et al. A new phlebovirus associated with severe febrile illness in Missouri. *N. Engl. J. Med*. 2012; 367(9): 834–41. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal203378>
 19. Mourya D.T., Yadav P.D., Basu A., Shete A., Patil D.Y., Zawar D., et al. Malsoor Virus, a Novel Bat Phlebovirus, is Closely Related to Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus and Heartland Virus. *J. Virol*. 2014; 88(6): 3605–9. <https://doi.org/10.1128/JVI.02617-13>
 20. Wang J., Selleck P., Yu M., Ha W., Rootes C., Gales R., et al. Novel phlebovirus with zoonotic potential isolated from ticks, Australia. *Emerg. Infect. Dis*. 2014; 20(6): 1040–3. <https://doi.org/10.3201/eid2006.140003>
 21. Chen X., Ye H., Li S., Jiao B., Wu J., Zeng P., et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus inhibits exogenous Type I IFN signaling pathway through its NSs *in vitro*. *PLoS One*. 2017; 12(2): e0172744. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172744>
 22. Liu L., Chen W., Yang Y., Jiang Y. Molecular evolution of fever, thrombocytopenia and leukocytopenia virus (FTLSV) based on whole-genome sequences. *Infect. Genet. Evol*. 2016; 39: 55–63. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2015.12.022>
 23. Kosakovsky P.S.L., Poon A.F., Leigh B.A.J., Frost S.D. A maximum likelihood method for detecting directional evolution in protein sequences and its application to influenza A virus. *Mol. Biol. Evol*. 2008; 25(9): 1809–24. <https://doi.org/10.1093/molbev/msn123>
 24. Lu S., Wang L., Bai D., Li U. Establishment of national reference for bunyavirus nucleic acid detection kits for diagnosis of SFTS virus. *Viral. J*. 2017; 14(1): 32. <https://doi.org/10.1186/s12985-017-0682-z>
 25. Liu J.W., Zhao L., Luo L.M., Liu M.M., Sun Y., Su X., et al. Molecular evolution and spatial transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus based on complete genome sequences. *PLoS One*. 2016; 11(3): e0151677. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151677>
 26. Feng C., Zhang L., Sun Y., Shao B., Mao H., Jiang J., et al. Genome sequencing and the molecular evolutionary analysis of a SFTSV isolated from Zhejiang province. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi (Chinese journal of preventive medicine)*. 2014; 48(7): 612–6. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2014.07.016> (in Chinese)
 27. Ding N.Z., Luo Z.F., Niu D.D., Ji W., Kang X.H., Cai S.S., et al. Identification of two severe fever with thrombocytopenia syndrome virus strains originating from reassortment. *Virus Res*. 2013; 178(2): 543–6. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2013.09.017>
 28. Fu Y., Li S., Zhang Z., Man S., Li X., Zhang W. Phylogeographic analysis of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus from Zhoushan Islands, China: implication for transmission across the ocean. *Sci. Rep*. 2016; 6: 19563. <https://doi.org/10.1038/srep19563>
 29. Bowen M.D., Trappier S.G., Sanchez A.J., Meyer R.F., Goldsmith C.S., Zaki S.R., et al. A reassortant bunyavirus isolated from acute hemorrhagic fever cases in Kenya and Somalia. *Virology*. 2001; 291(2): 185–90. <https://doi.org/10.1006/viro.2001.1201>
 30. Briese T., Bird B., Kapoor V., Nichol S.T., Lipkin W.I. Batai and Ngari viruses: M segment reassortment and association with severe febrile disease outbreaks in East Africa. *J. Virol*. 2006; 80(11): 5627–30. <https://doi.org/10.1128/jvi.02448-05>
 31. Chandler L.J., Hogge G., Endres M., Jacoby D.R., Nathanson N., Beaty B.J. Reassortment of La Crosse and Tahyna bunyaviruses in *Aedes triseriatus* mosquitoes. *Virus Res*. 1991; 20(2): 181–91. [https://doi.org/10.1016/0168-1702\(91\)90108-8](https://doi.org/10.1016/0168-1702(91)90108-8)
 32. Gerrard S.R., Li L., Barrett A.D., Nichol S.T. Ngari virus is a Bunyamwera virus reassortant that can be associated with large outbreaks of hemorrhagic fever in Africa. *J. Virol*. 2004; 78(16): 8922–6. <https://doi.org/10.1128/jvi.78.16.8922-8926.2004>
 33. Saeed M.F., Wang H., Suderman M., Beasley D.W., Travassos da Rosa A., Li L., et al. Jatobal virus is a reassortant containing the small RNA of Oropouche virus. *Virus Res*. 2001; 77(1): 25–30. [https://doi.org/10.1016/s0168-1702\(01\)00262-3](https://doi.org/10.1016/s0168-1702(01)00262-3)
 34. Deadly new flu virus in US and Mexico may go pandemic. <https://www.newscientist.com/article/dn17025-deadly-new-flu-virus-in-us-and-mexico-may-go-pandemic/?ignored=irrelevant> (accessed October 14, 2021).
 35. Ding F., Zhang W., Wang L., Hu W., Soares Magalhaes R.J., Sun H., et al. Epidemiologic features of severe fever with thrombocytopenia syndrome in China, 2011–2012. *Clin. Infect. Dis*. 2013; 56(11): 1682–3. <https://doi.org/10.1093/cid/cit100>
 36. Alberts B., Bray D., Roberts K., Lewis J., Raff M. *Essential Cell Biology: An Introduction to the Molecular Biology of the Cell*. London: Taylor & Francis; 1997.
 37. Casel M.A., Park S.J., Choi Y.K. Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus: emerging novel phlebovirus and their control strategy. *Exp. Mol. Med*. 2021; 53: 713–22. <https://doi.org/10.1038/s12276-021-00610-1>
 38. Sato Y., Mekata H., Sudaryatma P.E., Kirino Y., Yamamoto S., Ando S., et al. Isolation of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus from various tick species in area with human severe fever with thrombocytopenia syndrome cases. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2021; 21(5): 378–84. <https://doi.org/10.1089/vbz.2020.2720>