



Д.И.ИВАНОВСКИЙ

ВОПРОСЫ ВИРУСОЛОГИИ

PROBLEMS OF VIROLOGY

2

Том 70 • 2025

Volume 70 • Issue 2 • 2025

Издатель:
ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора
www.crie.ru

Журнал «Вопросы вирусологии» знакомит читателей с достижениями российской и мировой вирусологии, помещает статьи, посвящённые изучению вирусов и вирусных болезней человека, животных и растений. Видное место в издании отводится публикации результатов экспериментальных работ по различным вопросам общей и частной вирусологии. В журнале печатаются материалы, способствующие внедрению в практику достижений вирусологической науки по ликвидации и снижению распространённости инфекционных заболеваний, а также их диагностике, профилактике и лечению.

В обзорных статьях обобщаются последние достижения в области вирусологии. Читатель найдет в журнале описание новых методов исследований, методических приёмов, новой аппаратуры и приспособлений.

Журнал рассчитан на вирусологов, эпидемиологов, паразитологов, фармакологов, биохимиков и других специалистов.

The Journal «Problems of virology» is focused on current advances in virology in Russia and the rest of the world. It covers research in virology and viral diseases of humans, animals, and plants. Emphasis is given to the original experimental studies on various aspects of general and special virology. The reviews of recent and historic developments in virology are regularly published.

The journal promotes the implementation of advances in virology aimed at treatment, reduction of the incidence and elimination of infectious diseases and enhancement of diagnostics, prevention, and treatment practices as well. The target audience of the journal are virologists (including medical and veterinary virologists, scientists and practitioners), epidemiologists, parasitologists, pharmacologists, biochemists and specialists in related medical disciplines.

Журнал входит в базу данных SCOPUS и рекомендованный ВАК «Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук» по специальностям:

1.5.10 Вирусология (медицинские и биологические науки)

3.2.2 Эпидемиология (медицинские и биологические науки)

3.1.22 Инфекционные болезни (медицинские и биологические науки)

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология (медицинские и биологические науки)

В соответствии с рекомендациями ВАК (письмо ВАК от 06.12.2022 № 02-1198), Журнал относится к категории K1, как издание, входящее в базы данных SCOPUS и RSCI.

The journal is indexed in the SCOPUS database and is included in the «List of peer-reviewed scientific journals in which the main scientific results of dissertations for the PhD degree and for the degree of Doctor of Science should be published» recommended by the Higher Attestation Commission for the following specialities:

1.5.10 Virology (medical and biological sciences)

3.2.2 Epidemiology (medical and biological sciences)

3.1.22 Infectious diseases (medical and biological sciences)

3.3.6 Pharmacology, clinical pharmacology (medical and biological sciences)

In accordance with the recommendations of the Higher Attestation Commission (letter of the Higher Attestation Commission dated December 06, 2022 No. 02-1198), the Journal belongs to the K1 category, as a journal included in the SCOPUS and RSCI databases.

Свидетельство о регистрации
ПИ № ФС77-77676 от 29 января 2020 г.
ISSN 0507-4088 (Print)
ISSN 2411-2097 (Online)
DOI prefix: 10.36233

Журнал представлен в международных базах данных и информационно-справочных системах: Russian Science Citation Index, Abstract Journals, AIDS & Cancer Research, Biocontrol News and Information, Biological Sciences, Chemical Abstracts, CrossRef, DOAJ, EBSCOhost Biological Abstracts, EBSCOhost Wildlife & Ecology Studies Worldwide, Elsevier BV Scopus, Elsevier BV EMBASE, Index Medicus, Excerpta Medica, Index Veterinarius, MEDLINE, National Library of Medicine PubMed, Parasitology Database, Poultry Abstracts, Review of Medical and Veterinary Entomology, Thomson Reuters Biological Abstracts, Thomson Reuters BIOSIS Previews, Thomson Reuters Science Citation Index Expanded, Thomson Reuters Web of Science, Tropical Diseases Bulletin, Veterinary Science Database, Virology and AIDS Abstracts, ROAD, HYPERLINK, OPENALEX, FATCAT, ZEITSCHRIFTEN DATENBANK

Журнал открытого доступа,
не берущий плату за публикации.

Контент доступен под лицензией
Commons Attribution International
4.0 CC-BY.

Статьи иностранных авторов
и отдельные статьи, рекомендованные
Редакционной коллегией журнала,
публикуются на русском и английском
языках под единым DOI.

Полные тексты статей журнала
доступны на сайтах:

<https://www.virusjour.crie.ru;>
<https://www.elibrary.ru;>
<https://www.cyberleninka.ru;>
<https://www.rucont.ru;>
<https://www.ebsco.com;>
<https://www.doaj.org;>
<https://www.elsevier.com>

ИЗДАТЕЛЬ:

ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии
Роспотребнадзора
111123, Москва,
ул. Новогиреевская, д. 3А.
Тел.: +7(925) 011-87-79
E-mail: publisher@crie.ru

РЕДАКЦИЯ:

Редакция расположена по адресу
Издателя

E-mail: vopr.virusol@crie.ru

Начальник редакционно-
издательского отдела:
Осокина Ольга Владимировна

Заведующая редакцией:
Неверова Анна Леонидовна

Редакция не несёт ответственности за
содержание рекламных материалов.

К публикации принимаются только
статьи, подготовленные в соответ-
ствии с правилами для авторов
(см. <https://www.virusjour.crie.ru>).

Направляя статью в редакцию,
авторы принимают условия договора
публичной оферты
(<https://www.virusjour.crie.ru>).

Подписано в печать 27.06.2025.
Формат 60×90^{1/8}.

Тираж 50 экз.

«Объединенный полиграфический
комплекс». 115114, Москва,
Дербеневская набережная, 7с2.
E-mail: info@opk.bz. www.opk.bz

16+

© ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии
Роспотребнадзора, 2025

Учредители: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора,
Всероссийское научно-практическое общество
эпидемиологов, микробиологов и паразитологов

ВОПРОСЫ ВИРУСОЛОГИИ

(VOPROSY VIRUSOLOGII)

ДВУХМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1956 г.

3

Том 70 · 2025

Редакционная коллегия

Главный редактор: **ЛЬВОВ Д.К.** (д.м.н., проф., акад. РАН)

Зам. главного редактора: **Малеев В.В.** (д.б.н., проф., акад. РАН)

Ответственный секретарь: **Альховский С.В.** (д.б.н., член-корр. РАН)

Научный редактор: **Забережный А.Д.** (д.б.н., проф., акад. РАН)

Научный редактор перевода: **Кюрегян К.К.** (д.б.н., проф. РАН)

Члены редколлегии:

Белоусова Р.В. (д.в.н., проф.)

Галегов Г.А. (д.б.н., проф.)

Гулюкин М.И. (д.в.н., проф., акад. РАН)

Гурцевич В.Э. (д.м.н., проф.)

Ершов Ф.И. (д.м.н., проф., акад. РАН)

Жирнов О.П. (д.б.н., проф., член-корр. РАН)

Зверев В.В. (д.б.н., проф., акад. РАН)

Зуев В.А. (д.м.н., проф.)

Иванова О.Е. (д.м.н., проф.)

Карганова Г.Г. (д.б.н., проф.)

Лукашев А.Н. (д.м.н., проф., член-корр. РАН)

Лобзин Ю.В. (д.м.н., проф., акад. РАН)

Онищенко Г.Г. (д.м.н., проф., акад. РАН)

Попова А.Ю. (д.м.н., проф.)

Свитич О.А. (д.м.н., проф., акад. РАН)

Урываев Л.В. (д.м.н., проф., член-корр. РАН)

Юминова Н.В. (д.б.н., проф.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Акимкин В.Г. (д.м.н., проф.,
акад. РАН; Москва, Россия)

Алипер Т.И. (д.б.н., проф.; Москва,
Россия)

Антонов В.А. (д.м.н., проф.; Волгоград,
Россия)

Бовин Н.В. (д.х.н., проф.; Москва,
Россия)

Борисевич С.В. (д.б.н., проф.,
акад. РАН; Сергиев Посад, Россия)

Брико Н.И. (д.м.н., проф., акад. РАН;
Москва, Россия)

Васин А.В. (д.б.н.; Санкт-Петербург,
Россия)

Глотов А.Г. (д.в.н., проф., член-
корр. РАН; пос. Краснообск,
Новосибирская обл., Россия)

Глунов В.В. (д.б.н., проф.;
Новосибирск, Россия)

Заседателев А.С. (д.ф.-м.н., проф.;
Москва, Россия)

Злобин В.И. (д.м.н., проф., акад. РАН;
Иркутск, Россия)

Иванов Л.И. (Хабаровск, Россия)

Кузин А.А. (д.м.н., член-корр. РАН;
Санкт-Петербург, Россия)

Кутырев В.В. (д.м.н., проф., акад. РАН;
Саратов, Россия)

Леонова Г.Н. (д.м.н., проф.;
Владивосток, Россия)

Локтев В.Б. (д.б.н., проф.;
Новосибирск, Россия)

Макаров В.В. (д.б.н., проф.; Москва,
Россия)

Мальшев Н.А. (д.м.н., проф.; Москва,
Россия)

Мананова Э.Р. (д.м.н.; Казань,
Россия)

Михайлов М.И. (д.м.н., проф.,
акад. РАН; Москва, Россия)

Нетёсов С.В. (д.б.н., проф., акад. РАН;
Новосибирск, Россия)

Никифоров В.В. (д.м.н., проф.;
Москва, Россия)

Панин А.Н. (д.в.н., проф., акад. РАН;
Москва, Россия)

Покровский А.Г. (д.м.н., проф.,
член-корр. РАН; Новосибирск, Россия)

Резник В.И. (к.м.н.; Хабаровск, Россия)

Романенко В.В. (д.м.н.; Екатеринбург,
Россия)

Савельев С.И. (д.м.н., проф.; Липецк,
Россия)

Сметанина С.В. (к.м.н.; Москва,
Россия)

Степанова Т.Ф. (д.м.н., проф.;
Тюмень, Россия)

Тутельян А.В. (д.м.н., проф.,
акад. РАН; Москва, Россия)

Чвала И.А. (к.в.н.; Владимир, Россия)

Чумаков П.М. (д.б.н., проф.,
акад. РАН; Москва, Россия)

Чучалин А.Г. (д.м.н., проф., акад. РАН;
Москва, Россия)

Шестопалов А.М. (д.б.н., проф., член-
корр. РАН; Новосибирск, Россия)

Щелканов М.Ю. (д.б.н., член-корр.
РАН; Владивосток, Россия)

Яшкүлов К.Б. (к.м.н., Элиста, Россия)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Becker J. (PhD, MD, Prof.; Jerusalem,
Israel)

Compans R.W. (PhD, Prof.; Atlanta,
USA)

Fouchier R.A.M. (PhD, Prof.;
Rotterdam, Netherlands)

Goujgoulova G. (PhD; Sofia, Bulgaria)

Hoenen T. (PhD; Greifswald – Insel
Riems, Germany)

Kawaoka Y. (PhD, Prof.; Tokyo, Japan)

Liu W.J. (PhD, Prof.; Beijing, P.R. China)

Mackenzie J. (PhD, Prof.; Brisbane,
Australia)

Nymadawa P. (PhD, MD, DSc, Prof.;
Ulan Bator, Mongolia)

Oxford J. (DSc; London, UK)

Sakoda Y. (PhD, Assoc. Prof.; Sapporo,
Japan)

Suarez D.L. (D.V.M., PhD, A.C.V.M.;
Athens, USA)

Tashiro M. (PhD, MD; Tokyo, Japan)

Titov L.P. (MD, PhD, Dr. Sci., Prof.,
RAS Full Member Minsk, Republic
of Belarus)

Turan K. (PhD, Prof.; Istanbul,
Turkey)

Vaheri A. (PhD, MD, Prof.; Helsinki,
Finland)

Webby R. (PhD; Memphis, USA)

Yuelong Shu (PhD; Beijing, P.R. China)

The journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media. Certificate of registration PI no. FS77-77676
ISSN 0507-4088 (Print)
ISSN 2411-2097 (Online)
DOI prefix: 10.36233

The Journal is indexed by the following abstracting and indexing services:

Russian Science Citation Index, Abstract Journals, AIDS & Cancer Research, Biocontrol News and Information, Biological Sciences, Chemical Abstracts, CrossRef, DOAJ, EBSCOhost Biological Abstracts, EBSCOhost Wildlife & Ecology Studies Worldwide, Elsevier BV Scopus, Elsevier BV EMBASE, Index Medicus, Excerpta Medica, Index Veterinarius, MEDLINE, National Library of Medicine PubMed, Parasitology Database, Poultry Abstracts, Review of Medical and Veterinary Entomology, Thomson Reuters Biological Abstracts, Thomson Reuters BIOSIS Previews, Thomson Reuters Science Citation Index Expanded, Thomson Reuters Web of Science, Tropical Diseases Bulletin, Veterinary Science Database, Virology and AIDS Abstracts, ROAD, HYPERLINK, OPENALEX, FATCAT, ZEITSCHRIFTEN DATENBANK

The journal is a Platinum Open Access peer-reviewed scholarly journal, which does not charge author fees.

The content is licensed under Commons Attribution International 4.0 CC-BY.

Articles by foreign authors, as well as Russian-language articles specially recommended by the Editorial Board, are published in Russian and English under the same DOI.

Full texts of issues of the journal are available on:

<https://www.virusjour.crie.ru/>;
<https://www.elibrary.ru/>;
<https://www.cyberleninka.ru/>;
<https://www.rucont.ru/>;
<https://www.ebsco.com>
<https://www.doaj.org/>;
<https://www.elsevier.com>

PUBLISHER:

Central Research Institute for Epidemiology,
111123, 3A, Novogireevskaya Str.,
Moscow, Russian Federation.
Phone/fax: +7(925) 011-87-79.
E-mail: publisher@crie.ru

Head of the Editorial and Publishing Department: *Olga V. Osokina*

EDITORIAL OFFICE:

111123, 3A, Novogireevskaya Str.,
Moscow, Russian Federation.
Phone/fax: +7(925) 011-87-79
E-mail: vopr.virusol@crie.ru

Head of Editorial Office:
Anna L. Neverova

The Editorial Board is not responsible for the advertising content.

The materials that do not meet the requirements of the journal (<https://www.virusjour.crie.ru/>) are rejected without further consideration.

When the author submits an article to the Editorial Board, he/she accepts the terms and conditions of the public offer agreement (<https://www.virusjour.crie.ru/>).

Signed to the press on June 27, 2025.
Print format 60 × 90^{1/8}.
Circulation 50 copies.

Produced at the «United Printing Complex». 115114, 7b2 Derbenevskaya embankment, Moscow, Russia.
E-mail: info@opk.bz. www.opk.bz

16+

© Central Research Institute for Epidemiology, 2025

**Founders: Central Research Institute for Epidemiology,
Russian Scientific Society of Epidemiologists, Microbiologists and Parasitologists**

PROBLEMS OF VIROLOGY

(VOPROSY VIRUSOLOGII)

SCIENTIFIC THEORETICAL JOURNAL ISSUED
ONCE IN TWO MONTHS

Published since 1956

3

Volume 70 • 2025

EDITORIAL BOARD

**Editor-in-Chief: LVOV D.K., RAS Full Member,
Professor, Dr. Sci. (Medicine)**

Assistant editor in chief: **Maleev V.V., RAS Full Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine)**

Executive secretary: **Alkhovskiy S.V., RAS Corr. Member, Dr. Sci. (Biology)**

Scientific editor: **Zaberezhny A.D., RAS Full Member, Professor, Dr. Sci. (Biology)**

Scientific translation editor: **Kyuregyan K.K., Professor RAS, Dr. Sci. (Biology)**

MEMBERS OF EDITORIAL BOARD

Belousova R.V. – Professor, Dr. Sci. (Veterinary)

Galegov G.A. – Professor, Dr. Sci. (Biology)

Gulyukin M.I. – RAS Full Member, Professor, Dr. Sci. (Veterinary)

Gurtsevich V.E. – Professor, Dr. Sci. (Medicine)

Ershov F.I. – RAS Full Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine)

Zhirnov O.P. – RAS Corr. Member, Professor, Dr. Sci. (Biology)

Zverev V.V. – RAS Full Member, Professor, Dr. Sci. (Biology)

Zuev V.A. – Professor, Dr. Sci. (Medicine)

Ivanova O.E. – Professor, Dr. Sci. (Medicine)

Karganova G.G. – Professor, Dr. Sci. (Biology)

Lukashev A.N. – RAS Corr. Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine)

Lobzin Yu.V. – RAS Full Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine)

Onishchenko G.G. – RAS Full Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine)

Popova A. Yu. – Professor, Dr. Sci. (Medicine)

Svitich O.A. – RAS Corr. Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine)

Uryvaev L.V. – RAS Corr. Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine)

Yuminova N.V. – Professor, Dr. Sci. (Biology)

EDITORIAL COUNCIL

Akimkin V.G. – RAS Full Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine) (Moscow, Russia)

Aliper T.I. – Professor, Dr. Sci. (Biology) (Moscow, Russia)

Antonov V.A. – Professor, Dr. Sci. (Medicine) (Volgograd, Russia)

Bovin N.V. – Professor, Dr. Sci. (Chemistry), (Moscow, Russia)

Borisevich S.V. – RAS Full Member, Professor, Dr. Sci. (Biology) (Sergiev Posad, Russia)

Briko N.I. – RAS Full Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine) (Moscow, Russia)

Vasin A.V. – Dr. Sci. (Biology), (St. Petersburg, Russia)

Glotov A.G. – RAS Corr. Member, Professor, Dr. Sci. (Veterinary) (Krasnoobsk, Russia)

Glupov V.V. – Professor, Dr. Sci. (Biology) (Novosibirsk, Russia)

Zasedatelev A.S. – Professor, Dr. Sci. (Physics and Mathematics) (Moscow, Russia)

Zlobin V.I. – RAS Full Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine) (Irkutsk, Russia)

Ivanov L.I. – MD (Khabarovsk, Russia)

Kuzin A.A. – RAS Corr. Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine) (St. Petersburg, Russia)

Kutyrev V.V. – RAS Full Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine) (Saratov, Russia)

Leonova G.N. – Professor, Dr. Sci. (Medicine) (Vladivostok, Russia)

Loktev V.B. – Professor, Dr. Sci. (Biology) (Novosibirsk, Russia)

Makarov V.V. – Professor, Dr. Sci. (Biology) (Moscow, Russia)

Malyshev N.A. – Professor, Dr. Sci. (Medicine) (Moscow, Russia)

Manapova E.R. – Dr. Sci. (Medicine) (Kazan', Russia)

Mikhailov M.I. – RAS Full Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine) (Moscow, Russia)

Netesov S.V. – RAS Full Member, Professor, Dr. Sci. (Biology) (Novosibirsk, Russia)

Nikiforov V.V. – Professor, Dr. Sci. (Medicine) (Moscow, Russia)

Panin A.N. – RAS Full Member, Professor, Dr. Sci. (Veterinary) (Moscow, Russia)

Pokrovskiy A.G. – RAS Corr. Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine) (Novosibirsk, Russia)

Reznik V.I. – MD, PhD (Khabarovsk, Russia)

Romanenko V.V. – Dr. Sci. (Medicine) (Ekaterinburg, Russia)

Savel'ev S.I. – Professor, Dr. Sci. (Medicine) (Lipetsk, Russia)

Smetanina S.V. – PhD (Moscow, Russia)

Stepanova T.F. – Professor, Dr. Sci. (Medicine) (Tyumen', Russia)

Tutel'yan A.V. – RAS Full Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine) (Moscow, Russia)

Chvala I.A. – PhD (Vladimir, Russia)

Chumakov P.M. – RAS Full Member, Professor, Dr. Sci. (Biology) (Moscow, Russia)

Chuchalin A.G. – RAS Full Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine) (Moscow, Russia)

Shestopalov A.M. – Professor, Dr. Sci. (Biology) (Novosibirsk, Russia)

Shchelkanov M.Yu. – RAS Corr. Member, Professor, Dr. Sci. (Biology) (Vladivostok, Russia)

Yashkulov K.B. – MD, PhD (Elista, Russia)

INTERNATIONAL EDITORIAL COUNCIL

Becker J. (PhD, MD, Prof.; Jerusalem, Israel)

Compans R.W. (PhD, Prof.; Atlanta, USA)

Fouchier R.A.M. (PhD, Prof.; Rotterdam, Netherlands)

Goujgoulova G. (PhD; Sofia, Bulgaria)

Hoenen T. (PhD; Greifswald – Insel Riems, Germany)

Kawaoka Y. (PhD, Prof.; Tokyo, Japan)

Liu W.J. (PhD, Prof.; Beijing, P.R. China)

Mackenzie J. (PhD, Prof.; Brisbane, Australia)

Nymadawa P. (PhD, MD, DSc, Prof.; Ulan Bator, Mongolia)

Oxford J. (DSc; London, UK)

Sakoda Y. (PhD, Assoc. Prof.; Sapporo, Japan)

Suarez D.L. (D.V.M., PhD, A.C.V.M.; Athens, USA)

Tashiro M. (PhD, MD; Tokyo, Japan)

Titov L.P. (MD, PhD, DSc, Prof., Academician of RAS; Minsk, Republic of Belarus)

Turan K. (PhD, Prof.; Istanbul, Turkey)

Vaheri A. (PhD, MD, Prof.; Helsinki, Finland)

Webby R. (PhD; Memphis, USA)

Yuelong Shu (PhD; Beijing, P.R. China)

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ

Андропова В.Л., Галегов Г.А.

Комбинированная лекарственная терапия как стратегия повышения эффективности и безопасности лечения инфекций вируса простого герпеса: возможные риски и перспективы* 205

Сизикова Т.Е., Лебедев В.Н., Борисевич С.В.Вирус Бомбали (Filoviridae: *Orthoebolavirus: Orthoebolavirus bombaliense*). 217

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лаповок И.А., Сыркина А.В., Кириченко А.А., Шлыкова А.В., Лукьяненко Н.В., Сафьянова Т.В., Сафронова А.Е., Шевченко В.В., Куреев Д.Е.Анализ генетических полиморфизмов и мутаций лекарственной устойчивости в области NS5 генома ВГС (Flaviviricetes: Amarillovirales: Flaviviridae: *Hepacivirus C*) в образцах, полученных от ВИЧ-инфицированных лиц без опыта терапии в Алтайском крае в 2022–2023 гг.* 224**Бурцева Е.И., Бреслав Н.В., Мукашева Е.А., Краснослободцев К.Г., Кириллова Е.С., Трушакова С.В., Комарова И.А., Феодоритова Е.Л., Панова А.Д., Кистенева Л.Б., Хлопова И.Н., Кружкова И.С., Крепкая А.С., Морозова Е.О., Игнатьева А.В., Комиссаров А.Б., Тюрин И.Н., Самков А.А., Антипьят Н.А.**

Эпидемический сезон 2023–2024 гг.: палитра возбудителей ОРВИ на некоторых территориях РФ и в регионах ВОЗ* 234

Емцова К.Ф., Спиридонова Е.В., Омигов В.В., Моисеева А.А., Даниленко Е.И., Таранов О.С.

Ультраструктурная организация и репродукция вирионов в клетках линии Vero (Е6) в условиях моноинфицирования вирусом гриппа А/Н1N1 rmd09 и коинфицирования в сочетании с SARS-CoV-2 (штаммы Delta и Omicron). 246

Соминина А.А., Даниленко Д.М., Комиссаров А.Б., Фадеев А.В., Комиссарова К.С., Писарева М.М., Мусаева Т.Д., Едер В.А., Леванюк Т.П., Столяров К.А., Кривицкая В.З., Петрова Е.Р., Афанасьева О.И., Тимонина В.С., Образцова Е.В., Головачева Е.Г., Дондурей Е.А., Леленкова Е.В., Курская О.Г., Шестопапов А.М., Лиознов Д.А.

Влияние пандемии COVID-19 на этиологию и тяжесть респираторных вирусных инфекций у детей 254

Ануфриева Е.В., Останкова Ю.В., Давыденко В.С., Щемелев А.Н., Тололян Арег А.

Выявление генов человека, потенциально участвующих в патогенезе вирусного гепатита С, на основе мультисетевого биоинформатического анализа* 267

Лапин В.А., Новиков Д.В., Кашников А.Ю., Епифанова Н.В., Новикова Н.А., Мохонова Е.В., Мелентьев Д.А., Цыганова М.И., Зайцев Д.Е., Новиков В.В.Рекомбинантный VP1 норовируса генотипа GII.4 (Caliciviridae: *Norovirus*) способен индуцировать выработку перекрестно-реагирующих антител* 282

ИНФОРМАЦИЯ

Избрание в состав Российской академии наук 291

CONTENTS

REVIEWS

Andronova V.L., Galegov G.A.

Combination drug therapy as a strategy to improve the efficacy and safety of treatment of herpes simplex virus infections: potential risks and prospects* 205

Sizikova T.E., Lebedev V.N., Borisevich S.V.Bombali virus (Filoviridae: *Orthoebolavirus*: *Orthoebolavirus bombaliense*) 217

ORIGINAL RESEARCHES

Lapovok I.A., Syrkina A.V., Kirichenko A.A., Shlykova A.V., Lukyanenko N.V., Safyanova T.V., Safronova A.E., Shevchenko V.V., Kireev D.E.Analysis of genetic polymorphisms and drug resistance mutations in the NS5 region of HCV genome (Flasuviricetes: Amarillovirales: Flaviviridae: *Hepacivirus C*) in samples obtained in 2022–2023 from HIV-infected treatment-naive residents of Altai Krai* 224**Burtseva E.I., Breslav N.V., Mukasheva E.A., Krasnoslodotsev K.G., Kirillova E.S., Trushakova S.V., Komarova I.A., Feodoritova E.L., Panova A.D., Kisteneva L.B., Khlopova I.N., Kruzhkova I.S., Krepkaya A.S., Morozova E.O., Ignatieva A.V., Komissarov A.B., Tyurin I.N., Samkov A.A., Antipjat N.A.**

Epidemic season 2023–2024: the palette of ARVI pathogens in some territories of the Russian Federation and WHO regions* 234

Emtsova K.F., Spiridonova E.V., Omigov V.V., Moiseeva A.A., Danilenko E.I., Taranov O.S.

Ultrastructural organization and reproduction of virions in Vero (E6) cells in influenza A/H1N1 pmd09 virus monoinfection and coinfection with SARS-CoV-2 (Delta and Omicron strains) 246

Sominina A.A., Danilenko D.M., Komissarov A.B., Fadeev A.V., Komissarova K.S., Pisareva M.M., Musaeva T.D., Eder V.A., Levanyuk T.P., Stolyarov K.A., Krivitskaya V.Z., Petrova E.R., Afanasyeva O.I., Timonina V.S., Obratsova E.V., Golovacheva E.G., Dondurey E.A., Lelenkova E.V., Kurskaya O.G., Shestopalov A.M., Lioznov D.A.

Impact of COVID-19 pandemic on the etiology and severity of respiratory viral infections in children 254

Anufrieva E.V., Ostankova Yu.V., Davydenko V.S., Shchemelev A.N., Totolian A.A.

Identification of human genes potentially involved in the pathogenesis of viral hepatitis C based on multi-network bioinformatics analysis* 267

Lapin V.A., Novikov D.V., Kashnikov A.Yu., Epifanova N.V., Novikova N.A., Mokhonova E.V., Melentiev D.A., Tsyganova M.I., Zaitsev D.E., Novikov V.V.Recombinant VP1 protein of norovirus GII.4 (Caliciviridae: *Norovirus*) is capable to induce the production of cross-reacting antibodies* 282

INFORMATION

Election to the Russian Academy of Sciences 291

ОБЗОРЫ

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-301>

© АНДРОНОВА В.Л., ГАЛЕГОВ Г.А., 2025



Комбинированная лекарственная терапия как стратегия повышения эффективности и безопасности лечения инфекций вируса простого герпеса: возможные риски и перспективы

Андропова В.Л.✉, Галегов Г.А.

ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва, Россия

Резюме.

Вирусы простого герпеса (ВПГ) – чрезвычайно широко распространенные патогены, вызывающие у человека заболевания разной степени тяжести: от легких орофациальных изъязвлений кожи и слизистых оболочек до потенциально опасных для жизни энцефалита и тяжелых генерализованных форм инфекции или рецидивирующих герпетических поражений роговицы, приводящих к слепоте. Обычно для купирования рецидива инфекций ВПГ достаточно стандартного лечения, включающего ацикловир, пенцикловир или соответствующие пролекарства – валацикловир и фамцикловир. Однако пациенты со сниженным иммунным статусом вызывают особую озабоченность. Им часто требуется проведение длительной противовирусной терапии. В таких условиях значительно увеличивается риск развития у вируса лекарственной устойчивости, часто носящей перекрестный характер, т.к. все базовые противогерпетические препараты имеют схожий механизм действия и поражают одну лекарственную мишень – вирусную ДНК-полимеразу (ДНК-pol). При развитии лекарственной резистентности снижается эффективность лечения и возникает необходимость перехода к препаратам второго ряда с тяжелыми побочными эффектами. Таким образом, существует необходимость разработки новых альтернативных путей лечения. Создание препаратов, нацеленных на отличную от ДНК-pol биомишень, исключает риск перекрестной резистентности к ацикловиру и родственным препаратам, а их использование в комбинации с традиционными противогерпетическими препаратами может предотвратить или замедлить развитие лекарственной резистентности у вируса. Важно, что при комбинировании препаратов, воздействующих на инфекционный агент различными путями, терапевтический эффект может сохраняться при использовании более низких доз лекарственных средств благодаря синергическому характеру взаимодействия, что снижает вероятность развития нежелательных побочных эффектов лекарств. В обзоре представлены актуальные данные о состоянии и возможных перспективах развития комбинированной терапии инфекций, вызываемых ВПГ, полученные в результате проведения поиска литературы, связанной с антигерпесвирусной терапией, с использованием баз данных PubMed, Medline, РИНЦ, международного реестра клинических исследований Национального института здоровья США.

Ключевые слова: вирус герпеса простого; противовирусные препараты; взаимодействие лекарств; комбинированная терапия; устойчивость к противовирусным препаратам; обзор

Для цитирования: Андропова В.Л., Галегов Г.А. Комбинированная лекарственная терапия как стратегия повышения эффективности и безопасности лечения инфекций вируса простого герпеса: возможные риски и перспективы. *Вопросы вирусологии*. 2025; 70(3): 205–216. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-301> EDN: <https://elibrary.ru/mifwyf>

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

REVIEW

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-301>

Combination drug therapy as a strategy to improve the efficacy and safety of treatment of herpes simplex virus infections: potential risks and prospects

Valeriya L. Andronova , Georgy A. Galegov

The N.F. Gamaleya Research Center of Epidemiology and Microbiology of the Russian Ministry of Health, 123098, Moscow, Russia

Abstract

Herpes simplex viruses (HSV) are extremely widespread pathogens that cause human infections of varying severity, from mild orofacial ulcerations of the skin and mucous membranes to life-threatening encephalitis and severe generalized forms of infection or recurrent herpetic corneal lesions leading to blindness. Standard treatment with acyclovir, penciclovir, or the corresponding prodrugs valacyclovir and famciclovir is usually sufficient to stop recurrent HSV infections. However, immunocompromised patients are of particular concern and often require long-term antiviral therapy. In such conditions, the risk of developing drug resistance, often cross-resistance increases significantly, since all basic antiherpetic drugs have a similar mechanism of action and affect the same drug target – viral DNA polymerase (DNA-pol). With the development of drug resistance, the effectiveness of treatment decreases, and it becomes necessary to switch to second-line drugs with severe side effects. Thus, it is necessary to develop new alternative treatment options. The creation of drugs aimed at a biotarget different from DNA-pol eliminates the risk of cross-resistance to acyclovir and related drugs, and their use in combination with traditional antiherpetic drugs can prevent or slow down the development of drug resistance in the virus. When combining drugs that affect the pathogen in different ways, it is important to maintain the therapeutic effect with the use of lower doses due to the synergistic nature of the interaction, which reduces the likelihood of developing unwanted side effects of drugs. The review presents current data on the state and possible prospects for the development of combination therapy for HSV infections, obtained as a result of searching the literature related to anti-herpetic therapy using the PubMed, Medline databases, RSCI, the international registry of clinical trials of the US National Institutes of Health.

Keywords: *herpes simplex virus; antiviral drugs; drug interactions; drug combination therapy; antiviral drug resistance; review*

For citation: Andronova V.L., Galegov G.A. Combination drug therapy as a strategy to improve the efficacy and safety of treatment of herpes simplex virus infections: potential risks and prospects. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2025; 70(3): 205–216. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-301> EDN: <https://elibrary.ru/mifwyf>

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Введение

Клинический опыт сочетанного использования двух и более противовирусных препаратов показывает, что при синергическом (взаимоусиливающем) или аддитивном (суммирующем) характере их взаимодействия открывается возможность повышения эффективности проводимой терапии при использовании лекарственных средств в субоптимальных дозах. В таких условиях снижаются токсичность и риск развития нежелательных побочных эффектов. Возникновение лекарственной резистентности у вируса, затрудняющей лечение, также можно отсрочить или даже предотвратить благодаря комбинированной терапии, поскольку формирование устойчивости к нескольким препаратам одновременно менее вероятно. Сочетанное использование противовирусных препаратов с различным механизмом действия, обеспечивающее значительное снижение вирусной нагруз-

ки и вследствие этого тяжести течения заболевания и смертности, – это «золотой стандарт» лечения тяжелых хронических вирусных заболеваний, вызываемых ВИЧ-1 [1] и вирусом гепатита С [2]. Комбинированная терапия является оптимальной стратегией эффективного лечения гриппозной инфекции [3], активно исследуются возможности введения в клиническую практику новых комбинаций противогриппозных лекарств (II, III фазы клинических испытаний (Идентификаторы ClinicalTrials.gov: NCT05170009, NCT04712539, набор участников)). Разрабатываются новые подходы к комбинированной терапии против COVID-19 [4], а также против вируса Эбола [5] и вируса Зика [6].

Инфекции вируса герпеса 5-го типа (цитомегаловируса человека, ЦМВ) являются распространенным осложнением после трансплантации органов, повышающим риск потери трансплантата и смерти, а так-

же причиной врожденных инфекций, приводящих к нейросенсорной тугоухости и неврологическим нарушениям у детей. После введения в практику двух препаратов для лечения ЦМВ-инфекции: ингибитора протеинкиназы ЦМВ рUL97 (марибавир, МБВ, Livtencity, Takeda, Япония)) и ингибитора рUL56, входящего в состав терминального комплекса ЦМВ (летермовир, ЛМВ, Prevmis, Merck, США), активно стали изучать их возможные комбинации с традиционными противогерпетическими агентами, ингибиторами вирусной ДНК-полимеразы (ДНК-pol). В рамках доклинических исследований в условиях *in vitro* установлено, что комбинированное использование МБВ с ганцикловиром (ГЦВ), цидофовиром (ЦДВ) и ЛМВ приводит к аддитивным эффектам [7], хотя, по другим данным, МБВ и ЛМВ в сочетании обеспечивают синергическое усиление антиЦМВ-эффекта *in vitro* [8]. Однако с ГЦВ МБВ взаимодействует антагонистически, т.к. ингибирует рUL97 – фермент, необходимый для фосфорилирования ГЦВ с образованием монофосфата (1-й этап активации ГЦВ) [7]. При сочетании ЛМВ с ГЦВ и ЦДВ наблюдаются аддитивные эффекты, а с фоскарнетом (ФОС) – слабые синергические [9]. (Формулы упоминаемых выше соединений приведены в табл. 1 приложения).

Цель обзора – оценить состояние и возможные перспективы развития комбинированной терапии инфекций, вызываемых ВПГ.

Клиническая значимость инфекций, ассоциированных с вирусом простого герпеса

Вирус простого герпеса (ВПГ) (семейство Herpesviridae) – один из наиболее распространенных патогенов во всем мире. Согласно информационному бюллетеню Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 11 декабря 2024 г., около 3,8 млрд человек в возрасте до 50 лет серопозитивны к ВПГ 1-го типа (ВПГ-1) и еще 520 млн человек в возрастной группе от 15 до 49 лет являются носителями ВПГ 2-го типа (ВПГ-2). Таким образом, уровень распространенности этих вирусов для указанных возрастных категорий достиг 64 и 13% соответственно и, по мнению экспертов ВОЗ, он более высок в старшей возрастной группе¹.

После первичного инфицирования ВПГ устанавливает пожизненную латентную инфекцию в нейронных ганглиях и периодически реактивируется. Клинические проявления во время рецидива наблюдаются лишь в 5–15% случаев [10], однако чрезвычайно высокий уровень инфицированности населения приводит к тому, что огромное число людей страдают от заболеваний, связанных с ВПГ, включая орофациальные поражения, герпетический стоматит, герпетическую экзему, глазные заболевания (повреждение роговицы впоследствии может привести к необратимому снижению остроты зрения и слепоте). Только в 2020 г. манифестный эпизод генитального герпеса

перенесли около 205 млн человек в возрасте 15–49 лет (5,3% от общего числа носителей, расчетные данные ВОЗ). Кроме того, инфицированность ВПГ-2, с которым связан в большинстве случаев генитальный герпес, повышает риск заражения и передачи ВИЧ¹. Неонатальный герпес, висцеральная и диссеминированная инфекции, менингит и герпетический энцефалит – это редкие заболевания, развивающиеся главным образом у новорожденных или у людей с ослабленным иммунитетом, том числе у онкологических больных и реципиентов трансплантатов, но их следствием может стать неврологическая инвалидность или смерть [11]. По-видимому, существует связь между инфекцией ВПГ-1 и болезнью Альцгеймера [12]. Таким образом, инфекции, вызываемые ВПГ, не только снижают качество жизни носителей вируса, но могут иметь тяжелое течение с неблагоприятным прогнозом, особенно в случаях неэффективности проводимых терапевтических мероприятий¹. До настоящего времени нет лицензированных профилактических и терапевтических вакцин против ВПГ, несмотря на огромные усилия по их разработке.

Современная этиотропная терапия инфекций вируса простого герпеса и проблема лекарственной резистентности у вируса

В группу этиотропных препаратов первой линии, одобренных в настоящее время для лечения инфекций ВПГ, включены ацикловир (АЦВ), его пролекарство валацикловир (L-валиновый эфир АЦВ, ВАЦВ) и фамцикловир (ФЦВ) – метаболитический предшественник пенцикловира (ПЦВ)¹ [13]. Пероральные препараты АЦВ, ВАЦВ и ФЦВ предназначены для профилактики и лечения инфекций, протекающих в легкой и умеренной форме, а при тяжелых висцеральных и диссеминированных формах инфекции или заболеваниях ЦНС препаратом выбора является внутривенный АЦВ. К сожалению, эти препараты имеют ограниченную эффективность, поскольку лечение необходимо начинать как можно раньше, желательно в продромальном периоде, а период выздоровления обычно сокращается только на 1–2 сут при орофациальном герпесе и на 3 сут при генитальном герпесе [14, 15].

АЦВ, ПЦВ, а также ГЦВ относятся к классу аналогов гуанозиновых нуклеозидов. Селективность антивирусной активности этих соединений обусловлена их избирательным фосфорилированием до монофосфатной формы герпетической тимидинкиназой (ТК, рUL23). После последующего ди- и трифосфорилирования клеточными киназами соответствующие трифосфаты, действуя как конкуренты природных нуклеотидов, включаются в растущую цепь вирусной ДНК, что приводит либо к обрыву цепи либо к значительному замедлению синтеза, и поражают одну и ту же биомишень – вирусную ДНК-pol, ингибируя ее функцию [13].

Стабильное поддержание эффективного подавления репродукции вируса под прессингом проводимой лекарственной терапии предотвращает спонтанное

¹ВОЗ. Вирус простого герпеса; 2024. Доступно по: <https://who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus>

возникновение мутаций как естественный результат ошибок ДНК-pol. Однако при недостаточном супрессивном влиянии терапии при использовании лекарств в субоптимальных дозах (из-за ошибки выбора дозы и/или схемы приема или пропуска приема препарата, несоблюдения режима лечения или по иным причинам) продолжается репликация вируса. В таких условиях повышается риск развития лекарственной резистентности вследствие отбора под селективным давлением препарата преобладающих в вирусных популяциях минорных резистентных к лекарственным препаратам вирусных частиц. В 95% случаев снижение лекарственной чувствительности ВПГ к препаратам модифицированных нуклеозидов связано с мутациями в вирусной ТК и/или в 5% случаев в целевом вирусном белке рUL30 – каталитической субъединице ДНК-pol [16]. С развитием лекарственной резистентности у вируса часто ассоциирована неэффективность проводимых химиотерапевтических мероприятий. Важно подчеркнуть, что резистентные к АЦВ штаммы ВПГ в подавляющем большинстве случаев перекрестно резистентны к другим аналогам нуклеозидов [17].

Распространенность инфекций ВПГ со сниженной чувствительностью к АЦВ варьируется в зависимости от иммунного статуса пациента и у иммунокомпетентных лиц не превышает 1% [13], за исключением инфекций иммунопrivилегированных участков, таких как роговица: при рецидивирующем герпетическом кератите резистентные изоляты ВПГ выделяют с частотой до 6,4% случаев [18]. Напротив, распространенность устойчивых к АЦВ штаммов ВПГ у пациентов с ослабленным иммунитетом гораздо выше и составляет 2,5–10,9% у ВИЧ-положительных пациентов, больных раком, получающих миелосупрессивную химиотерапию, и у реципиентов трансплантатов солидных органов [13], а после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток сообщалось о еще более высоких показателях распространенности устойчивости к АЦВ – от 14 до 46,5% с тенденцией к ее повышению [19, 20]. Формированию резистентных вирусных популяций у этих групп пациентов с высоким риском развития активной ВПГ-инфекции способствуют проведение непрерывной профилактической терапии, требующейся для блокирования реактивации вируса, и длительное медикаментозное лечение при развитии рецидива заболевания, как правило с тяжелым течением, необходимое для поддержания непрерывного подавления репродукции вируса. У пациентов с герпетическими поражениями, устойчивыми к АЦВ, после прекращения лечения резистентная к АЦВ инфекция рецидивирует в среднем через 42,5 сут (Идентификатор ClinicalTrials.gov NCT00000985) [21].

В случаях, когда подтверждена или предполагается устойчивость к АЦВ/ПЦВ, коррелирующая с неэффективностью проводимой химиотерапии, требуется переход на препарат второго ряда – аналог пирофосфата тринатрийфосфоноформат (фоскарнет, ФОС), а в случае неэффективности ФОС для альтернативного

лечения можно рекомендовать нуклеотидный аналог ЦДВ [22]. Следует отметить, что ФОС и ЦДВ нефротоксичны и имеют целый ряд тяжелых побочных эффектов. Кроме того, эти препараты вводятся внутривенно. По этим причинам за пациентами требуется постоянное внутрибольничное наблюдение [13].

ФОС, имитируя пирофосфат, напрямую связывается с сайтом связывания γ -фосфата входящего нуклеотида в активном центре вирусной ДНК-pol и нарушает ее функционирование, ингибируя отщепление пирофосфата от нуклеозидтрифосфата (НТФ) [13]. ЦДВ содержит фосфонатный фрагмент, благодаря чему обходит первую стадию фосфорилирования и превращается клеточными киназами в дифосфат, который конкурирует с дезоксицитидинтрифосфатом за включение в удлиняющуюся ДНК и снижает активность вирусной ДНК-pol [13]. АЦВ/ПЦВ-резистентные штаммы ВПГ в большинстве случаев сохраняют чувствительность к ФОС и ЦДВ, т.к. они не нуждаются в активации вирусной ТК [17]. Однако биомишью этих препаратов, так же как и модифицированных нуклеозидов, является вирусная ДНК-pol [13], что может привести к возникновению инфекций ВПГ с множественной лекарственной устойчивостью к АЦВ и ФОС и/или ЦДВ, как описано в целом ряде публикаций [23, 24], но такие мутанты обнаруживаются преимущественно у пациентов с ослабленным иммунитетом после поэтапной замены одного препарата на другой, а не при сочетанном их использовании [25, 26]. Появление таких мультирезистентных инфекций ВПГ обуславливает потребность в новых классах противогерпетических препаратов с альтернативными механизмами действия и в комбинировании традиционных и новых препаратов. (Формулы упоминаемых в разделе соединений приведены в табл. 1 и 2 приложения).

Типы лекарственных взаимодействий при сочетанном использовании противовирусных соединений. Возможности комбинированной этиотропной терапии

В случаях, когда монотерапия оказывается неэффективной, в том числе из-за развития лекарственной резистентности у вируса, схемы, содержащие два агента и более, могут быть полезны как для повышения эффективности воздействия на вирусную инфекцию и снижения вероятности развития нежелательных побочных эффектов комбинируемых агентов, так и для снижения риска формирования или скорости развития лекарственной резистентности у вируса. Очевидно, что совместное использование препаратов, поражающих разные биомишени и, следовательно, не имеющих общих паттернов резистентности, значимо повышает генетический барьер лекарственной устойчивости (имеется в виду количество и тип замен, необходимых для придания резистентности), т.к. требуется несколько мутаций для адаптации вируса к ингибирующему действию двух противовирусных препаратов одновременно. Однако необходимо предварительно изучать лекарственные взаимодействия,

принимая во внимание тот факт, что они могут носить как синергический или аддитивный, так и антагонистический характер. В последнем случае для достижения в комбинации того же эффекта соединений, что и при использовании по отдельности, требуются более высокие дозы препаратов [7].

В основе рационального подбора сочетаний лекарств, способных потенцировать терапевтическую эффективность друг друга, лежит понимание механизма их действия, определяющего потенциал лекарственных взаимодействий. Следует учитывать также факторы, которые могут повлиять на совместную эффективность комбинируемых препаратов в условиях *in vivo*, – способ введения, биодоступность, метаболические превращения, распределение по органам и тканям.

Комбинации лекарственных препаратов можно разделить на три типа

1. Обеспечить лучший терапевтический эффект с меньшими побочными эффектами могут сочетания противовирусных агентов, воздействующих на разные биомишени, или неконкурентных ингибиторов, связывающихся с различными сайтами одной и той же мишени, т.к. в таких случаях комбинируемые соединения не препятствуют друг другу в связывании с целевым белком и с большой долей вероятности будут взаимодействовать по синергическому типу, т.е. их совокупный противовирусный эффект будет превышать сумму индивидуальных эффектов.

2. Комбинации конкурентных ингибиторов, нацеленных на один и тот же сайт белка-мишени, будут скорее всего взаимодействовать аддитивно, т.к. их одновременное связывание с сайтом целевого белка невозможно, и эффект будет суммироваться за счет увеличения общего числа молекул-ингибиторов.

3. Комбинироваться могут соединения, обладающие противовирусной активностью, с соединениями, не обладающими таким действием сами по себе, но усиливающими эффект активного компонента, например, оказывая влияние на скорость его метаболизма (повышая скорость образования активного метаболита или замедляя скорость инактивации соединения), или повышая его биодоступность и т.д.

Комбинированная этиотропная терапия инфекций вируса простого герпеса

Первый тип комбинаций. Примером комбинаций первого типа могут служить две пары неконкурентных ингибиторов ДНК-pol – АЦВ или ПЦВ с ФОС. В опытах *in vitro* была установлена их высокая синергическая активность против ВПГ-1 и ВПГ-2 [27]. Однако в настоящее время имеется лишь ограниченный клинический опыт использования АЦВ в сочетании с ФОС, например, для лечения энцефалита, вызванного ВПГ-1 [28, 29], или неонатальной инфекции ВПГ-2, резистентной к АЦВ [30], т.к. применение такой тактики возможно только для пациентов в критическом состоянии из-за тяжелых побочных эффектов ФОС, прежде всего нефротоксичности, а также

из-за потенциальной нефротоксичности АЦВ (острое повреждение почек регистрируется в 8,7 и 8,6% случаев при приеме АЦВ и ВАЦВ соответственно и достоверно чаще у пациентов, принимающих АЦВ или ВАЦВ одновременно с нестероидными противовоспалительными препаратами, – в 10,5 и 19,4% случаев соответственно) [31]. Кроме того, известны случаи обострения герпетической инфекции при приеме АЦВ совместно с ФОС, а также с ЦДВ или ГЦВ, несмотря на то что все эти препараты проявляют противогерпетическую активность. В таких случаях рекомендуется вернуться к использованию монотерапии АЦВ в обычном режиме [32].

Эффективность комбинации ФОС и ГЦВ против ВПГ-2 в опытах *in vitro* соответствовала синергическому типу, но при использовании на модели герпетической инфекции у мышей ее эффект снижался до аддитивного [33]. Эта комбинация рекомендована Американским обществом инфекционных заболеваний для лечения энцефалита, вызванного ЦМВ [34], а также в сниженных дозах может назначаться в случае резистентности ЦМВ к ЦДВ [35], т.е. в особо тяжелых случаях, когда существует угроза жизни пациента. С учетом того, что ФОС нефротоксичен, а ГЦВ почти полностью выводится почками, необходимо тщательно контролировать дозы этих препаратов и функцию почек при их одновременном использовании, чтобы не допустить существенного повышения концентраций этих соединений в плазме и предотвратить развитие тяжелых побочных эффектов [32]. Для купирования ВПГ-инфекций в клинических условиях комбинацию ГЦВ и ФОС не исследовали, очевидно, принимая во внимание тот факт, что возможный риск развития тяжелых побочных эффектов при ее использовании превышает потенциальную пользу.

Несмотря на то что комбинированная терапия ЦДВ и ГЦВ показала свою эффективность при лечении персистирующей мультирезистентной инфекции ВПГ-1 (резистентной к АЦВ и ФОС) [26], тем не менее совместное использование ЦДВ, препарата с высоким риском развития нефротоксичности, с другими потенциально нефротоксичными агентами (АЦВ/ВАЦВ, ГЦВ и ФОС) противопоказано и, в соответствии с рекомендациями, перевод пациента с одного из этих препаратов на ЦДВ возможен только спустя 7 сут после прекращения их приема².

Таким образом, сочетанное применение препаратов модифицированных нуклеозидов или их пролекарств с препаратами второго ряда нежелательно или даже запрещено.

Второй тип комбинаций. Пуриносодержащие нуклеозиды АЦВ, ПЦВ или ГЦВ взаимодействуют в комбинации между собой только аддитивно [27], что можно объяснить сходством механизмов их действия. Аналогично оценивается эффект бинарных комбинаций АЦВ с аналогами тимидина – бривудином (БВДУ) и трифтортимидином (ТФТ) или БВДУ

²Cidofovir Drug Interactions. Доступно по: <https://www.drugs.com/drug-interactions/cidofovir-index.html>

и ТФТ [36]. Эти соединения также фосфорилируются вирусной ТК – БВДУ до моно- и дифосфата, а ТФТ до монофосфата, затем до трифосфатов клеточными киназами. Трифосфаты БВДУ и ТФТ конкурируют за связывание с нуклеозидсвязывающим сайтом ДНК-pol [37]. В связи с вышесказанным, а также с учетом перекрестного характера лекарственной резистентности вируса к этим соединениям, их сочетанное использование нецелесообразно.

Комбинированная терапия АЦВ с видарабином (Ара-А), пуринсодержащим ингибитором ДНК-pol, была эффективна при лечении неонатального энцефалита, вызванного ВПГ-1, резистентным к АЦВ [38]. Но из-за тяжелых побочных эффектов препарат Ара-А для внутривенного введения снят с производства, и в настоящее время выпускается только мазевая лекарственная форма. Таким образом, на сегодняшний день комбинация этих соединений в лекарственных формах, предназначенных для системного приема, не актуальна. (Формулы впервые упоминаемых в этом подразделе соединений приведены в **табл. 3 приложения**).

Третий тип комбинаций. Возможно сочетанное использование противовирусных агентов с препаратами, которые сами по себе оказывают незначительное или вообще не оказывают влияние на репликацию вируса, но существенно усиливают действие активного компонента. Так, например, ингибитор клеточного фермента инозинмонофосфатдегидрогеназы (ИМФДГ) рибавирин известен как противовирусный препарат широкого спектра действия, однако против ВПГ-1 он проявляет низкую активность *in vitro* [39] и *in vivo* при экспериментальном герпетическом кератоконъюнктивите у кроликов, но усиливает противовирусную активность аналогов пуриновых нуклеозидов АЦВ, ПЦВ, ГЦВ и др. в тех же экспериментальных условиях [40]. Потенцирование противовирусного эффекта объясняется тем, что в монофосфатной форме рибавирин конкурирует за связывание с естественным субстратом ИМФДГ инозинмонофосфатом (ИМФ) и таким образом вызывает не только увеличение пула ИМФ (донора фосфата), вследствие чего интенсифицируется фосфорилирование пуриновых нуклеозидов, но и подавляет активность этого фермента, что приводит к истощению внутриклеточных пулов дезоксирибонуклеотрифосфата, с которым АЦВ, ПЦВ, ГЦВ в форме трифосфатов конкурируют за связывание с ДНК-pol. Благодаря этому повышается эффективность их включения в растущую цепь ДНК во время репликации [41].

Иммунодепрессант микофенолата мофетил (МФМ) представляет собой 2-морфолиноэтиловый эфир микофеноловой кислоты (МФК) и является ее пролекарством. МФК сама по себе практически неактивна против ВПГ, но подавляет активность ИМФДГ, как было показано в опытах *in vitro*, и оказывает значительное потенцирующее действие на активность АЦВ, ПЦВ, ГЦВ [42]. МФМ применяется для профилактики острого отторжения трансплантата у пациентов после аллогенной пересадки почки, сердца, печени.

При этом могут развиваться рецидивы герпетической инфекции, для купирования которых используют АЦВ, ВАЦВ, ФЦВ или ГЦВ. Однако информации о потенцировании противовирусной активности препаратов модифицированных нуклеозидов при использовании с МФМ или прямых рекомендаций по использованию таких комбинаций в клинической практике нами в доступной литературе не найдено. При этом в инструкции по использованию МФМ указано, что в таких случаях следует учитывать повышение плазменных концентраций АЦВ и МФК при одновременном применении АЦВ или ВАЦВ с МФМ по сравнению с таковыми при применении этих препаратов по отдельности. Вероятно, это связано с тем, что они являются конкурентами при выведении путем канальцевой секреции³.

Гидроксимочевина (ГМ) оказывает незначительное влияние на репродукцию ВПГ-1 *in vitro*, вызывая истощение внутриклеточных пулов дезоксирибонуклеозидтрифосфатов (дНТФ) как результат ингибирования клеточной рибонуклеотидредуктазы, преобразующей рибонуклеотиды в дезоксирибонуклеотиды. А это, в свою очередь, благоприятствует включению конкурирующих с естественными дНТФ аналогов нуклеотидов (трифосфатов АЦВ, ПЦВ, ГЦВ и др. и дифосфата ЦДВ) в вирусную ДНК, чем и объясняется субсинергетический или синергетический ингибирующий эффект ГМ с этими препаратами на репликацию ВПГ-1 и ВПГ-2 соответственно [42]. Как отмечалось выше, у онкобольных, получающих курс химиотерапии, высок риск реактивации ВПГ-инфекции. Препараты Гидреа, Droxia и др. на основе ГМ используются при разных видах рака и являются стандартом лечения серповидноклеточной анемии. Как следует из инструкции по применению Гидреа, прием противовирусных препаратов при ВПГ-инфекции на фоне противоопухолевой терапии ГМ не является противопоказанием. Однако не рекомендуется применять ГМ у пациентов с ветряной оспой, опоясывающим герпесом (возбудитель – вирус варицелла зостер (ВЗВ), или герпес 3-го типа) и другими острыми инфекционными заболеваниями⁴.

Таким образом, традиционные противовирусные препараты первой линии, относящиеся к группе модифицированных нуклеозидов, взаимодействуют аддитивно, а использование препаратов второй линии часто сопровождается развитием тяжелых побочных эффектов. Кроме того, при развитии у вируса лекарственной резистентности включение в состав комбинированной этиотропной химиотерапии препаратов, эффективность которых значительно снизилась (к которым развилась резистентность), не рационально. (Формулы впервые упоминаемых в этом подразделе соединений приведены в **табл. 4 приложения**).

³Видаль. Микофенолата мофетил (Mycophenolate mofetil). Доступно по: <https://vidal.ru/drugs/mycophenolate-mofetil-1>

⁴Видаль. Гидреа (Hydrea). Доступно по: https://vidal.ru/drugs/hydrea_4396

Комбинации, включающие новые антиВПГ-препараты. Альтернативой нефротоксичным ФОС и ЦДВ при лечении ВПГ-инфекции, устойчивой к лекарственным препаратам первой линии (АЦВ/ВАЦВ, ФЦВ), могут служить новые противовирусные агенты, направленные на биомишени, отличные от ДНК-рол ВПГ, а их сочетанное использование с препаратами первой линии (ингибиторами вирусной ДНК-рол) позволяет воздействовать одновременно на разные этапы жизненного цикла вируса. Эти комбинации могут представлять собой предпочтительный вариант долгосрочного подавления вирусной нагрузки, включая инфекции, резистентные к базовым противогерпетическим препаратам, а также могут быть полезны для профилактики развития лекарственной резистентности у вируса. Исследования в этом направлении в настоящее время активно проводятся научными лабораториями и ведущими фармацевтическими компаниями [43, 44].

Новый класс противовирусных препаратов нацелен на хеликазо-праймазный комплекс (pUL5/pUL8/pUL52) ВПГ, раскручивающий дуплексную ДНК вируса и иницирующей репликацию, синтезируя короткие РНК-праймеры [23]. Amenalief (Maruho, Япония) на базе аменамевира (AMB, ASP2151), ингибитора хеликазо-праймазного комплекса ВПГ и ВЗВ, – это единственный препарат, который был разработан и введен в клиническую практику за последние десятилетия для лечения опоясывающего лишая (инфекция ВЗВ, 2017 г.) и рецидивирующего ВПГ (с 2023 г.). Amenalief лицензирован на сегодняшний день только в Японии⁵. Его эффективность как терапевтического средства для лечения рецидивирующего генитального герпеса эквивалентна эффективности ВАЦВ [45], включая иммунокомпромиссных пациентов, в том числе при развитии лекарственной резистентности у ВПГ [46]. Из-за тяжелых побочных эффектов проводимое в США рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование безопасности AMB на здоровых добровольцах (фаза I, идентификатор ClinicalTrials.gov:NCT00870441) было прекращено. Однако ни один из описанных побочных эффектов (гепатотоксичность, нарушение функции почек при более высоких дозах, головная боль, тромбоцитопения, кровоточивость десен, мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса–Джонсона и сердцебиение) не был определен Японским планом управления рисками (the Japanese Risk Management Plan) как серьезный⁵.

Прителивир (ПТВ, BAY 57-1293, AIC316) – это еще один ингибитор хеликазы/праймазы ВПГ, химически не родственный AMB, который высокоактивен исключительно против ВПГ без значительной токсичности (AiCugis, Германия). Большим преимуществом ПТВ является возможность его введения 1 раз в неделю благодаря длительному периоду полувыведения [47]. К сожалению, клиническое исследование безопасности и эффективности ПТВ по сравнению с ВАЦВ при профилактическом приеме здоровыми мужчинами и женщинами с рецидивирующим генитальным герпесом ВПГ-2 (фаза II) было приостановлено Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) США в 2014 г. на основании результатов параллельно проводимого неклинического исследования токсичности ПТВ на обезьянах. Тем не менее 56 участников из 91 завершили прием препаратов, и в соответствии с предварительными результатами, ПТВ превосходит ВАЦВ по эффективности и показателю снижения вирусовыделения (Идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT01658826) [48]. Сейчас ПТВ проходит III фазу клинических испытаний в качестве средства для лечения кожно-слизистой ВПГ-инфекции, резистентной или чувствительной к АЦВ (Идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT03073967) или с двойной устойчивостью к АЦВ и ФОС (Идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT05844436) у пациентов с ослабленным иммунитетом. На сегодняшний день ПТВ не доступен в качестве продукта на рынке.

Противогерпетические комбинации на базе аменамевира и прителивира находятся на стадии доклинической разработки

AMB в паре и в тройной комбинации с АЦВ и ЦДВ действует *in vitro* аддитивно для подавления инфекции ВПГ-1 [49], хотя в более ранней публикации отмечался синергический эффект сочетаний AMB с АЦВ и ПЦВ против чувствительных к АЦВ штаммов ВПГ-1, ВПГ-2 и ВЗВ *in vitro*, а в сочетании с Ара-А – синергический эффект на модели ВПГ-1 и ВЗВ и аддитивный против ВПГ-2. У мышей с зостерформной инфекцией ВПГ-1 комбинированная терапия AMB с ВАЦВ была более эффективна, чем монотерапия этими препаратами [50].

Противогерпетические комбинации на базе аменамевира и прителивира находятся на стадии доклинической разработки

Комбинированное действие АЦВ и ПТВ снижает вероятность и скорость развития устойчивости к АЦВ и к обоим препаратам одновременно, а пассивирование ВПГ в присутствии ПТВ в комбинации с ФОС (15 пассажей) привело к устойчивости только к ФОС (чувствительность к ПТВ не изменилась). Это говорит о высоком генетическом барьере комбинированной терапии ПТВ с ФОС [51].

На модели летального герпетического энцефалита мышей, инфицированных ВПГ-2, АЦВ и ПТВ взаимодействовали синергически и эффективно снижали гибель животных даже в условиях отсроченного на 72 ч начала лечения [52].

Эти результаты показывают, что комбинированная терапия ингибиторами хеликазо-праймазного комплекса с АЦВ и/или пролекарствами АЦВ и ПЦВ потенциально может использоваться для лечения, например, герпетического энцефалита или тяжелых диссеминированных заболеваний, вызванных ВПГ, у пациентов с иммуносупрессией.

⁵Maruho. Maruho Receives Manufacturing and Marketing Approval for a Partial Change of the Indication and Dosage/Administration for Anti-herpes Virus Agent "Amenalief Tab. 200mg" for the Treatment of Recurrent Herpes Simplex in Japan; 2024. Доступно по: <https://www.maruho.co.jp/english/information/20230224.htm>

Пероральный препарат Тембеха (Бринцидофовир, БЦВ, СМХ001, гексадецилоксипропил ЦДВ, пролекарство ЦДВ) в 2021 г. был одобрен FDA для лечения натуральной оспы у взрослых и детей, включая новорожденных (Chimerix Inc., США). БЦВ *in vitro* также значительно превосходит эффективность ЦДВ и АЦВ против всех вирусов герпеса человека, включая ВПГ-1 и ВПГ-2, в том числе АЦВ-устойчивые штаммы [53]. Он существенно менее нефротоксичен, чем ЦДВ, благодаря тому, что не является субстратом для белков-транспортеров органических анионов (hOAT1) и не концентрируется в проксимальных почечных канальцах, его пероральная биодоступность значительно превосходит ЦДВ ($\leq 5\%$) и составляет 13,4% в таблетированной форме и 16,8% в суспензионной форме. Кроме того, было установлено, что БЦВ проникает через гематоэнцефалический барьер у мышей⁶. Это соединение хорошо переносилось в исследованиях безопасности фазы I, и в целом потенциал БЦВ для лечения инфекций ЦМВ и ВПГ, включая энцефалит, неонатальные инфекции и инфекции, не отвечающие на терапию АЦВ, казалась очень высокой [54]. Однако исследования эффективности БЦВ для профилактики ЦМВ-инфекции фазы III (Идентификаторы ClinicalTrials.gov: NCT02439957 и NCT02439970) были досрочно прекращены (2016 г.): первое из-за токсичности для желудочно-кишечного тракта [55], а второе из-за результатов первого (хотя и в этом случае у пациентов отмечались гастроэнтерит, диарея, тошнота и рвота). Соответственно исследование безопасности и определения дозы БЦВ для лечения неонатальной инфекции ВПГ с поражением центральной нервной системы (Идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT01610765) было изъято из-за невозможности получения этой категорией пациентов доступа к исследуемому препарату (2016 г.). С тех пор и до настоящего времени нет информации о клинических исследованиях безопасности и эффективности БЦВ для лечения инфекций ЦМВ и ВПГ. Вероятно, по той же причине, несмотря на то что комбинация БЦВ и АЦВ *in vitro* синергически подавляет репликацию ВПГ-1 и ВПГ-2 и синергически снижает смертность мышей, инфицированных ВПГ-1 или ВПГ-2 [53], дальнейшие исследования этой комбинации не проводились. (Формулы впервые упоминаемых в этом подразделе соединений приведены в табл. 5 приложения).

Заключение

Современная этиотропная химиотерапия инфекций, вызванных ВПГ, базируется на препаратах модифицированных нуклеозидов и их пролекарств, что ограничивает возможности повышения эффективности воздействия на герпетическую инфекцию при тяжелом течении инфекции. Принимая во внимание

растущую распространенность устойчивых к этому классу ингибиторов изолятов ВПГ у иммунодефицитных пациентов [19, 56], необходимо не только вводить в практику противовирусные соединения с низкой токсичностью, нацеленные на вирусные белки, отличные от ДНК-pol ВПГ и не зависящие от ТК, но и разрабатывать комбинированную терапию с использованием препаратов, имеющих альтернативные механизмы действия.

Использование комбинаций препаратов, воздействующих на разные мишени, в случае синергического взаимодействия позволяет снизить их дозы при сохранении эффективности лечения, что, в свою очередь, минимизирует токсические побочные эффекты, связанные с высокими дозами препаратов при индивидуальном использовании, например нефротоксичность и нейротоксичность, или усилить конечный терапевтический эффект по сравнению с каждым компонентом в отдельности. Интенсивная супрессия репродукции вируса снижает вероятность индукции лекарственной резистентности, что особенно важно в случаях иммуносупрессии и при развитии инфекции ВПГ в иммунологически привилегированных органах, имея в виду прежде всего глаза, головной мозг, а также эмбрион. Введение в практику препаратов на основе АМВ и ПТВ открывает новые возможности для разработки высокоэффективных комбинаций препаратов и имеет потенциал для воздействия на инфекции ВПГ, резистентные к доступным в настоящее время противогерпетическим препаратам. Но для установления реальной пользы этих новых комбинаций для лечения ВПГ-инфекций необходимо проведение клинических испытаний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Menéndez-Arias L., Delgado R. Update and latest advances in antiretroviral therapy. *Trends Pharmacol. Sci.* 2022; 43(1): 16–29. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2021.10.004>
2. Sarrazin C. The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in clinical practice. *J. Hepatol.* 2016; 64(2): 486–504. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.09.011>
3. Batool S., Chokkakula S., Song M.S. Influenza treatment: limitations of antiviral therapy and advantages of drug combination therapy. *Microorganisms.* 2023; 11(1): 183. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11010183>
4. Yan D., Yan B. Viral target and metabolism-based rationale for combined use of recently authorized small molecule COVID-19 medicines: Molnupiravir, nirmatrelvir, and remdesivir. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2023; 37(4): 726–38. <https://doi.org/10.1111/fcp.12889>
5. Sun W., He S., Martínez-Romero C., Kouznetsova J., Tawa G., Xu M., et al. Synergistic drug combination effectively blocks Ebola virus infection. *Antiviral Res.* 2017; 137: 165–72. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2016.11.017>
6. Xu M., Lee E.M., Wen Z., Cheng Y., Huang W.K., Qian X., et al. Identification of small-molecule inhibitors of Zika virus infection and induced neural cell death via a drug repurposing screen. *Nat. Med.* 2016; 22(10): 1101–7. <https://doi.org/10.1038/nm.4184>
7. Chou S., Ercolani R.J., Derakhchan K. Antiviral activity of maribavir in combination with other drugs active against human cytomegalovirus. *Antivir. Res.* 2018; 157: 128–33. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.07.013>
8. O'Brien M.S., Markovich K.C., Selleseth D., DeVita A.V., Sethna P., Gentry B.G. In vitro evaluation of current and novel antivirals in combination against human cytomegalovirus. *Antiviral Res.* 2018; 158: 255–63. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.08.015>

⁶Maruho. Maruho Receives Manufacturing and Marketing Approval for a Partial Change of the Indication and Dosage/Administration for Anti-herpes Virus Agent "Amenalief Tab. 200mg" for the Treatment of Recurrent Herpes Simplex in Japan; 2024. Доступно по: <https://www.maruho.co.jp/english/information/20230224.htm>

9. Wildum S., Zimmermann H., Lischka P. In vitro drug combination studies of Letemovir (AIC246, MK-8228) with approved anti-human cytomegalovirus (HCMV) and anti-HIV compounds in inhibition of HCMV and HIV replication. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2015; 59(6): 3140–8. <https://doi.org/10.1128/AAC.00114-15>
10. Tognarelli E.I., Palomino T.F., Corrales N., Bueno S.M., Kalerigis A.M., González P.A. Herpes simplex virus evasion of early host antiviral responses. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2019; 9: 127. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00127>
11. van den Bogaart L., Lang B.M., Rossi S., Neofytos D., Walti L.N., Khanna N., et al. Central nervous system infections in solid organ transplant recipients: results from the Swiss transplant cohort study. *J. Infect.* 2022; 85(1): 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.05.019>
12. Mancuso R., Sicurella M., Agostini S., Marconi P., Clerici M. Herpes simplex virus type 1 and Alzheimer's disease: link and potential impact on treatment. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2019; 17(9): 715–31. <https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1656064>
13. Poole C.L., James S.H. Antiviral therapies for herpesviruses: current agents and new directions. *Clin. Ther.* 2018; 40(8): 1282–98. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.07.006>
14. Evans T.G., Bernstein D.I., Raborn G.W., Harmenberg J., Kowalski J., Spruance S.L. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of topical 5% acyclovir-1% hydrocortisone cream (ME-609) for treatment of UV radiation-induced herpes labialis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002; 46(6): 1870–4. <https://doi.org/10.1128/aac.46.6.1870-1874.2002>
15. LeFlore S., Anderson P.L., Fletcher C.V. A risk-benefit evaluation of aciclovir for the treatment and prophylaxis of herpes simplex virus infections. *Drug Saf.* 2000; 23(2): 131–42. <https://doi.org/10.2165/00002018-200023020-00004>
16. Glasgow H.L., Zhu H., Xie H., Kenkel E.J., Lee C., Huang M.L., et al. Genotypic testing improves detection of antiviral resistance in human herpes simplex virus. *J. Clin. Virol.* 2023; 167: 105554. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2023.105554>
17. Wang L.X., Takayama Ito M., Kinoshita-Yamaguchi H., Kakiuchi S., Suzutani T., Nakamichi K., et al. Characterization of DNA polymerase-associated acyclovir-resistant herpes simplex virus type 1: mutations, sensitivity to antiviral compounds, neurovirulence, and in-vivo sensitivity to treatment. *Jpn J. Infect. Dis.* 2013; 66(5): 404–10. <https://doi.org/10.7883/yoken.66.404>
18. Duan R., de Vries R.D., Osterhaus A.D. Remeijer L., Verjans G.M. Acyclovir-resistant corneal HSV-1 isolates from patients with herpetic keratitis. *J. Infect. Dis.* 2008; 198(5): 659–63. <https://doi.org/10.1086/590668>
19. Frobert E., Burrel S., Ducastelle-Lepretre S., Billaud G., Ader F., Casalegno J.S., et al. Resistance of herpes simplex viruses to acyclovir: an update from a ten-year survey in France. *Antiviral Res.* 2014; 111: 36–41. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2014.08.013>
20. Ariza-Heredia E.J., Chemaly R.F., Shahani L.R., Jang Y., Champlin R.E., Mulanovich V.E. Delay of alternative antiviral therapy and poor outcomes of acyclovir-resistant herpes simplex virus infections in recipients of allogeneic stem cell transplant—a retrospective study. *Transpl. Int.* 2018; 31(6): 639–48. <https://doi.org/10.1111/tri.13142>
21. Safran S., Crumpacker C., Chatis P., Davis R., Hafner R., Rush J., et al. A controlled trial comparing foscarnet with vidarabine for acyclovir-resistant mucocutaneous herpes simplex in the acquired immunodeficiency syndrome. The AIDS Clinical Trials Group. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325(8): 551–5. <https://doi.org/10.1056/NEJM199108223250805>
22. Piret J., Boivin G. Antiviral drugs against herpesviruses. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2021; 1322: 1–30. https://doi.org/10.1007/978-981-16-0267-2_1
23. Anton-Vazquez V., Mehra V., Mbisa J.L., Bradshaw D., Basu T.N., Daly M.L., et al. Challenges of aciclovir-resistant HSV infection in allogeneic bone marrow transplant recipients. *J. Clin. Virol.* 2020; 128: 104421. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104421>
24. Schalkwijk H.H., Georgala A., Gillemot S., Temblador A., Topalis D., Wittnebel S., et al. A herpes simplex virus 1 DNA polymerase multidrug resistance mutation identified in a patient with immunodeficiency and confirmed by gene editing. *J. Infect. Dis.* 2023; 228(11): 1505–15. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiad184>
25. Khellaf L., Bouscarat F., Burrel S., Fidouh N., Hachon L., Bucau M., et al. Novel mutations in antiviral multiresistant HSV-2 genital lesion: A case report. *J. Med. Virol.* 2022; 94(12): 6122–6. <https://doi.org/10.1002/jmv.28070>
26. Schalkwijk H.H., Gillemot S., Reynders M., Selleslag D., Andrei G., Snoeck R. Heterogeneity and viral replication fitness of HSV-1 clinical isolates with mutations in the thymidine kinase and DNA polymerase. *J. Antimicrob. Chemother.* 2022; 77(11): 3153–62. <https://doi.org/10.1093/jac/dkac297>
27. Sutton D., Taylor J., Bacon T.H., Boyd M.R. Activity of penciclovir in combination with azido-thymidine, ganciclovir, acyclovir, foscarnet and human interferons against herpes simplex virus replication in cell culture. *Antivir. Chem. Chemother.* 1992; 3(2): 85–94. <https://doi.org/10.1177/095632029200300203>
28. Gayretli Aydin Z.G., Tanir G., Genc Sel C., Tasci Yıldız Y., Aydin Teke T., Kaman A. Acyclovir Unresponsive Herpes Simplex Encephalitis in a child successfully treated with the addition of Foscarnet: Case report. *Arch. Argent. Pediatr.* 2019; 117(1): e47–51. <https://doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e47>
29. Sagnier S., Poli M., Debruxelles S., Renou P., Rouanet F., Sibon I. High-dose acyclovir combined with foscavir (foscarnet) in the management of severe herpes simplex virus meningoencephalitis. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2017; 173(4): 240–2. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.03.006>
30. Bache M., Andrei G., Bindl L., Bofferding L., Bottu J., Géron C., et al. Antiviral drug-resistance typing reveals compartmentalization and dynamics of acyclovir-resistant Herpes Simplex Virus Type-2 (HSV-2) in a case of neonatal herpes. *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* 2014; 3(2): e24–7. <https://doi.org/10.1093/jpids/pit045>
31. Yue Z., Shi J., Li H., Li H. Association between concomitant use of acyclovir or valacyclovir with NSAIDs and an increased risk of acute kidney injury: data mining of FDA adverse event reporting system. *Biol. Pharm. Bull.* 2018; 41(2): 158–62. <https://doi.org/10.1248/bpb.b17-00547>
32. Heylen R., Miller R. Adverse effects and drug interactions of medications commonly used in the treatment of adult HIV positive patients. *Genitourin. Med.* 1996; 72(4): 237–46. <https://doi.org/10.1136/sti.72.4.237>
33. Freitas V.R., Fraser-Smith E.B., Matthews T.R. Increased efficacy of ganciclovir in combination with foscarnet against cytomegalovirus and herpes simplex virus type 2 in vitro and in vivo. *Antiviral Res.* 1989; 12(4): 205–12. [https://doi.org/10.1016/0166-3542\(89\)90030-2](https://doi.org/10.1016/0166-3542(89)90030-2)
34. Tunkel A.R., Glaser C.A., Bloch K.C., Sejvar J.J., Marra C.M., Roos K.L., et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 47(3): 303–27. <https://doi.org/10.1086/589747>
35. Mylonakis E., Kallas W.M., Fishman J.A. Combination antiviral therapy for ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection in solid-organ transplant recipients. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 34(10): 1337–41. <https://doi.org/10.1086/340101>
36. Schinazi R.F., Nahmias A. Different in vitro effects of dual combinations of anti-herpes simplex virus compounds. *Am. J. Med.* 1982; 73(1A): 40–8. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(82\)90061-4](https://doi.org/10.1016/0002-9343(82)90061-4)
37. Topalis D., Gillemot S., Snoeck R., Andrei G. Distribution and effects of amino acid changes in drug-resistant α and β herpesviruses DNA polymerase. *Nucleic Acids Res.* 2016; 44(20): 9530–54. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw875>
38. Kakiuchi S., Nonoyama S., Wakamatsu H., Kogawa K., Wang L., Kinoshita-Yamaguchi H., et al. Neonatal herpes encephalitis caused by a virologically confirmed acyclovir-resistant herpes simplex virus 1 strain. *J. Clin. Microbiol.* 2013; 51(1): 356–9. <https://doi.org/10.1128/jcm.02247-12>
39. Андропова В.Л., Ясько М.В., Куханова М.К., Скоблов Ю.С., Дерябин П.Г., Галегов Г.А. Исследование подавления репродукции вируса простого герпеса с лекарственной устойчивостью сочетанием фосфита ациклоуазина с некоторыми противогерпетическими препаратами. *Вопросы вирусологии.* 2014; 59(6): 32–5. <https://elibrary.ru/sxttdj>
40. Pancheva S., Shishkov S., Ilieva D. Effect of combined acyclovir and ribavirin on experimental herpes simplex virus type 1 keratoconjunctivitis in rabbits. *Acta Microbiol. Bulg.* 1993; 29: 61–4.
41. Neyts S.J., Andrei G., De Clercq E. The novel immunosuppressive agent mycophenolate mofetil markedly potentiates the antiherpesvirus activities of acyclovir, ganciclovir, and penciclovir in vitro and in vivo. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998; 42(2): 216–22. <https://doi.org/10.1128/AAC.42.2.216>
42. Sergerie Y., Boivin G. Hydroxyurea enhances the activity of acyclovir and cidofovir against herpes simplex virus type 1 resistant strains harboring mutations in the thymidine kinase and/or the DNA

- polymerase genes. *Antiviral Res.* 2008; 77(1): 77–80. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2007.08.009>
43. Андропова В.Л. Современная этиотропная химиотерапия герпесвирусных инфекций: достижения, новые тенденции и перспективы. Альфагерпесвирусы (часть II). *Вопросы вирусологии.* 2018; 63(4): 149–59. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-4-149-159> <https://elibrary.ru/vlfuzb>
 44. Lince K.C., De Mario V.K., Yang G.T., Tran R.T., Nguyen D.T., Sanderson J.N., et al. A systematic review of second-line treatments in antiviral resistant strains of HSV-1, HSV-2, and VZV. *Cureus.* 2023; 15(3): e35958. <https://doi.org/10.7759/cureus.35958>
 45. Kawashima M., Imafuku S., Fujio K., Komazaki H. Single-dose, patient-initiated amenamevir therapy for recurrent genital herpes: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Open Forum Infect. Dis.* 2022; 9(10): ofac494. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac494>
 46. Kawamura Y., Uchibori N., Arakawa T., Fujii T., Negishi S., Morikawa S., et al. Successful treatment of acyclovir-resistant herpes simplex virus infection with amenamevir in a patient who received umbilical cord blood transplantation for T-cell prolymphocytic leukemia. *EJHaem.* 2024; 5(3): 616–9. <https://doi.org/10.1002/jha2.899>
 47. Tayyar R., Ho D. Herpes simplex virus and varicella zoster virus infections in cancer patients. *Viruses.* 2023; 15(2): 439. <https://doi.org/10.3390/v15020439>
 48. Wald A., Timmler B., Magaret A., Warren T., Tyring S., Johnston C., et al. Effect of pritelivir compared with valacyclovir on genital HSV-2 shedding in patients with frequent recurrences: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016; 316(23): 2495–503. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.18189>
 49. Greeley Z.W., Giannasca N.J., Porter M.J., Margulies B.J. Acyclovir, cidofovir, and amenamevir have additive antiviral effects on herpes simplex virus type 1. *Antiviral Res.* 2020; 176: 104754. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104754>
 50. Chono K., Katsumata K., Suzuki H., Shiraki K. Synergistic activity of amenamevir (ASP2151) with nucleoside analogs against herpes simplex virus types 1 and 2 and varicella-zoster virus. *Antiviral Res.* 2013; 97(2): 154–60. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2012.12.006>
 51. Schalkwijk H.H., Andrei G., Snoeck R. Combined use of pritelivir with acyclovir or foscarnet suppresses evolution of HSV-1 drug resistance. *Virus Evol.* 2024; 10(1): veae101. <https://doi.org/10.1093/ve/veae101>
 52. Quenelle D.C., Birkmann A., Goldner T., Pfaff T., Zimmermann H., Bonsmann S., et al. Efficacy of pritelivir and acyclovir in the treatment of herpes simplex virus infections in a mouse model of herpes simplex encephalitis. *Antiviral Res.* 2018; 149: 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.11.002>
 53. Prichard M.N., Kern E.R., Hartline C.B., Lanier E.R., Quenelle D.C. CMX001 potentiates the efficacy of acyclovir in herpes simplex virus infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011; 55(10): 4728–34. <https://doi.org/10.1128/AAC.00545-11>
 54. Андропова В.Л. Современная этиотропная химиотерапия цитомегаловирусной инфекции человека: клиническая эффективность, молекулярный механизм действия, лекарственная устойчивость, новые тенденции и перспективы. Часть I. *Вопросы вирусологии.* 2018; 63(5): 202–11. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-5-202-211> <https://elibrary.ru/lcidzi>
 55. Marty F.M., Winston D.J., Chemaly R.F., Mullane K.M., Shore T.B., Papanicolaou G.A., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial of oral Brincidofovir for cytomegalovirus prophylaxis in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2019; 25(2): 369–81. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.09.038>
 56. Piret J., Boivin G. Antiviral resistance in herpes simplex virus and varicella-zoster virus infections: diagnosis and management. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2016; 29(6): 654–62. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000288>
 3. Batool S., Chokkakula S., Song M.S. Influenza treatment: limitations of antiviral therapy and advantages of drug combination therapy. *Microorganisms.* 2023; 11(1): 183. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11010183>
 4. Yan D., Yan B. Viral target and metabolism-based rationale for combined use of recently authorized small molecule COVID-19 medicines: Molnupiravir, nirmatrelvir, and remdesivir. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2023; 37(4): 726–38. <https://doi.org/10.1111/fcp.12889>
 5. Sun W., He S., Martínez-Romero C., Kouznetsova J., Tawa G., Xu M., et al. Synergistic drug combination effectively blocks Ebola virus infection. *Antiviral Res.* 2017; 137: 165–72. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2016.11.017>
 6. Xu M., Lee E.M., Wen Z., Cheng Y., Huang W.K., Qian X., et al. Identification of small-molecule inhibitors of Zika virus infection and induced neural cell death via a drug repurposing screen. *Nat. Med.* 2016; 22(10): 1101–7. <https://doi.org/10.1038/nm.4184>
 7. Chou S., Ercolani R.J., Derakhchan K. Antiviral activity of maribavir in combination with other drugs active against human cytomegalovirus. *Antivir. Res.* 2018; 157: 128–33. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.07.013>
 8. O'Brien M.S., Markovich K.C., Selleseth D., DeVita A.V., Sethna P., Gentry B.G. In vitro evaluation of current and novel antivirals in combination against human cytomegalovirus. *Antiviral Res.* 2018; 158: 255–63. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.08.015>
 9. Wildum S., Zimmermann H., Lischka P. In vitro drug combination studies of Letermovir (AIC246, MK-8228) with approved anti-human cytomegalovirus (HCMV) and anti-HIV compounds in inhibition of HCMV and HIV replication. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2015; 59(6): 3140–8. <https://doi.org/10.1128/AAC.00114-15>
 10. Tognarelli E.I., Palomino T.F., Corrales N., Bueno S.M., Kalergis A.M., González P.A. Herpes simplex virus evasion of early host antiviral responses. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2019; 9: 127. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00127>
 11. van den Bogaart L., Lang B.M., Rossi S., Neofytos D., Walti L.N., Khanna N., et al. Central nervous system infections in solid organ transplant recipients: results from the Swiss transplant cohort study. *J. Infect.* 2022; 85(1): 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.05.019>
 12. Mancuso R., Sicurella M., Agostini S., Marconi P., Clerici M. Herpes simplex virus type 1 and Alzheimer's disease: link and potential impact on treatment. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2019; 17(9): 715–31. <https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1656064>
 13. Poole C.L., James S.H. Antiviral therapies for herpesviruses: current agents and new directions. *Clin. Ther.* 2018; 40(8): 1282–98. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.07.006>
 14. Evans T.G., Bernstein D.I., Raborn G.W., Harmenberg J., Kowalski J., Spruance S.L. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of topical 5% acyclovir-1% hydrocortisone cream (ME-609) for treatment of UV radiation-induced herpes labialis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002; 46(6): 1870–4. <https://doi.org/10.1128/aac.46.6.1870-1874.2002>
 15. LeFlore S., Anderson P.L., Fletcher C.V. A risk-benefit evaluation of aciclovir for the treatment and prophylaxis of herpes simplex virus infections. *Drug Saf.* 2000; 23(2): 131–42. <https://doi.org/10.2165/00002018-200023020-00004>
 16. Glasgow H.L., Zhu H., Xie H., Kenkel E.J., Lee C., Huang M.L., et al. Genotypic testing improves detection of antiviral resistance in human herpes simplex virus. *J. Clin. Virol.* 2023; 167: 105554. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2023.105554>
 17. Wang L.X., Takayama Ito M., Kinoshita-Yamaguchi H., Kakiuchi S., Suzutani T., Nakamichi K., et al. Characterization of DNA polymerase-associated acyclovir-resistant herpes simplex virus type 1: mutations, sensitivity to antiviral compounds, neurovirulence, and in-vivo sensitivity to treatment. *Jpn J. Infect. Dis.* 2013; 66(5): 404–10. <https://doi.org/10.7883/yoken.66.404>
 18. Duan R., de Vries R.D., Osterhaus A.D. Remeijer L., Verjans G.M. Acyclovir-resistant corneal HSV-1 isolates from patients with herpetic keratitis. *J. Infect. Dis.* 2008; 198(5): 659–63. <https://doi.org/10.1086/590668>
 19. Frobert E., Burrel S., Ducastelle-Lepretre S., Billaud G., Ader F., Casalegno J.S., et al. Resistance of herpes simplex viruses to acyclovir: an update from a ten-year survey in France. *Antiviral Res.* 2014; 111: 36–41. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2014.08.013>

REFERENCES

1. Menéndez-Arias L., Delgado R. Update and latest advances in antiretroviral therapy. *Trends Pharmacol. Sci.* 2022; 43(1): 16–29. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2021.10.004>
2. Sarrazin C. The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in clinical practice. *J. Hepatol.* 2016; 64(2): 486–504. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.09.011>

20. Ariza-Heredia E.J., Chemaly R.F., Shahani L.R., Jang Y., Champlin R.E., Mulanovich V.E. Delay of alternative antiviral therapy and poor outcomes of acyclovir-resistant herpes simplex virus infections in recipients of allogeneic stem cell transplant—a retrospective study. *Transpl. Int.* 2018; 31(6): 639–48. <https://doi.org/10.1111/tri.13142>
21. Safrin S., Crumpacker C., Chatis P., Davis R., Hafner R., Rush J., et al. A controlled trial comparing foscarnet with vidarabine for acyclovir-resistant mucocutaneous herpes simplex in the acquired immunodeficiency syndrome. The AIDS Clinical Trials Group. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325(8): 551–5. <https://doi.org/10.1056/NEJM199108223250805>
22. Piret J., Boivin G. Antiviral drugs against herpesviruses. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2021; 1322: 1–30. https://doi.org/10.1007/978-981-16-0267-2_1
23. Anton-Vazquez V., Mehra V., Mbisa J.L., Bradshaw D., Basu T.N., Daly M.L., et al. Challenges of aciclovir-resistant HSV infection in allogeneic bone marrow transplant recipients. *J. Clin. Virol.* 2020; 128: 104421. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104421>
24. Schalkwijk H.H., Georgala A., Gillemot S., Temblador A., Topalis D., Wittnebel S., et al. A herpes simplex virus 1 DNA polymerase multidrug resistance mutation identified in a patient with immunodeficiency and confirmed by gene editing. *J. Infect. Dis.* 2023; 228(11): 1505–15. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiad184>
25. Khellaf L., Bouscarat F., Burrel S., Fidouh N., Hachon L., Bucau M., et al. Novel mutations in antiviral multi-resistant HSV-2 genital lesion: A case report. *J. Med. Virol.* 2022; 94(12): 6122–6. <https://doi.org/10.1002/jmv.28070>
26. Schalkwijk H.H., Gillemot S., Reynders M., Selleslag D., Andrei G., Snoeck R. Heterogeneity and viral replication fitness of HSV-1 clinical isolates with mutations in the thymidine kinase and DNA polymerase. *J. Antimicrob. Chemother.* 2022; 77(11): 3153–62. <https://doi.org/10.1093/jac/dkac297>
27. Sutton D., Taylor J., Bacon T.H., Boyd M.R. Activity of penciclovir in combination with azido-hymidine, ganciclovir, acyclovir, foscarnet and human interferons against herpes simplex virus replication in cell culture. *Antivir. Chem. Chemother.* 1992; 3(2): 85–94. <https://doi.org/10.1177/095632029200300203>
28. Gayretli Aydin Z.G., Tanir G., Genc Sel C., Tasci Yildiz Y., Aydin Teke T., Kaman A. Acyclovir Unresponsive Herpes Simplex Encephalitis in a child successfully treated with the addition of Foscarnet: Case report. *Arch. Argent. Pediatr.* 2019; 117(1): e47–51. <https://doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e47>
29. Sagnier S., Poli M., Debruxelles S., Renou P., Rouanet F., Sibon I. High-dose acyclovir combined with foscarnet (foscarnet) in the management of severe herpes simplex virus meningoencephalitis. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2017; 173(4): 240–2. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.03.006>
30. Bache M., Andrei G., Bindl L., Bofferding L., Bottu J., Géron C., et al. Antiviral drug-resistance typing reveals compartmentalization and dynamics of acyclovir-resistant Herpes Simplex Virus Type-2 (HSV-2) in a case of neonatal herpes. *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* 2014; 3(2): e24–7. <https://doi.org/10.1093/jpids/pit045>
31. Yue Z., Shi J., Li H., Li H. Association between concomitant use of acyclovir or valacyclovir with NSAIDs and an increased risk of acute kidney injury: data mining of FDA adverse event reporting system. *Biol. Pharm. Bull.* 2018; 41(2): 158–62. <https://doi.org/10.1248/bpb.b17-00547>
32. Heylen R., Miller R. Adverse effects and drug interactions of medications commonly used in the treatment of adult HIV positive patients. *Genitourin. Med.* 1996; 72(4): 237–46. <https://doi.org/10.1136/sti.72.4.237>
33. Freitas V.R., Fraser-Smith E.B., Matthews T.R. Increased efficacy of ganciclovir in combination with foscarnet against cytomegalovirus and herpes simplex virus type 2 in vitro and in vivo. *Antiviral Res.* 1989; 12(4): 205–12. [https://doi.org/10.1016/0166-3542\(89\)90030-2](https://doi.org/10.1016/0166-3542(89)90030-2)
34. Tunkel A.R., Glaser C.A., Bloch K.C., Sejvar J.J., Marra C.M., Roos K.L., et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 47(3): 303–27. <https://doi.org/10.1086/589747>
35. Mylonakis E., Kallas W.M., Fishman J.A. Combination antiviral therapy for ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection in solid-organ transplant recipients. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 34(10): 1337–41. <https://doi.org/10.1086/340101>
36. Schinazi R.F., Nahmias A. Different in vitro effects of dual combinations of anti-herpes simplex virus compounds. *Am. J. Med.* 1982; 73(1A): 40–8. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(82\)90061-4](https://doi.org/10.1016/0002-9343(82)90061-4)
37. Topalis D., Gillemot S., Snoeck R., Andrei G. Distribution and effects of amino acid changes in drug-resistant α and β herpesviruses DNA polymerase. *Nucleic Acids Res.* 2016; 44(20): 9530–54. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw875>
38. Kakiuchi S., Nonoyama S., Wakamatsu H., Kogawa K., Wang L., Kinoshita-Yamaguchi H., et al. Neonatal herpes encephalitis caused by a virologically confirmed acyclovir-resistant herpes simplex virus 1 strain. *J. Clin. Microbiol.* 2013; 51(1): 356–9. <https://doi.org/10.1128/jcm.02247-12>
39. Andronova V.L., Jasko M.V., Kukhanova M.K., Skoblov Yu.S., Deryabin P.G., Galegov G.A. Research of suppression of the herpes simplex virus reproduction with drug resistance by combination phosphite of acycloguanosine with some antiherpetic drugs. *Voprosy virusologii.* 2014; 59(6): 32–5. <https://elibrary.ru/sxttdrj> (in Russian)
40. Pancheva S., Shishkov S., Ilieva D. Effect of combined acyclovir and ribavirin on experimental herpes simplex virus type 1 keratoconjunctivitis in rabbits. *Acta Microbiol. Bulg.* 1993; 29: 61–4.
41. Neyts S.J., Andrei G., De Clercq E. The novel immunosuppressive agent mycophenolate mofetil markedly potentiates the antiherpesvirus activities of acyclovir, ganciclovir, and penciclovir in vitro and in vivo. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998; 42(2): 216–22. <https://doi.org/10.1128/AAC.42.2.216>
42. Sergerie Y., Boivin G. Hydroxyurea enhances the activity of acyclovir and cidofovir against herpes simplex virus type 1 resistant strains harboring mutations in the thymidine kinase and/or the DNA polymerase genes. *Antiviral Res.* 2008; 77(1): 77–80. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2007.08.009>
43. Andronova V.L. Modern ethiotropic chemotherapy of herpesvirus infections: advances, new trends and perspectives. Alphaherpesviruses (Part II). *Voprosy virusologii.* 2018; 63(4): 149–59. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-4-149-159> <https://elibrary.ru/vlfuzb> (in Russian)
44. Lince K.C., De Mario V.K., Yang G.T., Tran R.T., Nguyen D.T., Sanderson J.N., et al. A systematic review of second-line treatments in antiviral resistant strains of HSV-1, HSV-2, and VZV. *Cureus.* 2023; 15(3): e35958. <https://doi.org/10.7759/cureus.35958>
45. Kawashima M., Imafuku S., Fujio K., Komazaki H. Single-dose, patient-initiated amenamevir therapy for recurrent genital herpes: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Open Forum Infect. Dis.* 2022; 9(10): ofac494. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac494>
46. Kawamura Y., Uchibori N., Arakawa T., Fujii T., Negishi S., Morikawa S., et al. Successful treatment of acyclovir-resistant herpes simplex virus infection with amenamevir in a patient who received umbilical cord blood transplantation for T-cell prolymphocytic leukemia. *EJHaem.* 2024; 5(3): 616–9. <https://doi.org/10.1002/jha2.899>
47. Tayyar R., Ho D. Herpes simplex virus and varicella zoster virus infections in cancer patients. *Viruses.* 2023; 15(2): 439. <https://doi.org/10.3390/v15020439>
48. Wald A., Timmler B., Magaret A., Warren T., Tyring S., Johnston C., et al. Effect of pritelivir compared with valacyclovir on genital HSV-2 shedding in patients with frequent recurrences: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016; 316(23): 2495–503. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.18189>
49. Greeley Z.W., Giannasca N.J., Porter M.J., Margulies B.J. Acyclovir, cidofovir, and amenamevir have additive antiviral effects on herpes simplex virus type 1. *Antiviral Res.* 2020; 176: 104754. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104754>
50. Chono K., Katsumata K., Suzuki H., Shiraki K. Synergistic activity of amenamevir (ASP2151) with nucleoside analogs against herpes simplex virus types 1 and 2 and varicella-zoster virus. *Antiviral Res.* 2013; 97(2): 154–60. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2012.12.006>
51. Schalkwijk H.H., Andrei G., Snoeck R. Combined use of pritelivir with acyclovir or foscarnet suppresses evolution of HSV-1 drug resistance. *Virus Evol.* 2024; 10(1): veae101. <https://doi.org/10.1093/ve/veae101>
52. Quenelle D.C., Birkmann A., Goldner T., Pfaff T., Zimmermann H., Bonsmann S., et al. Efficacy of pritelivir and acyclovir in the treatment of herpes simplex virus infections in a mouse model of herpes simplex encephalitis. *Antiviral Res.* 2018; 149: 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.11.002>

53. Prichard M.N., Kern E.R., Hartline C.B., Lanier E.R., Quenelle D.C. CMX001 potentiates the efficacy of acyclovir in herpes simplex virus infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011; 55(10): 4728–34. <https://doi.org/10.1128/AAC.00545-11>
54. Andronova V.L. Modern ethiotropic chemotherapy of human cytomegalovirus infection: clinical effectiveness, molecular mechanism of action, drug resistance, new trends and prospects. Part I. *Voprosy virusologii.* 2018; 63(5): 202–11. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-5-202-211> <https://elibrary.ru/lcidzi> (in Russian)
55. Marty F.M., Winston D.J., Chemaly R.F., Mullane K.M., Shore T.B., Papanicolaou G.A., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial of oral Brincidofovir for cytomegalovirus prophylaxis in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2019; 25(2): 369–81. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.09.038>
56. Piret J., Boivin G. Antiviral resistance in herpes simplex virus and varicella-zoster virus infections: diagnosis and management. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2016; 29(6): 654–62. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000288>

Информация об авторах:

Андропова Валерия Львовна ✉ – канд. биол. наук, заведующая лабораторией, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярного патогенеза хронических вирусных инфекций ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: andronova.vl@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2467-0282>

Галегов Георгий Артемьевич – д-р биол. наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: g.galegov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6162-1650>

Участие авторов: Андропова В.Л. – написание статьи; Галегов Г.А. – рецензирование и научное редактирование.

Поступила 24.02.2025
Принята в печать 21.04.2025
Опубликована 30.06.2025

Information about the authors:

Valeriya L. Andronova ✉ – PhD (Biol.), Head of Laboratory, Leading Researcher at the Laboratory of Molecular Pathogenesis of Chronic Viral Infections, The N.F. Gamaleya Research Center of Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. E-mail: andronova.vl@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2467-0282>

Georgy A. Galegov – D.Sci. (Biol.), Leading Researcher at the Laboratory of Molecular Pathogenesis of Chronic Viral Infections, The N.F. Gamaleya Research Center of Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. E-mail: g.galegov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6162-1650>

Contribution: Andronova V.L. – writing the article; Galegov G.A. – reviewing and scientific editing.

Received 24 February 2025
Accepted 21 April 2025
Published 30 June 2025

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-310>

© СИЗИКОВА Т.Е., ЛЕБЕДЕВ В.Н., БОРИСЕВИЧ С.В., 2025



Вирус Бомбали (Filoviridae: *Orthoebolavirus: Orthoebolavirus bombaliense*)

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

ФГБУ «48 Центральный научно-исследовательский институт» Минобороны России, 141306, г. Сергиев Посад, Россия

Резюме

Актуальность. Представители рода *Orthoebolavirus* семейства Filoviridae вызывают у человека геморрагическую лихорадку с летальностью до 90%. Первые эпидемические вспышки заболевания, вызываемого представителями этого рода, были зарегистрированы в 1976 г. в Заире и Судане. Подобные вспышки регулярно возникают в Африке. Крупнейшая за всю историю наблюдений вспышка геморрагической лихорадки произошла в 2013–2016 гг. в Гвинее, Сьерра-Леоне и Либерии, в ходе которой были зарегистрированы случаи завоза заболевания в неэндемичные регионы. Очаги циркуляции представителей рода *Orthoebolavirus* (за исключением вируса Рестон) располагаются в зоне влажных тропических лесов Центральной и Западной Африки. Природным резервуаром филовирюсов являются представители отряда рукокрылых (летучие мыши и крыланы). Последовательности геномной РНК вируса Эбола выделены у различных видов рукокрылых (*Hypsignathus monstrosus*, *Epomops franqueti*, *Myonycteris torquata*), причем в последнее время обнаружены новые представители семейства Filoviridae.

Цель обзора. Провести анализ свойств нового представителя рода *Orthoebolavirus* семейства Filoviridae – вируса Бомбали (*Orthoebolavirus bombaliense*).

Материалы и методы. Материалом служили англоязычные научные издания, размещенные в базах цитирования RSCI, PubMed. Метод исследования – аналитический. Проведен анализ литературы за период с 2005 по 2023 г.

Результаты. Вирус Бомбали впервые был выделен в Гвинее в августе 2018 г. от летучих мышей *Mops condylurus*. При сравнении концентрации вируса Бомбали в органах инфицированных летучих мышей наибольший уровень накопления выявлен в легких, что косвенно свидетельствует о возможности аэрозольного инфицирования *Mops condylurus*. В дальнейшем РНК вируса Бомбали была выявлена с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией у летучих мышей *Chaerephon pumilus* в Сьерра-Леоне, но не в других видах насекомоядных и фруктоядных летучих мышей. Нуклеотидная последовательность геномной РНК вируса Бомбали в образцах, собранных в Гвинее, на 99,3% идентична таковой в образцах, собранных в Сьерра-Леоне, и на 98,3% в образцах, собранных в Кении. С учетом того, что летучие мыши *Mops condylurus*, как и большинство других видов насекомоядных летучих мышей, не могут перемещаться на значительные расстояния, это является косвенным свидетельством широкого распространения вируса Бомбали на Африканском континенте. Несмотря на то что случаи заболевания человека, вызванные вирусом Бомбали, до настоящего времени не выявлены, гликопротеин этого вируса (как и гликопротеины патогенных для человека филовирюсов) имеет сходство с рецептором С1 белка Ниманна–Пика клеток человека.

Заключение. Изучение молекулярно-биологических характеристик вируса Бомбали, так же как и других недавно открытых новых представителей семейства Filoviridae, может дать ценную информацию для определения молекулярных маркеров патогенности для человека.

Ключевые слова: вирус Бомбали; род *Orthoebolavirus*; семейство Filoviridae; летучие мыши; геномная РНК; патогенность для человека; обзор

Для цитирования: Сизикова Т.Е., Лебедев В.Н., Борисевич С.В. Вирус Бомбали (Filoviridae: *Orthoebolavirus: Orthoebolavirus bombaliense*). *Вопросы вирусологии*. 2025; 70(3): 217–223.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-310> EDN: <https://elibrary.ru/ikngkj>

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

REVIEW

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-310>

Bombali virus (Filoviridae: *Orthoebolavirus: Orthoebolavirus bombaliense*)

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

48 Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defense of the Russian Federation, 141306, Sergiev Posad, Russia

Abstract

Introduction. Members of genus *Orthoebolavirus* of family Filoviridae cause severe hemorrhagic fever in humans with high fatality rates (up to 90%). The first outbreaks of disease caused by the members of genus *Orthoebolavirus* were registered in 1976 in Zaire and Sudan. The outbreaks of disease caused by the members of genus *Orthoebolavirus* occur regularly in Africa. The largest outbreak (for all history of monitoring) happened in Guinea, Liberia, Sierra-Leone in 2013–2016. During this outbreak, the cases of disease importation in non-endemic regions were registered. The foci of circulation of the members of genus *Orthoebolavirus* (with exception for Reston virus) are situated in moist tropical forests of Central and West Africa. The bats are natural reservoirs for filoviruses, the genomic RNA sequences of the members of genus *Orthoebolavirus* were isolated from various bat species (*Hypsignathus monstrosus*, *Epomops franqueti*, *Myonycteris torquata*). Recently, the new members of Filoviridae family were isolated from several bat species.

Aims. The purpose of the presented article is analysis of the properties of the new member of genus *Orthoebolavirus* of family Filoviridae – Bombali virus (*Orthoebolavirus bombaliense*).

Material and methods. The paper presents analysis of data published in English language scientific publications in citation databases RSCI, PubMed. The research method is analytical. The literature for the period from 2005 to 2023 was analyzed.

Results. Bombali virus was first isolated in Guinea in August 2018 from bats *Mops condylurus*. When comparing the concentration of the Bombali virus in the organs of infected bats, the highest level of accumulation was detected in the lungs which indirectly indicates the possibility of aerosol infection of *Mops condylurus*. Later RNA of Bombali virus was identified by reverse transcription-polymerase chain reaction in bats *Chaerephon pumilus* in Sierra-Leone, but not in other species of fruit-eating and insectivores bats. Nucleotide sequence of genomic RNA of Bombali virus from samples collected in Guinea had 99.3% homology to that from samples collected in Sierra-Leone, and 98.3% homology to that from samples collected in Kenya. Considering that bats *Mops condylurus* as many other species of insectivores bats cannot travel long distances, this is indirect evidence for the wide distribution of the Bombali virus on the African continent. Despite the fact that cases of human disease caused by Bombali virus have not been identified to date, glycoprotein of this virus (as glycoprotein of filoviruses pathogenic for humans) has affinity to the C1 receptor of Neumann–Pieck protein of human cells.

Conclusion. The study of the molecular biological characteristics of the Bombali virus, as well as other recently discovered new representatives of family Filoviridae can give valuable information for identification of molecular markers of pathogenicity for humans.

Keywords: *Orthoebolavirus bombaliense virus; Orthoebolavirus genus; Filoviridae family; bats; genomic RNA; human pathogenicity, review*

For citation: Sizikova T.E., Lebedev V.N., Borisevich S.V. Bombali virus (Filoviridae: *Orthoebolavirus: Orthoebolavirus bombaliense*). *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2025; 70(3): 217–223 (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-310> EDN: <https://elibrary.ru/ikngkj>

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Введение

Возникновение и быстрое распространение возбудителя COVID-19, вируса SARS-CoV-2, указывает на потенциальную опасность появления новых эмерджентных вирусных заболеваний, резервуаром которых являются представители отряда рукокрылых. К таким вирусам относятся и представители семейства Filoviridae, включая патогенные для человека вирусы Эбола и Марбург [1–3].

Представители рода *Orthoebolavirus* – вирусы Заир (*Orthoebolavirus zairense*), Судан (*Orthoebolavirus sudanense*) и Bundibudgio (*Orthoebolavirus bundibudgio-*

ense), способны вызывать масштабные эпидемии, последний из перечисленных возбудителей был агентом крупнейшей за всю историю наблюдений вспышки заболевания, вызываемого вирусом Эбола, в Западной Африке в 2013–2016 гг. и постоянно возникающих вспышек в Демократической Республике Конго [4–7].

Хотя естественный резервуар представителей рода *Orthoebolavirus* еще точно не определен, имеются свидетельства того, что в естественной циркуляции вируса в природе (по аналогии с вирусом Марбург) важное значение имеют рукокрылые (летучие мыши и крыланы) [5, 8–11].

У рукокрылых установлена репродукция представителей рода *Orthoebolavirus* с последующим формированием иммунного ответа, при этом признаков заболевания выявлено не было. Таким образом, представители отряда рукокрылых были идентифицированы как первичный природный резервуар представителей рода *Orthoebolavirus* [12, 13].

Опубликованы сообщения об обнаружении антител к вирусу Эбола и его РНК у трех видов плодоядных летучих мышей: *Hypsignathus monstrosus*, *Epomops franqueti*, *Myonycteris torquata*. У данных видов животных в образцах печени и селезенки (но не в других тканях) была обнаружена вирусная РНК [14]. Выявление РНК вируса Эбола в пробах от здоровых летучих мышей является прямым доказательством того, что они могут служить природным резервуаром возбудителя.

Виды рукокрылых, являющиеся естественными хозяевами вирусов, относящихся к роду *Orthoebolavirus*, представлены в табл. 1.

Свободнохвостые летучие мыши являются наиболее вероятным зоонозным источником эпидемии бо-

лезни, вызываемой вирусом Эбола, в Западной Африке в 2013–2016 гг. Нуклеотидные последовательности вируса Эбола ранее были обнаружены у летучих мышей *Hypsignathus monstrosus*, *Epomops franqueti*, *Myonycteris torquata* [14, 19].

Цель обзора – провести анализ свойств нового представителя рода *Orthoebolavirus* семейства *Filoviridae* – вируса Бомбали (*Orthoebolavirus bombaliense*).

Экология и распространение эболавирусов

Использование при проведении эпизоотологических исследований молекулярно-биологических и молекулярно-генетических методов, поиск новых представителей семейства *Filoviridae*, естественным резервуаром которых являются рукокрылые, привели к выявлению четырех новых родов вирусов этого семейства: *Cuevavirus* – представитель вирус Ллови [20]; *Dianlovirus* – представитель вирус Менгла [21]; *Striavirus* – представитель вирус Ксиланг; *Thamnovirus* – представитель вирус Хунгджиао [22, 23].

Таблица 1. Данные выявления РНК представителей рода *Orthoebolavirus* и антител к ним в пробах от рукокрылых мышей
Table 1. Data on detection of RNA of genus *Orthoebolavirus* and antibodies against these viruses in samples from bats

Вирус Virus	Вид рукокрылых Bat species	Выявляемый анализит The identified analyte	Источник Reference
	<i>Eidolon holvum</i>	Антитела Antibodies	
	<i>Epomops franqueti</i>	Антитела, РНК Antibodies, RNA	
	<i>Epomorphorus gambianus</i>	Антитела Antibodies	
	<i>Hypsignathus monstrosus</i>	Антитела, РНК Antibodies, RNA	
Заир Zaire	<i>Micropteropus pusillus</i>	Антитела Antibodies	[12–18]
	<i>Tadarida condylurus</i>	Антитела Antibodies	
	<i>Myonycteris torquata</i>	Антитела, РНК Antibodies, RNA	
	<i>Ronsettus aegyptiacus</i>	Антитела Antibodies	
	<i>Ronsettus leschenaultii</i>	Антитела Antibodies	
Судан Sudan	<i>Micropteropus pusillus</i>	Антитела Antibodies	[15, 16]
	<i>Tadarida condylurus</i>	Антитела Antibodies	
	<i>Ronsettus aegyptiacus</i>	Антитела Antibodies	
Bundibudgio	<i>Ronsettus leschenaultii</i>	Антитела Antibodies	[15]
Tai Forest	<i>Ronsettus aegyptiacus</i>	Антитела Antibodies	[15]
	<i>Cynopterus sphinx</i>		
	<i>Hypposideros Pomona</i>		
Рестон Reston	<i>Miniopterus schreibersii</i>	Антитела Antibodies	[14]
	<i>Myotis pilosus</i>		
	<i>Pipistrellus pipistrellus</i>		

Геномная РНК представителей трех последних из перечисленных родов семейства Filoviridae была выявлена в Китае у фруктоядных летучих мышей *Eonycteris spelaea*, *Rousettus leschenaultii* и *Rousettus* spp. [22].

Потенциально наиболее важное значение имеет выявление новых возбудителей, относящихся к роду *Orthoebolavirus*, который до недавнего времени включал 5 отдельных вирусов: Эбола-Заир, Эбола-Судан, Эбола-Bundibudgio, Эбола-Tai Forest и Эбола-Рестон [3, 24, 25]. При этом все указанные возбудители (за исключением вируса Рестон) являются эндемичными только для Африканского континента [4].

Поиск новых представителей семейства Filoviridae, естественным резервуаром которых являются рукокрылые, проведенный экологической некоммерческой группой EcoHealth Alliance совместно с учеными из Калифорнийского университета в Дэвисе и Колумбийского университета, привел к обнаружению нового, 6-го вида рода *Ebolavirus* – вируса Бомбали [26, 27].

Патогенный потенциал вируса Бомбали

Вирус Бомбали впервые был выделен в августе 2018 г. в мазках изо рта и фекалий свободноживущих насекомоядных видов летучих мышей *Mops condylurus* и *Chaerephon pumilus* (семейство Molossidae) в Сьерра-Леоне [28, 29].

РНК вируса Бомбали была выявлена с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) в образцах печени и легких летучих мышей *Mops condylurus*, собранных в Гвинее и Либерии в течение 2018–2019 гг. При этом анализ образцов крови, кишечника и головного мозга на наличие вирусной РНК дал отрицательный результат [30].

К.М. Forbes и соавт. [29] установили присутствие вируса Бомбали в тканях и экскретах ангольских складчатогубых летучих мышей *Mops condylurus*, пойманных в юго-восточной Кении, т.е. на расстоянии более 5500 км от места первичного выделения вируса Бомбали в Сьерра-Леоне. Вирус Бомбали был выявлен у одной самки взрослой летучей мыши с помощью ОТ-ПЦР с последующим секвенированием. Эта летучая мышь была единственной из 15 пойманных особей, у которой был обнаружен вирус.

РНК вируса Бомбали была выявлена в легких, селезенке, печени, сердце, кишечнике, носоглоточных смывах, но отсутствовала в головном мозге, почках, моче. Самый высокий уровень концентрации вируса был зафиксирован в легких. Данные по накоплению вируса Бомбали в органах и биологических пробах летучей мыши *Mops condylurus* представлены в табл. 2.

Полученные результаты подтверждают, что вирус Бомбали инфицирует этот вид насекомоядных летучих мышей, а наибольший уровень накопления наблюдается в легких, что косвенно свидетельствует о возможности аэрозольного инфицирования летучих мышей *Mops condylurus*. При этом в легких летучих мышей других видов, в том числе насекомоядных летучих мышах *Herephon acinanana*, фруктоядных летучих мышах *Myonycteris torquata*, *Myonycteris angolensis*, *Micropteropus pusillus*, *Epomophorus gambianus*, РНК вируса Бомбали не выявлена [29].

Насекомоядные свободноживущие летучие мыши *Mops condylurus* являются основным резервуаром представителей рода *Orthoebolavirus*. Обнаружение вируса Бомбали дополнительно подтверждает их роль в качестве носителей эболавирусов. Однако возникает вопрос, являются ли они истинными резервуарами или промежуточными хозяевами? Исследования проведенные К.М. Forbes и соавт. [29] дают отрицательный ответ, поскольку, несмотря на то что в одной из положительных на РНК вируса Бомбали проб (мазок из полости рта ангольской летучей мыши *Mops condylurus*) и были обнаружены последовательности митохондриальной ДНК двух разных членистоногих (*Eupleao core* и *Fujientomon dicestum*), данные последовательности отсутствовали в ректальном мазке, взятом у той же летучей мыши. При этом концентрация РНК вируса Бомбали (10×10^4 копий генома в пробе) была в этом мазке ниже, по сравнению с мазком из полости рта ($2,8 \times 10^3$ копий генома в пробе). Отсутствие корреляции между наличием ДНК насекомых и РНК вируса Бомбали свидетельствует о том, что насекомые не являются естественным резервуаром вируса.

Поскольку *Mops condylurus* обитает рядом с местами проживания людей и обычно гнездятся в крышах домов, контакты с ними человека более вероятны, чем с другими видами рукокрылых [5]. Таким образом, естественно возникает вопрос о возможности трансмиссии данным видом летучих мышей вируса Бомбали в человеческую популяцию.

К.М. Forbes и соавт. [29] провели скрининг на наличие маркеров инфицирования человека ВОМВ путем изучения образцов сыворотки крови, взятых у лихорадящих пациентов, которые обращались за лечением в клиники, расположенные в радиусе 15 км от места сбора зараженных вирусом Бомбали летучих мышей. На наличие РНК вируса Бомбали методом ОТ-ПЦР исследована 81 сыворотка крови, на наличие антител к вирусу Бомбали методом иммунофлуоресцентного анализа с использованием в качестве антигена клеток Vero E6, трансфицированных РНК (ген структурного белка VP40 вируса Эбола Заир) – 250 сывороток крови. Ряд проб (проверены в ОТ-ПЦР) были взяты у пациентов, которые сообщили о контакте с летучими мышами. Ни в одной из исследуемых проб анализ (маркеры филовиральной инфекции) выявлен не был, таким образом, патогенность вируса Бомбали для человека не установлена.

В ранее опубликованной работе Т. Goldstein и соавт. [28] также не получены свидетельства возможности инфицирования людей (в том числе и контактирующих с летучими мышами) вирусом Бомбали.

Филогенетический анализ генома вируса Бомбали, выделенного в Кении, показал высокий уровень идентичности по сравнению с прототипным штаммом из Сьерра-Леоне (последовательность в GenBank № МК 340750).

Последовательность геномной РНК вируса Бомбали, выделенная от летучих мышей в Гвинее, показала

Таблица 2. Накопление вируса Бомбали в органах и биологических пробах летучей мыши *Mops condylurus* [29]
Table 2. The accumulation of Bombali virus in organs and biological samples of *Mops condylurus* [29]

Образец Sample	Количество циклов в ПЦР-РВ, среднее значение Real-time PCR threshold cycle, mean value	Количество копий вирусной РНК в 500 нг тотальной РНК Amount of viral RNA copies per 500 ng total RNA
Легкие Lung	16,74	27 950 000
Селезенка Spleen	32,76	414
Печень Liver	33,95	181
Кишечник Intestines	32,76	413
Сердце Heart	29,82	3173
Почки Kidney	> 40	0
Ротовые смывы Oral swabs	24	НД
Фекалии Feces	29,14	5121
Моча Urine	> 40	0

ла 99,3% идентичность с таковой в образцах из Сьерра-Леоне и 98,3% идентичность по сравнению с РНК, выделенной из образцов летучих мышей, взятых в Кении [30].

Исходя из высокого уровня идентичности изолятов вируса Бомбали из Кении и Сьерра-Леоне, а также того, что *Mops condylurus*, подобно большинству насекомоядных летучих мышей, могут перемещаться только на небольшие расстояния, сделано предположение о том, что вирус Бомбали широко распространен на Африканском континенте. Однако для подтверждения данной гипотезы требуется мониторинг *Mops condylurus* и других видов рукокрылых [29].

Получение постоянных культур клеток летучих мышей [31], в том числе и клеток летучей мыши *Ronsettus aegyptiacus* (одного из наиболее вероятных кандидатов в природные резервуары филовирюсов) [32], сделало возможным изучение молекулярных механизмов внедрения вирусов в клетки хозяев и размножения в них, что впоследствии позволило сделать прогноз о возможной патогенности новых филовирюсов для человека и вероятных механизмах ее приобретения в ходе естественной эволюции вирусов.

Хотя случаи заболевания человека, вызванные вирусом Бомбали, не установлены, его гликопротеин (как и гликопротеины других филовирюсов) имеет сходство с рецептором С1 белка Ниманна–Пика клеток человека [33, 34].

Т. Goldstein и соавт. [28] установили возможность инфицирования рекомбинантным вирусом везикулярного стоматита, содержащего ген гликопротеина вируса Бомбали, клеток человека (293FT) и клеток Vero. Полученные результаты свидетельствуют о том, что гликопротеин вируса Бомбали является полностью компетентным для обеспечения процесса про-

никновения вируса в чувствительные клетки. Анализ аминокислотных последовательностей эпитопов гликопротеина, ответственных за связывание с клеткой, по сравнению с другими представителями рода *Ebolavirus*, позволил выявить только две уникальные мутации (*P146S* и *A148E*), не влияющие на распознавание гликопротеина белком Ниманна–Пика.

Необходимо отметить, что возможность связывания вируса с клеткой не является единственным фактором, определяющим восприимчивость макроорганизма. Более того, даже если вирус Бомбали способен вызывать продуктивную инфекцию в культуре клеток человека *in vitro*, то, по аналогии с вирусом Эбола-Рестон, это еще не говорит о его способности вызывать заболевание. Тем не менее возможность связывания вируса с чувствительной клеткой представляет собой критический этап процесса репродукции возбудителя в макроорганизме.

При изучении ключевых мотивов структурных белков VP35 и VP24 установлено, что некоторые из них являются схожими с вирусом Эбола-Заир, в то время как другие – с вирусом Эбола-Рестон [35–38]. Два эпитопа, расположенные на белке VP40 вируса Бомбали, показали высокий уровень родства с клетками главного комплекса гистосовместимости (МНС класса I), а в клетках МНС класса II были обнаружены три перспективных эпитопа для распознавания вируса Бомбали [39].

Таким образом, вопрос об отсутствии патогенности вируса Бомбали для человека нельзя считать закрытым только на основании отсутствия случаев заболевания в эндемичном регионе. Не исключено, что нескольких мутаций генома вируса в ходе естественной эволюции может быть достаточно для приобретения патогенности для человека.

Проведенный филогенетический анализ показал, что вирус Бомбали представляет отдельный вирус, входящий в род *Orthoebolavirus*. Уровень генетической идентичности вируса Бомбали (при сравнении с вирусами Эбола-Заир, Эбола-Судан, Эбола-Tai Forest) составляет 55–59% при анализе нуклеотидной и 64–72% при анализе расчетной аминокислотной последовательности при существенно большем уровне различий по отношению к вирусам Марбург и Ллови. Проведенный анализ показал наличие как высококонсервативных, так и вариабельных участков генома, при этом признаков рекомбинации не наблюдалось [28, 40].

Заключение

Изучение представителей семейства рукокрылых как потенциального резервуара опасных и особо опасных вирусных инфекционных заболеваний постоянно приводит к установлению новых возбудителей. Потенциально важное значение имеет выявление новых возбудителей, относящихся к роду *Orthoebolavirus*, ввиду тяжести вызываемого ими заболевания.

В статье представлены данные по выявлению и распространению в Западной Африке нового представителя рода *Orthoebolavirus* семейства Filoviridae – вируса Бомбали (*Orthoebolavirus bombaliense*).

Вирус Бомбали впервые был выделен в Гвинею в августе 2018 г. от летучих мышей *Mops condylurus*. При сравнении концентрации вируса Бомбали в органах инфицированных летучих мышей наибольший уровень накопления выявлен в легких, что косвенно свидетельствует о возможности аэрозольного инфицирования *Mops condylurus*. В дальнейшем РНК вируса Бомбали была выявлена с помощью ОТ-ПЦР в летучих мышах *Chaerephon pumilus* в Сьерра-Леоне, но не в других видах насекомых и фруктоядных летучих мышей.

Нуклеотидная последовательность геномной РНК вируса Бомбали в образцах, собранных в Гвинею, на 99,3% идентична таковой в образцах, собранных в Сьерра-Леоне, и на 98,3% в образцах, собранных в Кению. С учетом того, что летучие мыши *Mops condylurus*, как и большинство других видов насекомых и летучих мышей, не могут перемещаться на значительные расстояния, это является косвенным свидетельством широкого распространения вируса Бомбали на Африканском континенте.

Несмотря на то что случаи заболевания человека, вызванные вирусом Бомбали, до настоящего времени не выявлены, гликопротеин этого вируса (как и гликопротеины патогенных для человека филовирюсов) имеет сходство с рецептором С1 белка Ниманна–Пика клеток человека. Это позволяет считать установленной способность вируса Бомбали инфицировать клетки человека, что свидетельствует о его патогенном потенциале, который может быть приобретен в ходе естественной эволюции вируса.

Изучение молекулярно-биологических свойств вируса Бомбали, как и других недавно открытых представителей семейства Filoviridae, может дать ценную информацию для определения молекулярных маркеров патогенности филовирюсов для человека.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sanchez A., Geisbert T.W., Feldmann H. Filoviridae: Marburg and Ebola viruses. In: Knipe D.M., Howley P.M., eds. *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins, a Wolters Kluwer Business; 2007: 1409–48.
- Radoshitzky S.R., Bavari S., Jahrling P.B., Cuhn J.H. Filoviruses. In: Bozue J., Cote C.K., Glass P.J., eds. *Medical Aspects of Biological Warfare*. Houston; 2018: 569–614.
- Biedenkopf N., Bukreyev A., Chandran K., Di Paola N., Formenty P.B.H., Griffiths A., et al. Renaming of genera Ebolavirus and Marburgvirus to Orthoebolavirus and Orthomarburgvirus, respectively, and introduction of binomial species names within family Filoviridae. *Arch. Virol.* 2023; 168(8): 220. <https://doi.org/10.1007/s00705-023-05834-2>
- Piot P., Muyembe J.J., Edmunds W.J. Ebola in West Africa: from disease outbreak to humanitarian crisis. *Lancet Infect. Dis.* 2014; 14(11): 1034–5. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70956-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70956-9).
- Olival K.J., Hayman D.T.S. Filoviruses in bats: current knowledge and future directions. *Viruses.* 2014; 6(4): 1759–88. <https://doi.org/10.3390/v6041759>
- Nikegasong J.N., Onyebujoh P. Response to the Ebola virus disease outbreak in Democratic Republic of the Congo. *Lancet.* 2018; 391(10138): 2395–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31326-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31326-6)
- Agua-Agum J., Allegranzi B., Ariyaratna A., Aylward R., Blake I.M., Barboza P., et al. After Ebola in West Africa – unpredictable risks, preventable epidemics. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375(6): 587–96. <https://doi.org/10.1056/nejmsr1513109>
- Towner J.S., Amman B.R., Sealy T.K., Carroll S.A.R., Comer J.A., Kemp A., et al. Isolation of genetically diverse Marburg viruses from Egyptian fruit bats. *PLoS Pathog.* 2009; 5(7): e1000536. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000536>
- Leroy E.M., Kumulungui B., Pourrut X., Rouquet P., Hassanin A., Yaba P., et al. Fruit bats as reservoirs of Ebola virus. *Nature.* 2005; 438(7068): 575–6. <https://doi.org/10.1038/438575a>
- Kunz T.H., Braun de Torrez E., Bauer D., Lobova T., Fleming T.H. Ecosystem services provided by bats. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2011; 1223: 1–38. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06004.x>
- Schuh A.J., Amman B.R., Towner J.S. Filoviruses and bats. *Microbiol. Aust.* 2017; 38(1): 12–6. <https://doi.org/10.1071/ma17005>
- Hayman D.T.S., Emmerich P., Yu M., Wang L.F., Suu-Ire R., Fooks A.R., et al. Long-term survival of an urban fruit bat seropositive for Ebola and Lagos bat viruses. *PLoS One.* 2010; 5(8): e11978. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011978>
- Hayman D.T.S., McCrea R., Restif O., Suu-Ire R., Fooks A.R., Wood J.L.N., et al. Demography of straw-colored fruit bats in Ghana. *J. Mammal.* 2012; 93(5): 1393–404. <https://doi.org/10.1644/11-mamm-a-270.1>
- Hayman D.T.S., Yu M., Cramer G., Wang L.F., Suu-Ire R., Wood J.L.N., et al. Ebola virus antibodies in fruit bats, Ghana, West Africa. *Emerg. Infect. Dis.* 2012; 18(7): 1207–9. <https://doi.org/10.3201/eid1807.111654>
- Olival K.J., Islam A., Yu M., Anthony S.J., Epstein J.H., Khan S.A., et al. Ebola virus antibodies in fruit bats, Bangladesh. *Emerg. Infect. Dis.* 2013; 19(2): 270–3. <https://doi.org/10.3201/eid1902.120524>
- Pourrut X., Kumulungui B., Wittmann T., Moussavou G., Delicat A., Yaba P., et al. The natural history of Ebola virus in Africa. *Microbes Infect.* 2005; 7(7-8): 1005–14. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2005.04.006>
- Pourrut X., Delicat A., Rollin P.E., Ksiazek T.G., Gonzalez J.P., Leroy E.M. Spatial and temporal patterns of Zaire ebolavirus antibody prevalence in the possible reservoir bat species. *J. Infect. Dis.* 2007; 196(Suppl. 2): S176–83. <https://doi.org/10.1086/520541>
- Pourrut X., Souris M., Towner J.S., Rollin P.E., Nichol S.T., Gonzalez J.P., et al. Large serological survey showing cocirculation of Ebola and Marburg viruses in Gabonese bat populations, and a high seroprevalence of both viruses in *Rousettus aegyptiacus*. *BMC Infect. Dis.* 2009; 9: 159. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-9-159>
- Towner J.S., Khristova M.L., Sealy T.K., Vincent M.J., Erickson B.R., Bawiec D.A., et al. Marburgvirus genomics and association with a large hemorrhagic fever outbreak in Angola. *J. Virol.* 2006; 80(13): 6497–516. <https://doi.org/10.1128/jvi.00069-06>
- Negredo A., Palacios G., Vázquez-Morón S., González F., Dopazo H., Molero F., et al. Discovery of an ebolavirus-like filovirus

- in Europe. *PLoS Pathog.* 2011; 7(10): e1002304. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002304>
21. Yang X.L., Tan C.W., Anderson D.E., Jiang R.D., Li B., Zhang W., et al. Characterization of a filovirus (Mënglà virus) from Rousetus bats in China. *Nat. Microbiol.* 2019; 4(3): 390–5. <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0328-y>
 22. He B., Feng Y., Zhang H., Xu L., Yang W., Zhang Y., et al. Filovirus RNA in fruit bats, China. *Emerg. Infect. Dis.* 2015; 21(9): 1675–7. <https://doi.org/10.3201/eid2109.150260>
 23. Maes P., Amarasinghe G.K., Ayllón M.A., Basler C.F., Bavari S., Blasdel K.R., et al. Taxonomy of the order Mononegavirales: second update 2018. *Arch. Virol.* 2019; 164(4): 1233–44. <https://doi.org/10.1007/s00705-018-04126-4>
 24. Towner J.S., Sealy T.K., Khristova M.L., Albarino C.G., Conlan S., Reeder S.A., et al. Newly discovered Ebola virus associated with hemorrhagic fever outbreak in Uganda. *PLoS Pathog.* 2008; 4(11): e1000212. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000212>
 25. Biedenkopf N., Bukreyev A., Chandran K., et al. Renaming of genera Ebolavirus and Marburgvirus to Orthoebolavirus and Orthomarburgvirus, respectively, and introduction of binomial species names within family Filoviridae. *Arch. Virol.* 2023; 168(8): 220. Published 2023 Aug 3. doi:10.1007/s00705-023-05834-2
 26. Newsweek. Touchberry R. Scientists warn New Ebola strain found in West Africa has potential to infect humans; 2018. Available at: <https://newsweek.com/scientists-warn-new-ebola-strain-found-west-africa-has-potential-infect-1046701>
 27. Kuhn J.H., Adkins S., Alioto D., Alkhovsky S.V., Amarasinghe G.K., Anthony S.J., et al. 2020 taxonomic update for phylum Negarnaviricota (Riboviria: Orthornavirae), including the large orders Bunyavirales and Mononegavirales. *Arch. Virol.* 2020; 165(12): 3023–72. <https://doi.org/10.1007/s00705-020-04731-2>
 28. Goldstein T., Anthony S.J., Gbakima A., Bird B.H., Bangura J., Tremeau-Bravard A., et al. The discovery of Bombali virus adds further support for bats as hosts of ebolaviruses. *Nat. Microbiol.* 2018; 3(10): 1084–9. <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0227-2>
 29. Forbes K.M., Webala P.W., Jääskeläinen A.J., Abdurahman S., Ogola J., Masika M.M., et al. Bombali virus in Mops condylurus bat, Kenya. *Emerg. Infect. Dis.* 2019; 25(5): 955–7. <https://doi.org/10.3201/eid2505.181666>
 30. Karam L.S., Makenov M.T., Korneev M.G., Sacko N., Boumbaly S., Yakovlev S.A., et al. Bombali Virus in Mops condylurus Bats, Guinea. *Emerg. Infect. Dis.* 2019; 25(9): 1774–5. <https://doi.org/10.3201/eid2509.190581>
 31. Cramer G., Todd S., Grimley S., McEachern J.A., Marsh G.A., Smith C., et al. Establishment, immortalisation and characterisation of pteropid bat cell lines. *PLoS One.* 2009; 4(12): e8266. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008266>
 32. Jordan I., Munster V.J., Sandig V. Authentication of the R06E fruit bat cell line. *Viruses.* 2012; 4(5): 889–900. <https://doi.org/10.3390/v4050889>
 33. Hofmann-Winkler H., Kaup F., Pohlman S. Host cell factors in filovirus entry; novel players, new insights. *Viruses.* 2012; 4(12): 3336–62. <https://doi.org/10.3390/v4123336>
 34. Muller E.H., Obernoster G., Raaben M., Herbert A.S., Deffieu M.S., Krishnan A., et al. Ebola virus entry requires the host-programmed recognition of an intracellular recognition of an intracellular receptor. *EMBO J.* 2012; 31(8): 1947–60. <https://doi.org/10.1038/emboj.2012.53>
 35. He F., Melen K., Maljanen S., Lundberg R., Jiang M., Osterlund P., et al. Ebolavirus protein VP24 interferes with innate immune responses by inhibiting interferon- λ 1 gene expression. *Virology.* 2017; 509: 23–34. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2017.06.002>
 36. Guito J.C., Albarino C.G., Chakrabarti A.K., Towner J.S. Novel activities by ebolavirus and marburgvirus interferon antagonists revealed using a standardized in vitro reporter system. *Virology.* 2017; 501: 147–65. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2016.11.015>
 37. Feagins A.R., Basler C.F. Lloviu virus VP24 and VP35 proteins function as innate immune antagonists in human and bat cells. *Virology.* 2015; 485: 145–52. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.07.010>
 38. Woolsey C., Menicucci A.R., Cross R.W., Luthra P., Agans K.N., Borisevich V., et al. A VP35 mutant Ebola virus lacks virulence but can elicit protective immunity to wild-type virus challenge. *Cell Rep.* 2019; 28(12): 3032–46.e6. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.08.047>
 39. Mustafa M.I., Shantier S.W., Abdelmaged M.I., Makhawi A.M. Epitope-based peptide vaccine against Bombali Ebolavirus viral protein 40: An immunoinformatics combined with molecular docking studies. *Inform. Med. Unlocked.* 2021; 25: 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.imu.2021.100694>
 40. Chen S., Dick J., Owen A.B. Consistency of Markov chain quasi-Monte Carlo on continuous state spaces. *Ann. Stat.* 2011; 39(2): 673–701. <https://doi.org/10.1214/10-AOS831>

Информация об авторах:

Сизикова Татьяна Евгеньевна  – канд. биол. наук, старший научный сотрудник ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России, Сергиев Посад-6, Россия. E-mail: 48cnii@mil.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1817-0126>

Лебедев Виталий Николаевич – д-р биол. наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России, Сергиев Посад-6, Россия. E-mail: 48cnii@mil.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6552-4599>

Борисевич Сергей Владимирович – д-р биол. наук, профессор, академик РАН, начальник института ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России, Сергиев Посад-6, Россия. E-mail: 48cnii@mil.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6742-3919>

Участие авторов: Сизикова Т.Е., Лебедев В.Н. – написание статьи; Борисевич С.В. – написание статьи, рецензирование и научное редактирование.

Поступила 13.04.2025
 Принята в печать 09.06.2025
 Опубликована 30.06.2025

Information about authors:

Tatiana E. Sizikova  – PhD, senior researcher, 48 Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Sergiev Posad, Russia. E-mail: 48cnii@mil.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1817-0126>

Vitaliy N. Lebedev – DSc, professor, leading researcher, 48 Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Sergiev Posad, Russia. E-mail: 48cnii@mil.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6552-4599>

Sergey V. Borisevich – DSc, professor, academician of RAS, head of the institute, 48 Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Sergiev Posad, Russia. E-mail: 48cnii@mil.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6742-3919>

Contribution: Sizikova T.E., Lebedev V.N. – writing the article; Borisevich S.V. – writing the article, reviewing and editing.

Received 13 April 2025
 Accepted 09 June 2025
 Published 30 June 2025

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ



ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-298>

© ЛАПОВОК И.А., СЫРКИНА А.В., КИРИЧЕНКО А.А., ШЛЫКОВА А.В., ЛУКЬЯНЕНКО Н.В., САФЬЯНОВА Т.В., САФРОНОВА А.Е., ШЕВЧЕНКО В.В., КИРЕЕВ Д.Е., 2025

Анализ генетических полиморфизмов и мутаций лекарственной устойчивости в области NS5 генома ВГС (Flasuviricetes: Amarillovirales: Flaviviridae: *Hepacivirus C*) в образцах, полученных от ВИЧ-инфицированных лиц без опыта терапии в Алтайском крае в 2022–2023 гг.

Лаповок И.А.^{1✉}, Сыркина А.В.¹, Кириченко А.А.¹, Шлыкова А.В.¹, Лукьяненко Н.В.², Сафьянова Т.В.², Сафронова А.Е.², Шевченко В.В.^{2,3}, Киреев Д.Е.¹¹ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 111123, г. Москва, Россия;²ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, 656038, г. Барнаул, Россия;³КГБУЗ «Алтайский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями», 656010, г. Барнаул, Россия

Резюме

Введение. Алтайский край в течение последних лет относится к региону, неблагоприятному по инфекциям, вызванным вирусами иммунодефицита человека (ВИЧ) и гепатита С (ВГС). Наибольшую опасность представляет коинфекция ВИЧ-1 и ВГС. Существует необходимость оценки генетических вариантов ВГС и их лекарственной устойчивости (ЛУ) к препаратам прямого противовирусного действия (ПППД) у пациентов с коинфекцией ВИЧ-1 и ВГС.

Цель исследования. Определение генетического варианта ВГС и генетических особенностей вируса, связанных с его чувствительностью к ингибиторам NS5A и NS5B, в образцах, полученных от жителей Алтайского края без опыта терапии, с недавно выявленными ВИЧ-инфекцией и коинфекцией ВГС.

Материалы и методы. Коллекцию образцов плазмы крови, собранную в 2022–2023 гг. ($n = 286$) от ВИЧ-инфицированных лиц, подвергали анализу на наличие маркеров ВГС. Определяли концентрацию РНК ВГС в образцах, получали нуклеотидные последовательности (сиквенсы) фрагментов NS5A и NS5B и Core (для образцов ВГС 2k/1b), определяли субтип и проводили анализ ЛУ и полиморфных позиций.

Результаты. Антитела к ВГС были выявлены в 94/286 (32,86%) образцах, для 52 образцов были получены сиквенсы. К субтипам 3a, 1b, рекомбинантной форме 2k/1b и субтипу 1a относились 28 (53,85%), 17 (32,69%), 5 (9,62%) и один (1,92%) образец. Еще один образец содержал микс-инфекцию ВГС 1b + 3a. Чаще всего сниженная чувствительность и полная устойчивость выявлялись к ингибитору NS5A даклатавиру: у 5,66 и 9,43% ВГС соответственно. Кроме того, в сиквенсах был выявлен ряд полиморфизмов.

Заключение. Полученные результаты могут косвенно свидетельствовать об увеличении доли ВГС субтипа 3a в эпидемии гепатита С в Алтайском крае, т.к. касаются лишь пациентов с недавно выявленной ВИЧ-инфекцией и коинфекцией ВГС. Данные о выявленных мутациях и генетических полиморфизмах должны быть учтены при назначении специфической терапии пациентам.

Ключевые слова: ВИЧ-1; ВГС; коинфекция; генотипирование; субтип; NS5A; NS5B; лекарственная устойчивость

Для цитирования: Лаповок И.А., Сыркина А.В., Кириченко А.А., Шлыкова А.В., Лукьяненко Н.В., Сафьянова Т.В., Сафронова А.Е., Шевченко В.В., Киреев Д.Е. Анализ генетических полиморфизмов и мутаций лекарственной устойчивости в области NS5 генома ВГС (Flasuviricetes: Amarillovirales: Flaviviridae: *Hepacivirus C*) в образцах, полученных от ВИЧ-инфицированных лиц без опыта терапии в Алтайском крае в 2022–2023 гг. *Вопросы вирусологии*. 2025; 70(3): 224–233. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-298>

EDN: <https://elibrary.ru/nzbcoe>

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ЦНИИ Эпидемиологии (Протокол № 93 от 18.06.2019).

ORIGINAL STUDY ARTICLE

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-298>

Analysis of genetic polymorphisms and drug resistance mutations in the NS5 region of HCV genome (Flasuviricetes: Amarillovirales: Flaviviridae: *Hepacivirus C*) in samples obtained in 2022–2023 from HIV-infected treatment-naive residents of Altai Krai

Ilya A. Lapovok¹✉, Arina V. Syrkina¹, Alina A. Kirichenko¹, Anastasia V. Shlykova¹, Natalya V. Lukyanenko², Tatyana V. Safyanova², Arina E. Safronova², Valery V. Shevchenko^{2,3}, Dmitry E. Kireev¹

¹Central Research Institute of Epidemiology, 111123, Moscow, Russia;

²Altai State Medical University (ASMU), 656038, Barnaul, Russia;

³Altai Regional Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, 656010, Barnaul, Russia

Abstract

Introduction. Altai Krai is a region with an unfavorable situation of HIV-1 and HCV infection, as well as HIV-1 and HCV coinfection. Due to this, it is necessary to study the HCV genetic variants and their drug resistance (DR) to direct-acting antivirals (DAAs) in patients with HIV-1 and HCV coinfection.

Aim of the study. The analysis of HCV genome fragments encoding NS5A and NS5B proteins in samples obtained from treatment-naïve residents of Altai Krai with newly diagnosed HIV and HCV co-infection to determine the genetic variant of HCV and genetic features of the virus associated with its sensitivity to NS5A and NS5B inhibitors.

Materials and methods. Blood plasma samples ($n = 286$) collected in 2022–2023 from HIV-infected individuals were analyzed for HCV markers. The HCV RNA concentration was measured, nucleotide sequences of NS5A and NS5B and Core (for HCV 2k/1b samples) fragments were obtained, the subtype was determined, and DR and polymorphic positions were analyzed.

Results. Antibodies to HCV were detected in 94/286 (32.86%) samples, sequences were obtained from 52 samples. Subtypes 3a, 1b, recombinant form 2k/1b and subtype 1a were found in 28 (53.85%), 17 (32.69%), 5 (9.62%) and one (1.92%) samples, respectively. One sample harbored HCV 1b + 3a mix-infection. Reduced sensitivity (5.66%) and complete resistance (9.43%) to the NS5A inhibitor daclatasvir were most often detected. Certain gene polymorphisms were identified in the sequences.

Conclusion. Our results may indirectly indicate the increasing proportion of the HCV subtype 3a in the hepatitis C epidemic in the Altai Territory. Our data on DR and polymorphisms should be taken into account in antiviral therapy of patients.

Keywords: HIV-1; HCV; coinfection; genotyping; subtype; NS5A; NS5B; drug resistance

For citation: Lapovok I.A., Syrkina A.V., Kirichenko A.A., Shlykova A.V., Lukyanenko N.V., Safyanova T.V., Safronova A.E., Shevchenko V.V., Kireev D.E. Analysis of genetic polymorphisms and drug resistance mutations in the NS5 region of HCV genome (Flasuviricetes: Amarillovirales: Flaviviridae: *Hepacivirus C*) in samples obtained in 2022–2023 from HIV-infected treatment-naive residents of Altai Krai. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2025; 70(3): 224–233. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-298> EDN: <https://elibrary.ru/nzbcoc>

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Ethics approval. The study was conducted with the informed consent of the patients. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of the Central Research Institute of Epidemiology (Protocol No. 93 dated 18 June 2019).

Введение

К началу 2020-х гг. хроническая форма инфекции, вызванной вирусом гепатита С (ВГС), в мире была выявлена более чем у 70 млн человек, причем у порядка 15 млн человек – на территории Европы [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2022 г. от последствий инфекции ВГС в мире умерли приблизительно 242 тыс. человек¹.

Проблема распространения таких инфекций, как ВГС и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ-1), остро стоит как России в целом, так и в отдельных регионах страны. Алтайский край в течение последних лет относится к региону, неблагоприятному по ВИЧ-инфекции. Так, заболеваемость ВИЧ-инфекцией в период 2020–2023 гг. не опускалась ниже 61 случая на 100 тыс. населения, достигнув в 2023 г. рекордного показателя в 72,42 на 100 тыс. населения

¹ВОЗ. Гепатит С. Доступно по: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>

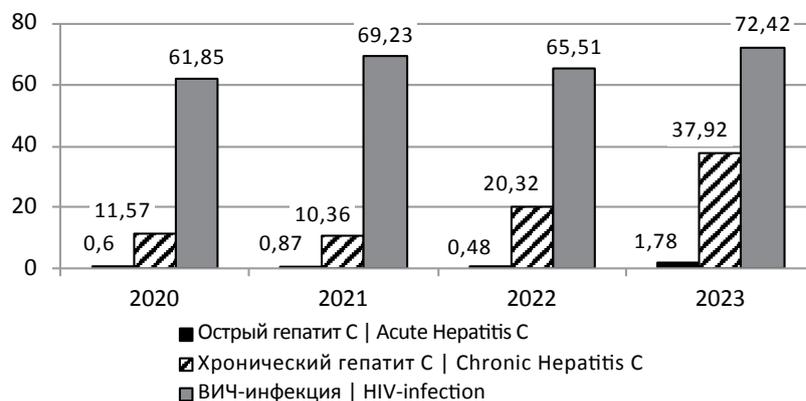


Рис. 1. Заболеваемость (на 100 тыс. населения) острым, хроническим гепатитом С и ВИЧ-инфекцией в Алтайском крае в 2020–2023 гг.

Fig. 1. Incidence (per 100 thousand population) of acute, chronic hepatitis C and HIV infection in Altai Krai in 2020–2023.

(рис. 1)²⁻⁵. При этом более 65% лиц с ВИЧ-инфекцией, выявленных в Алтайском крае с 1990 по 2023 г., были старше 30 лет, т.е. относились к социально и экономически активному населению⁶.

Установленное незначительное снижение заболеваемости гепатитом С и ВИЧ-инфекцией в Алтайском крае в 2021–2022 гг., вероятно, связано с эпидемией COVID-19, при которой режим самоизоляции не позволял эффективно выявлять новые случаи инфекции ВИЧ-1 и ВГС. В Европе в целом в 2020–2021 гг. отмечалось снижение заболеваемости ВГС-инфекцией: с 6,6 случая на 100 тыс. населения в 2019 г. до 4,7 на 100 тыс. населения к 2021 г. Однако уже в 2022 г. этот показатель возрос до 6,5 на 100 тыс. населения [1]. Так, и в Алтайском крае был зарегистрирован рост заболеваемости острым (ОГС) и хроническим гепатитом С (ХГС) в 2023 г.: до 1,78 и 37,92 на 100 тыс. населения соответственно (рис. 1)²⁻⁵.

Сложность коинфекции ВИЧ-1 и ВГС (ВИЧ-1/ВГС) обусловлена тем, что обе инфекции могут усиливать течение друг друга. Излечение ВИЧ-инфекции, кроме отдельных уникальных случаев, невозможно, что требует пожизненной терапии. В случае ВГС-инфекции имеют место случаи полного излечения ОГС, частота которого достигает, по одним данным, 18–34% [2], по другим – 15–45% [3]. В остальных случаях разви-

вается хроническая инфекция, способная привести к циррозу печени, гепатоцеллюлярной карциноме (ГЦК) и печеночной недостаточности, что особенно опасно на фоне приема антиретровирусной терапии (АРТ) против ВИЧ-1 [3, 4]. В результате у пациентов с ВИЧ-1/ВГС-коинфекцией, по сравнению с моноинфекцией ВГС, более чем в 5 раз чаще развиваются тяжелые заболевания печени [5]. У пациентов с коинфекцией в 2 раза выше риск развития цирроза печени [6], по сравнению с больными с моноинфекцией ВГС. Наконец, у пациентов с коинфекцией чаще, чем у пациентов только с ВИЧ-инфекцией, развивается хроническая болезнь почек (почти на 50%) и острая почечная недостаточность (почти на 64%) [7]. Как результат, смертность при коинфекции ВГС/ВИЧ-1 выше, чем при моноинфекции [3, 5].

В настоящее время зарегистрировано 8 генотипов и более 100 субтипов ВГС [8], однако число известных субтипов вируса постоянно растет. Наиболее часто в России фиксируется инфекция ВГС субтипов 1b, 1a и 3a [4]. При этом доминирующим вариантом является субтип 1b. На его долю в России в 2016 г. приходилось около 55% случаев ВГС-инфекции [9]. На 1 ноября 2024 г. 46,1 и 36,2% всех нуклеотидных последовательностей генома ВГС из России ($n = 1593$), загруженных в международную базу данных института Лос-Аламос, США (<https://hcv.lanl.gov/>), относились к субтипам 1b и 3a соответственно.

Распределение генотипов ВГС в России неоднородно. Так, в исследовании 2022 г., посвященном анализу ВГС в 35 регионах России, было показано, что в стране в целом на долю генотипа 1 ВГС приходится 53,6% инфекций, а на генотип 3 – 35,4%. В то же время на Дальнем Востоке страны 60 и 39% случаев ВГС-инфекции было вызвано вирусом генотипов 1 и 3 соответственно; в Центральном федеральном округе соотношение этих субтипов составило 58%/35%, в Северо-Западном федеральном округе – 52%/41%, в Южном федеральном округе – 53%/38%, в Северо-Кавказском федеральном округе – 58%/34%, в Приволжском федеральном округе – 59%/35%, а в Уральском феде-

²Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году». М.; 2021.

³Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году». М.; 2022.

⁴Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году». М.; 2023.

⁵Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году». М.; 2024.

⁶Алтайский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями. Доступно по: <https://altaids22.ru>

ральном округе – 57%/35%. В Сибирском федеральном округе, куда входит исследуемый Алтайский край, на инфекцию ВГС с генотипом 1 и 3 приходится 50 и 43% случаев соответственно [10].

Кроме описанных генотипов ВГС, на территории страны циркулирует также рекомбинантная форма 2k/1b, впервые описанная в 2002 г. в Санкт-Петербурге. Вероятно, он появился в СССР в период 1923–1956 гг. Точка рекомбинации между 2k и 1b находится в регионе NS2 генома вируса, таким образом, все структурные гены 2k/1b относятся к субтипу 2k, а неструктурные – к 1b [11, 12].

В 2016 г. была разработана программа ВОЗ по ликвидации ВГС в мире к 2030 г. В соответствии с ней должны быть предприняты мероприятия, сокращающие число случаев заболевания ВГС на 90%, а смертности – на 65%. При этом доля выявленных лиц с ВГС-инфекцией должна достичь 90%, а доля вылеченных – 80%⁷ [1, 3].

Схема терапии, включающая пегилированный интерферон (peg-IFN) и рибавирин, на протяжении многих лет была стандартом лечения пациентов с ХГС [4]. Однако с 2011 г. для лечения ВГС-инфекции стали применять препараты прямого противовирусного действия (ПППД), направленные на ингибирование вирусных неструктурных белков NS3/4A (белок сочетает функции протеазы и геликазы), NS5A (многофункциональный белок, участвующий в вирусной репликации и сборке) и NS5B (РНК-зависимая РНК-полимераза) [2–4]. Применение ПППД позволило достичь устойчивого вирусологического успеха более чем в 90% случаев терапии ХГС, одновременно сокращая длительность лечения до 12 нед [3, 9, 13].

Несмотря на то что в клиническую практику внедрены пангенотипические ПППД, универсальные для всех вариантов ВГС, доминирующих в мире [8], определение генотипа вируса остается актуальной задачей. Генотип ВГС определяет как течение инфекции, так и стратегию терапии ВГС-инфекции. Так, субтип 1b менее чувствителен к препаратам на основе интерферона, в связи с чем для терапии ВГС 1b рекомендовано применение препаратов ПППД [9]. Более того, лишь 50% случаев применения peg-IFN-α и рибавирин для лечения ВГС генотипов 1 и 4 приводило к устойчивому вирусологическому успеху, в то время как побочные эффекты такой терапии отмечались как минимум у 10% пациентов. ВГС субтипа 3a чувствителен к терапии интерфероном, а вирус субтипа 1a быстрее вырабатывает лекарственную устойчивость (ЛУ) к ПППД по сравнению с ВГС субтипа 1b [3].

До введения в широкую практику ПППД отдельной проблемой оставалась терапия ВГС-инфекции, вызванной генетическим вариантом 2k/1b. При неверном генотипировании его как вируса генотипа 2 для

лечения пациента могла быть назначена терапия на основе peg-IFN и рибавирин, чувствительность к которым у 2k/1b снижена, как и у вируса субтипа 1b [11]. Несмотря на то что в настоящее время рекомендации по лечению ВГС не включают эту схему, существует необходимость в адекватной дифференциации 2k/1b от других вирусных вариантов при исследовании генетического разнообразия и эпидемиологии ВГС.

Широкое применение ПППД неотвратимо приводит к проблеме ЛУ, в том числе передаваемой устойчивости, т.е. резистентности вируса у пациентов без опыта терапии. Исследование 2022 г. в Северо-Кавказском федеральном округе показало, что 5/42 (12%) пациентов без опыта терапии имели ВГС с мутациями как минимум к одному ПППД [4]. При этом разные генотипы ВГС, как правило, различаются по частоте встречаемости тех или иных мутаций ЛУ.

Наиболее значимой с клинической точки зрения является ЛУ к ингибиторам белка NS5A, поскольку он является мишенью препаратов первой линии терапии [9]. Хорошо известны нуклеотидные замены как минимум в 12 положениях NS5A, связанные с устойчивостью к ингибиторам этого белка [2]. При этом наиболее важными и часто встречаемыми в мире являются замены в позициях 28, 30, 31 и 93 [14]. Справедливо это и для России. Исследование 2018 г. показало, что среди вариантов ВГС субтипа 1b, циркулирующих в Москве в 2008–2014 гг., с частотой более 22% встречается ЛУ к ингибиторам NS5A, причем наиболее часто выявлялись замены R30Q, L31M и Y93H в белке NS5A [9]. Присутствие комбинаций замен L31F + Y93H или Y93H + A62S/T + A30K может быть прогностическим признаком неэффективности терапии даклатасвиром у ВГС 3-го генотипа [13, 14]. А присутствие комбинации S98G + Y93H в NS5A способно двукратно увеличить устойчивость вируса 3-го генотипа к даклатасвиру по сравнению с ВГС, содержащим только Y93H [15]. Между тем неуспех терапии ингибиторами NS5A был отмечен и у пациентов с инфекцией ВГС и сочетанием мутации S98G с заменами A30K либо A62T [4, 15].

Прекрасно себя зарекомендовало комбинированное применение ингибиторов NS5A совместно с ингибиторами NS5B. Например, одновременное применение ингибиторов NS5A даклатасвира или велпатасвира совместно с ингибитором NS5B софосбувиром внесено в Программу по контролю гепатита С в Пакистане, государстве, занимающем 2-е место по степени пораженности населения ВГС [13].

Известны 24 мутации устойчивости ВГС к ингибиторам NS5B [2]. Анализ фрагмента NS5B ВГС от российских пациентов из Северо-Западного федерального округа с недавно выявленной ВИЧ-инфекцией в 2020 г. показал, что среди образцов ВГС субтипа 3a редко выявляли замену D310N (неблагоприятный маркер прогрессирования ВГС-инфекции к патологии печени), а среди почти 30% вирусов субтипа 1b обнаруживали замену C316N, связанную с устойчивостью низкого уровня к тегобувиру [3]. Замена E237G способна снизить чувствительность к различным ПППД – ингибиторам NS5B [4].

⁷WHO. Global health sector strategy on viral hepatitis, 2016–2021: towards ending viral hepatitis; 2016. Доступно по: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf>

Кроме того, описан ряд полиморфизмов NS5B, чье присутствие не исследуется при оценке ЛУ, но которые потенциально способны оказать влияние на эффективность терапии. Полиморфизмом генетического варианта называют замену в позиции генома (в сравнении с референтной последовательностью), распространенную более чем в 1% образцов этого варианта. Сочетание полиморфизмов D148N + I363V, A150V + I363V и T227S + S183P NS5B способно снизить чувствительность вируса субтипа 3а к рибавирину в 1,3–1,6 раза [16], а замена A150V у ВГС генотипа 3 – снизить чувствительность к интерферону- α более чем в 12 раз [17].

Цель исследования – анализ фрагментов генома ВГС, кодирующих белки NS5A и NS5B, в образцах, полученных от жителей Алтайского края без опыта терапии, с недавно выявленными ВИЧ-инфекцией и коинфекцией ВГС, для определения генетического варианта ВГС и генетических особенностей вируса, связанных с его чувствительностью к ингибиторам NS5A и NS5B.

Материалы и методы

В 2022–2023 гг. на базе Алтайского краевого центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями (Центр СПИД) в рамках рутинного анализа ВИЧ-1 и ВГС-инфекции была собрана коллекция образцов плазмы крови пациентов Центра СПИД с недавно выявленной ВИЧ-инфекцией без опыта специфической противовирусной терапии.

Исследование было одобрено ЛЭК ЦНИИ Эпидемиологии (протокол № 93 от 18.06.2019).

Факт наличия антител к ВГС, устанавливали методом иммуноферментного анализа с помощью тест-системы «Бест анти-ВГС» («Вектор Бест», Новосибирск, РФ).

Концентрацию РНК (вирусную нагрузку, ВН) ВГС в образцах плазмы крови определяли с помощью набора реагентов «АмплиСенс HCV-Монитор-FL» (ФБУН ЦНИИЭ, Москва, РФ).

Последующую экстракцию РНК, амплификацию и секвенирование фрагментов NS5A (с 1-й по 117-ю аминокислоту) и NS5B (с 148-й по 556-ю аминокислоту) проводили с помощью набора реагентов «АмплиСенс HCV-Resist-Seq» (ФБУН ЦНИИЭ, Москва, РФ) и генетического анализатора Applied Biosystems 3500 (LifeTechnologies, США).

Для полученных нуклеотидных последовательностей проводили определение генетического варианта ВГС и ЛУ с помощью онлайн-приложения HCVBlast информационного ресурса института Лос-Аламос (США) [18] и онлайн-приложения geno2pheno[HCV] информационного портала некоммерческого научного общества «Генофор» [19]. Интерпретацию степени ЛУ выполняли с помощью онлайн-приложения geno2pheno[HCV]: вирус устойчив (в случае присутствия хорошо охарактеризованной мутации, связанной с ЛУ) и сниженная чувствительность (в случае присутствия мутации, предполагаемо связанной с резистентностью, но для которой собрано недостаточно доказательств клинического исхода) [19].

Для образцов, отнесенных на основании анализа NS5A- и NS5B-фрагментов к рекомбинантной форме ВГС 2k/1b, осуществляли дополнительное секвенирование фрагмента Core генома ВГС (с 8-й по 191-ю аминокислоту) с помощью внутривитальной методики и секвенирования по Сэнгеру [20], а затем – анализ нуклеотидных последовательностей Core с помощью HCVBlast [18].

Анализ нуклеотидных последовательностей на предмет наличия полиморфизмов проводили в программе MEGA 6.0 [21]. Анализу подвергали нуклеотидные позиции NS5A и NS5B, описанные в литературе [2, 4, 9, 13–17, 22].

Результаты

Было собрано 286 образцов плазмы крови от ВИЧ-инфицированных лиц – 139 (48,60%) мужчин и 147 (51,40%) женщин. Основным путем инфицирования ВИЧ-1 для пациентов был половой 247 (86,36%), для 39 (13,64%) – потребление инъекционных наркотиков (ПИН). Чаще к уязвимой группе ПИН относились лица мужского пола – 31/39 (79,49%) человек, при том среди лиц с половым путем инфицирования мужчины составляли лишь 46,96% (116/247). Средняя длительность инфекции от момента постановки диагноза до забора образца на исследование составило 15 сут (95% доверительный интервал (ДИ) 12,42–18,76).

В общей сложности у 94/286 (32,86%) человек была выявлена ВГС-инфекция. Среди 94 пациентов с ВИЧ-1/ВГС-коинфекцией 57 (60,64%) были мужчинами. Средний возраст пациентов составил 41 год (95% ДИ 39,23–42,70). Наиболее часто коинфекцию выявляли у мужчин в возрастной группе 35–44 года и у женщин в возрастной категории 55–64 года. В общей сложности 34/94 (36,17%) пациент с коинфекцией относился к уязвимой группе ПИН, в то время как с моноинфекцией ВИЧ-1 – лишь 5/192 (2,60%) пациента.

ВН ВГС < 150 МЕ/мл имели 34/94 (36,17%) образцов от пациентов с коинфекцией, что не позволяло провести их дальнейший генетический анализ. Средний показатель ВН в оставшихся 60 образцах составил 6,96 Log (95% ДИ 6,75–7,11) МЕ/мл. Для 52/60 (86,67%) образцов с ВН ВГС > 150 МЕ/мл удалось получить нуклеотидные последовательности фрагментов NS5A и NS5B генома ВГС.

Анализ генотипа на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени и последующий анализ с помощью HCVBlast и geno2pheno[HCV] позволил установить, что в 28/52 (53,85%) образцах был выявлен ВГС, который относился к субтипу 3а, в 17 (32,69%) образцах – к субтипу 1b, в 5 (9,62%) – к рекомбинантной форме 2k/1b, в одном образце – к субтипу 1a. В образце, полученном от пациентки 25 лет из Барнаула с путем инфицирования ПИН и длительностью ВИЧ-инфекции около 6 мес, были выявлены ВГС типов 1a и 3а, что свидетельствует об инфицировании сразу двумя вариантами ВГС.

Рекомбинантная природа всех 5 образцов с ВГС 2k/1b была подтверждена анализом фрагмента Core. Ин-

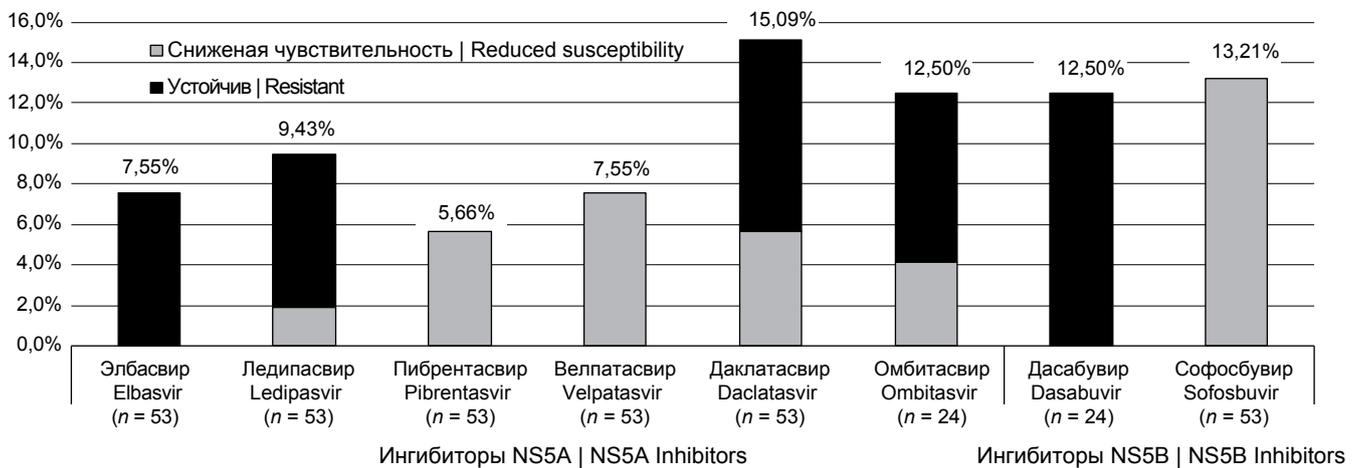


Рис. 2. Результат анализа лекарственной устойчивости к ингибиторам NS5A и NS5B всех нуклеотидных последовательностей ВГС ($n = 53$) и не 3a-субтипов ($n = 24$).

Fig. 2. Result of drug resistance analysis to NS5A and NS5B inhibitors of all HCV nucleotide sequences ($n = 53$) and non-3a subtypes ($n = 24$).

интересно было то, что все 5 образцов 2k/1b по NS5B были отнесены программой geno2pheno[HCV] к ВГС субтипа 1b, в то время как аналогичный анализ NS5A и анализ обоих фрагментов в HCVBlast позволил безошибочно выявить вариант 2k/1b.

Поскольку один образец имел микс-инфекцию двумя вариантами ВГС, дальнейшему анализу подвергались 53 генома вируса. Результат анализа ЛУ к ингибиторам NS5A и NS5B с помощью приложения geno2pheno[HCV] представлен на **рис. 2**. Препараты омбитасвир (ингибитор NS5A) и дасабувир (ингибитор NS5B) не рекомендованы для терапии инфекции, вызванной ВГС субтипа 3a. Таким образом, оценку ЛУ к этим препаратам проводили для 24 геномов не 3a-субтипов.

Результат анализа мутаций ЛУ, полиморфизмов и нетипичных мутаций в критически важных для ЛУ положениях исследованных геномных фрагментов приведен в **таблице**.

Чаще всего сниженная чувствительность и полная устойчивость выявлялись к ингибитору NS5A даклатасвиру: в 5,66 и 9,43% вирусах соответственно. Это было связано с мутациями R30Q/Н и L31M у 3 вирусов субтипа 1b и одного 2k/1b, а также заменой A30K и A62L у 3 и одного вирусов субтипа 3a соответственно. Упомянутая замена A30K обуславливала устойчивость к элбасвиру и ледипасвиру, равно как и замена L31M, выявленная у одного вируса субтипа 1b. Стоит также отметить высокий уровень полиморфизма в 62-м положении у вирусов субтипа 3a: 22 (75,86%) образца содержали замену A62S, еще 5 – A62T/V, и лишь один – связанную с ЛУ к даклатасвиру A62L.

Упомянутые выше два образца (субтипа 1b и 2k/1b) с заменой R30Q и устойчивостью к даклатасвиру были устойчивы и к омбитасвиру. А вирус субтипа 1a из образца с микс-инфекцией двумя вариантами ВГС имел сниженную чувствительность к велпатавиру и омбитасвиру из-за мутации M28V. При этом у вируса субтипа 3a от той же пациентки не было выявлено никакой устойчивости.

Также 6 (20,69%) вирусов субтипа 3a содержали замену S98G. Однако ни в одном образце не была выявлена связанная с ней мутация Y93H.

Во фрагменте NS5B мутации ЛУ были выявлены лишь среди вирусов субтипа 1b: мутации L159F и S556G, ассоциированные с ЛУ к софосбувиру, содержали 7 (41,18%) и 3 (17,65%) образцов соответственно. Еще 9 (52,94%) вирусов субтипа 1b содержали мутацию ЛУ к тегабувиру C316N.

В 24 (82,76%) вирусах субтипа 3a был выявлен полиморфизм D310N, а замена A150V присутствовала у 7 (24,14%) вирусов этого генетического варианта.

Что касается сочетаний полиморфизмов в позициях 148, 183, 227 и 363, влияющих на чувствительность ВГС субтипа 3a к рибавирину, то был выявлен лишь полиморфизм S183P у всех вирусов субтипа 1b, 2k/1b и 1a. Но ни один образец субтипа 3a не содержал эту замену.

Наконец, в исследуемых нуклеотидных последовательностях NS5B были обнаружены полиморфизмы, не связанные с ЛУ, но в позициях, критичных для устойчивости вируса к дасабувиру. Всего 4 (23,53%) вируса субтипа 1b содержали полиморфизмы C451H/T/Y, и ни один не содержал мутацию ЛУ в этом положении C451S. Один образец 1b имел замену S368A вместо S368T, а еще один – замену S556A вместо S556G/N/R. Оба образца субтипа 1a имели замену N444D вместо N444K [22].

Обсуждение

В обследованной группе пациентов с ВИЧ-инфекцией лишь чуть более 32% были инфицированы ВГС. Вероятно, это связано с тем, что ВИЧ-1/ВГС-коинфекция чаще отмечается у ПИН: если у лиц, практикующих рискованное сексуальное поведение, распространенность ВГС составляет 10–14%, то среди ПИН этот показатель увеличен до 85–90% [5]. Поскольку лишь 13,64% пациентов в исследовании относились к ПИН, не удивительно, что менее 1/3 из них имели

Таблица. Результат анализа нуклеотидных последовательностей ВГС ($n = 53$) на наличие мутаций ЛУ и важных полиморфизмов
Table. Results of HCV nucleotide sequence ($n = 53$) analysis for the presence of DR mutations and significant polymorphisms

Замена Substitution	Субтип 3a Subtype 3a, абс./abs. (%) ($n = 29$)	Субтип 1b Subtype 1b, абс./abs. (%) ($n = 17$)	2k/1b, абс./abs. (%) ($n = 5$)	Субтип 1a Subtype 1a, абс./abs. (%) ($n = 2$)	Препарат, на который влияет замена The drug affected by substitution
Фрагмент NS5A (aa. 1–117), абс. (%) NS5A fragment (aa. 1–117), abs. (%)					
M28V	–	–	–	1 (50)	Велпатасвир, омбитасвир Velpatasvir, ombitasvir
R30Q	–	1 (5,88)	1 (20)	–	Даклатасвир, омбитасвир Daclatasvir, ombitasvir
R30H	–	1 (5,88)	–	–	Даклатасвир Daclatasvir
A30K	3 (10,35)	–	–	–	Элбасвир, ледипасвир, пибрентасвир, велпатасвир, даклатасвир Elbasvir, ledipasvir, pibrentasvir, velpatasvir, daclatasvir
A62L	1 (3,45)	–	–	–	Даклатасвир Daclatasvir
A30S/T	2 (6,90)	–	–	–	
L31M	–	1 (5,88)	–	–	
A62S	22 (75,86)	–	–	–	
A62T	3 (10,35)	–	–	–	
A62V	2 (6,90)	–	–	–	
A92V	–	–	1 (20)	–	
Y93H	–	–	–	–	
S98G	6 (20,70)	–	–	–	
P587S	–	1 (5,88)	–	–	
Фрагмент NS5B (aa. 148–556), абс. (%) NS5B fragment (aa. 148–556), abs. (%)					
L159F	–	7 (41,18)	–	–	Софосбувир Sofosbuvir
S556G	–	3 (17,65)	–	–	Дасабувир, софосбувир Dasabuvir, sofosbuvir
C316N	–	9 (52,94)	–	–	Тегобувир Tegobuvir
S368A	–	1 (5,88)	–	–	
N444D	–	–	–	2 (100)	
C451H/T/Y	–	4 (23,53)	–	–	
S556A	–	1 (5,88)	–	–	
D148N	–	–	–	–	
A150V	7 (24,14)	–	–	–	
S183P	–	17 (100)	5 (100)	2 (100)	
T227S	–	–	–	–	
E237G	–	–	–	–	
D310N	24 (82,76)	–	–	–	
I363V	–	–	–	–	

ВИЧ-1/ВГС-коинфекцию. Между тем доля ПИН среди пациентов с ВИЧ-1/ВГС-коинфекцией была значительно больше, чем у пациентов только с ВИЧ-1: 36,17% против 2,60%.

Гендерный и возрастной показатели обследованной группы пациентов с выявленной ВИЧ-1/ВГС-коинфекцией были близки таковым по ВГС в Европе. Так, в европейских странах на одну женщину с ВГС приходится 1,6–1,9 случая среди лиц мужского пола, а средний возраст инфицированных составляет около 46 лет [1]. В настоящем исследовании соотношение женщин и мужчин с коинфекцией составляло 1 : 1,54, а средний возраст пациентов составил 41 год.

Нами было выявлено доминирование ВГС субтипа 3a в исследованной коллекции образцов. Полученный результат отличается от данных исследований, показывающих распределение генотипов ВГС как в России в целом, так и в Сибирском федеральном округе [9, 10], что может расцениваться как отличительная особенность эпидемии ВГС среди ВИЧ-инфицированных лиц в Алтайском крае. Факт доминирования в Алтайском крае ВГС субтипа 3a вызывает тревогу в связи с тем, что по сравнению с другими генотипами инфекция генотипом 3 приводит к более быстрому развитию фиброза и высокой степени стеатоза печени, а также к повышенному риску развития ГЦК [13]. Более того,

среди всех генотипов генотип 3 наиболее часто демонстрирует устойчивость к ПППД [15].

Проблема субтипирования ВГС имеет большое значение не только для эпидемиологии возбудителя, но и для прогнозирования течения инфекции и выбора эффективной терапии. Для установления рекомбинантной формы 2k/1b, циркулирующей на территории России, необходимо провести генотипирование региона левее NS2 (например, Core) и правее NS2 (NS3, NS5A или NS5B). В последние годы происходит введение в широкую практику схем терапии, не включающих препараты на основе интерферона, а также включающих пангенотипические ПППД. В России широко применяются не только схемы, включающие софосбувир и даклатасвир, но и схемы 2-й линии терапии, содержащие такие препараты, как элбасвир, ледипасвир, омбитасвир, велпатасвир [23]. В связи с этим необходимость в анализе нуклеотидной последовательности региона Core снижается. Это приводит к усложнению дифференциальной диагностики формы 2k/1b от субтипа 1b, т.к. для образцов ВГС зачастую доступна лишь нуклеотидная последовательность правее NS2. Наши результаты субтипирования фрагментов NS5A и NS5B говорят о том, что для установления 2k/1b вполне достаточно использования анализа фрагмента NS5A в программе geno2pheno[HCV] и/или NS5A или NS5B в программе HCVblast. При этом для анализа подходят фрагменты, получаемые в рамках проведения теста на ЛУ ВГС к ПППД.

У выявленного в настоящем исследовании случая инфицирования двумя вариантами ВГС есть логичное объяснение – основным путем инфицирования ВГС в мире и в Европе на текущий момент является ПИН [1, 5, 8]. Пациентка, у которой была выявлена данная микс-инфекция ВГС, относится к уязвимой группе ПИН. Одновременная инфекция несколькими вариантами вируса является еще одной серьезной причиной генетической вариабельности ВГС, поскольку создает основу для формирования рекомбинантных форм вируса [12]. В описываемом случае имело место одновременное присутствие субтипа 1a со сниженной чувствительностью к омбитасвиру и субтипа 3a, требующего особого подхода к терапии. Потенциально такая коинфекция может привести к формированию рекомбинанта со сниженной чувствительностью к отдельным схемам терапии.

Обнаруженная высокая частота встречаемости (в 52,94% образцов) замены С316N в образцах субтипа 1b согласуется с ранее опубликованными данными о широкой распространенности этой замены среди циркулирующего в России варианта 1b [3]. Эта замена связана с устойчивостью низкого уровня к тегобувиру у ВГС субтипа 1b. При этом мы не выявили более хорошо известную мутацию ЛУ С316Y, связанную с устойчивостью к ингибиторам NS5B у субтипов 1a и 1b [3, 22].

Более чем в 82% вирусов субтипа 3a мы выявили замену D310N, связанную с прогрессированием патологии печени при ВГС. Ранее эта замена выявлялась лишь в 30% вирусов субтипа 3a, циркулирующих в России

[3]. Увеличение ее распространенности среди этого генетического варианта вызывает определенную тревогу. При этом более 24% вирусов субтипа 3a содержали замену A150V, связанную с существенной устойчивостью вируса к интерферону-α [17]. Таким образом, циркулирующий среди ВИЧ-инфицированных лиц в Алтайском крае вариант ВГС субтипа 3a может не только привести к тяжелому поражению печени, но и быть устойчивым к терапии на основе интерферона.

Между тем в настоящем исследовании не выявили ни одного описанного в литературе [16] сочетания полиморфизмов NS5B у субтипа 3a, способного незначительно повлиять на эффективность терапии рибавирином, но обнаружили у вирусов 1b и 1a ряд полиморфизмов, не связанных с ЛУ, но в критических нуклеотидных позициях.

Заключение

Таким образом, полученные результаты в целом свидетельствуют о доминировании в среде недавно выявленных ВИЧ-инфицированных лиц в Алтайском крае ВГС субтипа 3a и косвенно – об увеличении доли этого генетического варианта в эпидемии гепатита С в исследуемом регионе страны. Данные о выявленных мутациях и генетических полиморфизмах должны быть учтены при назначении специфической терапии пациентам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Simão M., Gonçalves C. Hepatitis C virus infection in Europe. *Pathogens*. 2024; 13(10): 841. <https://doi.org/10.3390/pathogens13100841>
2. Martinez M.A., Franco S. Therapy implications of hepatitis C virus genetic diversity. *Viruses*. 2021; 13(1): 41. <https://doi.org/10.3390/v13010041>
3. Останкова Ю.В., Валутите Д.Э., Зуева Е.Б., Серикова Е.Н., Щемелев А.Н., Voumbaly S. и др. Первичные мутации лекарственной устойчивости вируса гепатита С у пациентов с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020; (3): 97–105. <https://elibrary.ru/laroef>
4. Valutite D., Ostankova Y., Semenov A., Lyalina L., Totolian A. Distribution of primary resistance mutations in Saint Petersburg in patients with chronic hepatitis C. *Diagnostics*. 2022; 12(5): 1054. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12051054>
5. Sulkowski M.S. Viral hepatitis and HIV coinfection. *J. Hepatol.* 2008; 48(2): 353–67. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.11.009>
6. Thein H.H., Yi Q., Dore G.J., Krahn M.D. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *AIDS*. 2008; 22(15): 1979–91. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32830e6d51>
7. Wyatt C.M., Malvestutto C., Coca S.G., Klotman P.E., Parikh C.R. The impact of hepatitis C virus coinfection on HIV-related kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2008; 22(14): 1799–807. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32830e0152>
8. Vo-Quang E., Pawlotsky J.M. «Unusual» HCV genotype subtypes: origin, distribution, sensitivity to direct-acting antiviral drugs and behaviour on antiviral treatment and retreatment. *Gut*. 2024; 73(9): 1570–82. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2024-332177>
9. Кичатова В.С., Карлсен А.А., Исаева О.В., Солонин С.А., Малинникова Е.Ю., Кюрегян К.К. и др. Лекарственно-резистентные варианты ВГС субтипа 1b, циркулирующие на территории Российской Федерации: анализ аминокислотных мутаций в белках NS5A и core. *Журнал инфектологии*. 2018; 10(4): 30–6. <https://elibrary.ru/vvmeki>
10. Pimenov N., Kostyushev D., Komarova S., Fomicheva A., Urtikov A., Belaia O., et al. Epidemiology and genotype distribution of hepatitis C virus in Russia. *Pathogens*. 2022; 11(12): 1482. <https://doi.org/10.3390/pathogens11121482>

11. Акимов И.А., Тимофеев Д.И., Мавзютов А.Р., Иванов М.К. Выявление циркулирующей рекомбинантной формы RFL1_2k/1b вируса гепатита С в сыворотке крови пациентов методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66(2): 122–8. <https://elibrary.ru/vvobzb>
12. Kalinina O., Norder H., Mukomolov S., Magnius L.O. A natural intergenotypic recombinant of hepatitis C virus identified in St. Petersburg. *J. Virol.* 2002; 76(8): 4034–43. <https://doi.org/10.1128/jvi.76.8.4034-4043.2002>
13. Mushtaq S., Hashmi A.H., Khan A., Asad Raza Kazmi S.M., Manzoor S. Emergence and persistence of resistance-associated substitutions in HCV GT3 patients failing direct-acting antivirals. *Front. Pharmacol.* 2022; 13: 894460. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.894460>
14. Wang C., Valera L., Jia L., Kirk M.J., Gao M., Fridell R.A. In vitro activity of daclatasvir on hepatitis C virus genotype 3 NS5A. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2013; 57(1): 611–3. <https://doi.org/10.1128/AAC.01874-12>
15. Fernandes Campos G.R., Ward J., Chen S., Bittar C., Rodrigues J.P.V., de Lourdes Candolo Martinelli A., et al. A novel substitution in NS5A enhances the resistance of hepatitis C virus genotype 3 to daclatasvir. *J. Gen. Virol.* 2021; 102(1): jgv001496. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001496>
16. Mejer N., Fahnøe U., Galli A., Ramirez S., Weiland O., Benfield T., et al. Mutations identified in the hepatitis C virus (HCV) polymerase of patients with chronic HCV treated with ribavirin cause resistance and affect viral replication fidelity. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2020; 64(12): e01417–20. <https://doi.org/10.1128/AAC.01417-20>
17. Lee W.Y.J., Jones M., Wing P.A.C., Rajagopal S., Foster G.R. The A150V polymorphism of genotype 3 hepatitis C virus polymerase inhibits interferon alfa by suppressing protein kinase R activation. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 11(4): 1163–75. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2020.11.012>
18. Los Alamos HCV database. Available at: <https://hcv.lanl.gov>
19. Kalaghatgi P., Sikorski A.M., Knops E., Rupp D., Sierra S., Heger E., et al. Geno2pheno [HCV] – a web-based interpretation system to support hepatitis C treatment decisions in the era of direct-acting antiviral agents. *PLoS One*. 2016; 11(5): e0155869. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155869>
20. Kichatova V.S., Kyuregyan K.K., Soboleva N.V., Karlsen A.A., Isaeva O.V., Isagulians M.G., et al. Frequency of interferon-resistance conferring substitutions in amino acid positions 70 and 91 of core protein of the Russian HCV 1b isolates analyzed in the T-cell epitopic context. *J. Immunol. Res.* 2018; 2018: 7685371. <https://doi.org/10.1155/2018/7685371>
21. Tamura K., Stecher G., Peterson D., Filipiński A., Kumar S. MEGA6: Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 6.0. *Mol. Biol. Evol.* 2013; 30(12): 2725–9. <https://doi.org/10.1093/molbev/mst1197>
22. Kati W., Koev G., Irvin M., Beyer J., Liu Y., Krishnan P., et al. In vitro activity and resistance profile of dasabuvir, a nonnucleoside hepatitis C virus polymerase inhibitor. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2015; 59(3): 1505–11. <https://doi.org/10.1128/AAC.04619-14>
23. Валутите Д.Э., Семенов А.В., Останкова Ю.В., Козлов К.В., Борисов А.Г., Назаров В.Д. и др. Выявление мутаций лекарственной устойчивости вируса гепатита С у пациентов с неэффективной терапией препаратами прямого противовирусного действия. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2021; 98(1): 18–27. <https://elibrary.ru/aksnkx>
5. Sulkowski M.S. Viral hepatitis and HIV coinfection. *J. Hepatol.* 2008; 48(2): 353–67. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.11.009>
6. Thein H.H., Yi Q., Dore G.J., Krahn M.D. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *AIDS*. 2008; 22(15): 1979–91. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32830e6d51>
7. Wyatt C.M., Malvestutto C., Coca S.G., Klotman P.E., Parikh C.R. The impact of hepatitis C virus coinfection on HIV-related kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2008; 22(14): 1799–807. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32830e0152>
8. Vo-Quang E., Pawlowsky J.M. «Unusual» HCV genotype subtypes: origin, distribution, sensitivity to direct-acting antiviral drugs and behaviour on antiviral treatment and retreatment. *Gut*. 2024; 73(9): 1570–82. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2024-332177>
9. Kichatova V.S., Karlsen A.A., Isaeva O.V., Solonin S.A., Malinikova E.Yu., Kyuregyan K.K., et al. Drug resistant variants of hepatitis C Virus genotype 1B in Russia: analysis of aminoacid substitutions in NS5A and core proteins. *Zhurnal infektologii*. 2018; 10(4): 30–6. <https://elibrary.ru/vvmeki> (in Russian)
10. Pimenov N., Kostyushev D., Komarova S., Fomicheva A., Urtikov A., Belaia O., et al. Epidemiology and genotype distribution of hepatitis C virus in Russia. *Pathogens*. 2022; 11(12): 1482. <https://doi.org/10.3390/pathogens11121482>
11. Akimov I.A., Timofeev D.I., Mavzyutov A.R., Ivanov M.K. Detection of circulating HCV recombinant form rfl1_2k/1b in blood serum of patients by real-time RT-PCR. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2021; 66(2): 122–8. <https://elibrary.ru/vvobzb> (in Russian)
12. Kalinina O., Norder H., Mukomolov S., Magnius L.O. A natural intergenotypic recombinant of hepatitis C virus identified in St. Petersburg. *J. Virol.* 2002; 76(8): 4034–43. <https://doi.org/10.1128/jvi.76.8.4034-4043.2002>
13. Mushtaq S., Hashmi A.H., Khan A., Asad Raza Kazmi S.M., Manzoor S. Emergence and Persistence of Resistance-Associated Substitutions in HCV GT3 Patients Failing Direct-Acting Antivirals. *Front. Pharmacol.* 2022; 13: 894460. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.894460>
14. Wang C., Valera L., Jia L., Kirk M.J., Gao M., Fridell R.A. In vitro activity of daclatasvir on hepatitis C virus genotype 3 NS5A. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2013; 57(1): 611–3. <https://doi.org/10.1128/AAC.01874-12>
15. Fernandes Campos G.R., Ward J., Chen S., Bittar C., Rodrigues J.P.V., de Lourdes Candolo Martinelli A., et al. A novel substitution in NS5A enhances the resistance of hepatitis C virus genotype 3 to daclatasvir. *J. Gen. Virol.* 2021; 102(1): jgv001496. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001496>
16. Mejer N., Fahnøe U., Galli A., Ramirez S., Weiland O., Benfield T., et al. Mutations identified in the hepatitis C virus (HCV) polymerase of patients with chronic HCV treated with ribavirin cause resistance and affect viral replication fidelity. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2020; 64(12): e01417–20. <https://doi.org/10.1128/AAC.01417-20>
17. Lee W.Y.J., Jones M., Wing P.A.C., Rajagopal S., Foster G.R. The A150V polymorphism of genotype 3 hepatitis C virus polymerase inhibits interferon alfa by suppressing protein kinase R activation. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 11(4): 1163–75. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2020.11.012>
18. Los Alamos HCV database. Available at: <https://hcv.lanl.gov>
19. Kalaghatgi P., Sikorski A.M., Knops E., Rupp D., Sierra S., Heger E., et al. Geno2pheno [HCV] – a web-based interpretation system to support hepatitis C treatment decisions in the era of direct-acting antiviral agents. *PLoS One*. 2016; 11(5): e0155869. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155869>
20. Kichatova V.S., Kyuregyan K.K., Soboleva N.V., Karlsen A.A., Isaeva O.V., Isagulians M.G., et al. Frequency of interferon-resistance conferring substitutions in amino acid positions 70 and 91 of core protein of the Russian HCV 1b isolates analyzed in the T-cell epitopic context. *J. Immunol. Res.* 2018; 2018: 7685371. <https://doi.org/10.1155/2018/7685371>
21. Tamura K., Stecher G., Peterson D., Filipiński A., Kumar S. MEGA6: Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 6.0. *Mol. Biol. Evol.* 2013; 30(12): 2725–9. <https://doi.org/10.1093/molbev/mst1197>
22. Kati W., Koev G., Irvin M., Beyer J., Liu Y., Krishnan P., et al. In vitro activity and resistance profile of dasabuvir, a nonnucleoside

REFERENCES

1. Simão M., Gonçalves C. Hepatitis C virus infection in Europe. *Pathogens*. 2024; 13(10): 841. <https://doi.org/10.3390/pathogens13100841>
2. Martinez M.A., Franco S. Therapy implications of hepatitis C virus genetic diversity. *Viruses*. 2021; 13(1): 41. <https://doi.org/10.3390/v13010041>
3. Ostantkova Yu.V., Valutite D.E., Zueva E.B., Serikova E.N., Shchemelev A.N., Boumbaly S., et al. Primary HCV drug resistance mutations in patients with newly diagnosed HIV infection. *Problemy osobo opasnykh infektsii*. 2020; (3): 97–105. <https://elibrary.ru/laroef> (in Russian)
4. Valutite D., Ostantkova Y., Semenov A., Lyalina L., Totolian A. Distribution of primary resistance mutations in Saint Petersburg in patients with chronic hepatitis C. *Diagnostics*. 2022; 12(5): 1054. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12051054>

hepatitis C virus polymerase inhibitor. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2015; 59(3): 1505–11. <https://doi.org/10.1128/AAC.04619-14>

23. Valutite D.E., Semenov A.V., Ostankova Yu.V., Kozlov K.V., Borisov A.G., Nazarov V.D. et al. Detection of drug resistance muta-

tions of hepatitis C virus in patients with failure of the treatment with direct acting antivirals. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2021; 98(1): 18–27. <https://elibrary.ru/aksnkx> (in Russian)

Информация об авторах:

Лаповок Илья Андреевич – канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории диагностики и молекулярной эпидемиологии ВИЧ-инфекции ЦНИИ Эпидемиологии, Москва, Россия. E-mail: i_lapovok@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6328-1415>

Сыркина Арина Викторовна – младший научный сотрудник лаборатории диагностики и молекулярной эпидемиологии ВИЧ-инфекции ЦНИИ Эпидемиологии, Москва, Россия. E-mail: syrkina@cmd.su; <https://orcid.org/0009-0003-2733-6663>.

Кириченко Алина Алексеевна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории диагностики и молекулярной эпидемиологии ВИЧ-инфекции ЦНИИ Эпидемиологии, Москва, Россия. E-mail: kirichenko@cmd.su; <https://orcid.org/0000-0002-7116-0138>

Шлыкова Анастасия Вениаминовна – научный сотрудник лаборатории диагностики и молекулярной эпидемиологии ВИЧ-инфекции ЦНИИ Эпидемиологии, Москва, Россия. E-mail: murzakova_a.v@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1390-8021>

Лукьяненко Наталья Валентиновна – д-р мед. наук, профессор кафедры эпидемиологии, микробиологии и вирусологии Алтайского государственного медицинского университета, Барнаул, Россия. E-mail: natvalluk@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0003-5145>

Сафьянова Татьяна Викторовна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии, микробиологии и вирусологии Алтайского государственного медицинского университета, Барнаул, Россия. E-mail: tsafyanova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3293-4265>

Сафронова Арина Евгеньевна – ординатор кафедры эпидемиологии, микробиологии и вирусологии Алтайского государственного медицинского университета, Барнаул, Россия. E-mail: safariev00@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0009-7350-6073>

Шевченко Валерий Владимирович – канд. мед. наук, главный внештатный инфекционист Главного управления Алтайского края по здравоохранению и фармацевтической деятельности, доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и вирусологии Алтайского государственного медицинского университета, главный врач Алтайского краевого центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Барнаул, Россия. E-mail: infecgepatit@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6282-5495>

Киреев Дмитрий Евгеньевич – канд. биол. наук, заведующий лабораторией диагностики и молекулярной эпидемиологии ВИЧ-инфекции ЦНИИ Эпидемиологии, Москва, Россия. E-mail: dmitkireev@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7896-2379>

Участие авторов: Лаповок И.А., Кириченко А.А., Шлыкова А.В. – подбор и анализ литературы, анализ данных, статистическая обработка, написание текста, научное редактирование; Лаповок И.А., Сыркина А.В., Шевченко В.В. – лабораторные исследования; Киреев Д.Е., Лукьяненко Н.В., Сафьянова Т.В., Сафронова А.Е., Шевченко В.В. – концепция и дизайн исследования, организация сбора материала, научное редактирование. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Поступила 14.02.2025
Принята в печать 14.04.2025
Опубликована 30.06.2025

Information about the authors:

Ilya A. Lapovok – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, HIV diagnostic and molecular epidemiology laboratory, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia. E-mail: i_lapovok@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6328-1415>

Arina V. Syrkina – Junior Researcher, HIV diagnostic and molecular epidemiology laboratory, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia. E-mail: syrkina@cmd.su; <https://orcid.org/0009-0003-2733-6663>

Alina A. Kirichenko – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, HIV diagnostic and molecular epidemiology laboratory, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia. E-mail: kirichenko@cmd.su; <https://orcid.org/0000-0002-7116-0138>

Anastasia V. Shlykova – Researcher, HIV diagnostic and molecular epidemiology laboratory, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia. E-mail: murzakova_a.v@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1390-8021>

Natalya V. Lukyanenko – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Epidemiology, Microbiology and Virology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: natvalluk@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0003-5145>

Tatyana V. Safyanova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Epidemiology, Microbiology and Virology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: tsafyanova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3293-4265>

Arina E. Safronova – Resident of the Department of Epidemiology, Microbiology and Virology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: safariev00@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0009-7350-6073>

Valery V. Shevchenko – Cand. Sci. (Med.), Chief Non-staff Infectiologist, Associate Professor, Department of Epidemiology, Microbiology and Virology, Altai State Medical University, Chief Physician of Altai Regional Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Barnaul, Russia. E-mail: infecgepatit@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6282-5495>

Dmitry E. Kireev – Cand. Sci. (Biol.), Head, HIV diagnostic and molecular epidemiology laboratory, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia. E-mail: dmitkireev@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7896-2379>

Contribution: Lapovok I.A., Kirichenko A.A., Shlykova A.V. – literature selection and analysis, data analysis, statistical processing, writing the text, editing; Lapovok I.A., Syrkina A.V., Шевченко V.V. – laboratory analysis; Kireev D.E., Lukyanenko N.V., Safyanova T.V., Safronova A.E., Шевченко V.V. – study concept and design, organization of biomaterial collection, editing. All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Received 14 February 2025
Accepted 14 April 2025
Published 30 June 2025

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-302>

© БУРЦЕВА Е.И., БРЕСЛАВ Н.В., МУКАШЕВА Е.А., КРАСНОСЛОБОДЦЕВ К.Г., КИРИЛЛОВА Е.С., ТРУШАКОВА С.В., КОМАРОВА И.А., ФЕОДОРИТОВА Е.Л., ПАНОВА А.Д., КИСТЕНЕВА Л.Б., ХЛОПОВА И.Н., КРУЖКОВА И.С., КРЕПКАЯ А.С., МОРОЗОВА Е.О., ИГНАТЬЕВА А.В., КОМИССАРОВ А.Б., ТЮРИН И.Н., САМКОВ А.А., АНТИПЯТ Н.А., 2025

Эпидемический сезон 2023–2024 гг.: палитра возбудителей ОРВИ на некоторых территориях РФ и в регионах ВОЗ

Бурцева Е.И.^{1✉}, Бреслав Н.В.¹, Мукашева Е.А.¹, Краснослободцев К.Г.¹, Кириллова Е.С.¹, Трушакова С.В.¹, Комарова И.А.², Феодоритова Е.Л.¹, Панова А.Д.¹, Кистенева Л.Б.¹, Хлопова И.Н.¹, Кружкова И.С.¹, Крепкая А.С.¹, Морозова Е.О.¹, Игнатьева А.В.¹, Комиссаров А.Б.³, Тюрин И.Н.⁴, Самков А.А.⁴, Антипят Н.А.⁴

¹ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 690002, г. Владивосток, Россия;

³ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородиной» Минздрава России, 197022, г. Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1» Департамента здравоохранения города Москвы, 125310, г. Москва, Россия

Резюме

Цель настоящей работы заключалась в определении особенностей циркуляции возбудителей острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), в том числе вирусов гриппа и SARS-CoV-2, в период эпидемического сезона 2023–2024 гг. в регионах Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и ряде регионов РФ.

Материалы и методы. В статье использованы вирусологические, иммунологические и статистические методы, а также аналитический материал сайта ВОЗ для оценки особенностей циркуляции возбудителей ОРВИ в регионах ВОЗ и на отдельных территориях РФ.

Результаты и обсуждение. Частота выявления положительных проб в клинических материалах составила: вирус гриппа 7,7%, ОРВИ – 17,1% и SARS-CoV-2 – 6,5%. По антигенным и молекулярно-генетическим свойствам популяция доминирующего подтипа вируса гриппа А(Н3N2) была гетерогенной и отличалась от вакцинного штамма. Сохранен благоприятный профиль чувствительности эпидемических штаммов к препаратам с антинейраминидазной активностью (осельтамивиру и к занамивиру) и ингибитору кэп-зависимой эндонуклеазы (балоксавиру марбоксилу). Отмечена тенденция к росту активности таких респираторных патогенов, как: HPIV, HAdV, HRsV, HRV, HCoV и HMPV. Экспертами ВОЗ выработаны рекомендации по составу гриппозных вакцин для стран Северного и Южного полушарий с заменой компонента вируса гриппа А(Н3N2): А/Дарвин/9/2021 на А/Таиланд/8/2022 и А/Хорватия/10136RV/2023 соответственно. Продолжают регистрировать случаи инфицирования людей вирусами гриппа птиц и свиней.

Заключение. На фоне относительно низкой циркуляции новых вариантов SARS-CoV-2 в сезоне 2023–2024гг., в странах Северного полушария регистрировали эпидемическую активность вирусов гриппа в традиционные сроки. В глобальном масштабе его начало было связано с вирусом гриппа А(Н3N2), затем регистрировали рост активности вируса гриппа А(Н1N1) pdm09 и гриппа В. Прослежены, как и в предыдущие сезоны, различия по долевого участию вирусов гриппа в регионах ВОЗ, в том числе, и по городам РФ.

Ключевые слова: эпидемический сезон 2023–2024 гг.; грипп; SARS-CoV-2; ОРВИ; антигенные свойства; генетические свойства; состав гриппозных вакцин для стран Северного полушария (2024–2025 гг.)

Для цитирования: Бурцева Е.И., Бреслав Н.В., Мукашева Е.А., Краснослободцев К.Г., Кириллова Е.С., Трушакова С.В., Комарова И.А., Феодоритова Е.Л., Панова А.Д., Кистенева Л.Б., Хлопова И.Н., Кружкова И.С., Крепкая А.С., Морозова Е.О., Игнатьева А.В., Комиссаров А.Б., Тюрин И.Н., Самков А.А., Антипят Н.А. Эпидемический сезон 2023–2024 гг.: палитра возбудителей ОРВИ на некоторых территориях РФ и в регионах ВОЗ. *Вопросы вирусологии*. 2025; 70(3): 234–245. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-302>

EDN: <https://elibrary.ru/mqxtomb>

Финансирование. Исследование проведено в рамках выполнения темы государственного задания в период 2022–2024 гг. «Создание панели стандартных образцов (клинических, вирусных, бактериальных) для валидации и актуализации тест-систем, используемых в диагностике, прогнозировании течения заболевания и оценке эффективности лечения и профилактики SARS-CoV-2, гриппа и других ОРЗ».

Благодарности. Авторы выражают глубокую благодарность за многолетнее сотрудничество в надзоре за циркуляцией вирусов гриппа в Российской Федерации коллегам 10 опорных баз, представленными ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора, в Европейской части: М.В. Харламову (г. Новгород Великий), С.А. Ушакову (г. Липецк), М.В. Буланову (г. Владимир), Б.А. Малицкому (г. Ярославль), Т.В. Рябининой (г. Пенза), Е.Г. Прокопьевой (г. Чебоксары); на Урале: Д.С. Константинову (г. Оренбург); в Сибири: А.В. Шихину (г. Томск), на Дальнем Востоке: А.В. Букликову (г. Биробиджан) и Л.Б. Романовой (г. Владивосток).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ГБУЗ г. Москвы «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы» (Протокол № 8 от 28.12.2022).

ORIGINAL STUDY ARTICLE

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-302>

Epidemic season 2023–2024: the palette of ARVI pathogens in some territories of the Russian Federation and WHO regions

Elena I. Burtseva¹✉, Natalya V. Breslav¹, Evgenia A. Mukasheva¹, Kirill G. Krasnoslodotsev¹, Elena S. Kirillova¹, Svetlana V. Trushakova¹, Irina A. Komarova², Elena L. Feodoritova¹, Anna D. Panova¹, Lidiya B. Kisteneva¹, Irina N. Khlopova¹, Irina S. Kruzhkova¹, Anastasiya S. Kreпкаia¹, Ekaterina O. Morozova¹, Anna V. Ignatieva¹, Andrey B. Komissarov³, Igor N. Tyurin⁴, Aleksey A. Samkov⁴, Natalya A. Antipjat⁴

¹The N.F. Gamaleya Research Center of Epidemiology and Microbiology of Ministry of Health, 123098, Moscow, Russia;

²Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 690002, Vladivostok, Russia;

³Research institute of influenza named after A.A. Smorodintsev of Ministry of Health, 197022, St. Petersburg, Russia;

⁴Clinical Hospital for Infectious Diseases No. 1, Department of Health of Moscow, 125310, Moscow, Russia

Abstract

The purpose of this work was to determine the characteristics of the circulation of acute respiratory viral infection (ARVI) pathogens during the epidemic season of 2023–2024 in the WHO regions and Russian Federation.

Materials and methods. The article uses virological, immunological, and statistical methods, analytical material from the WHO website, to assess the circulation of ARVI pathogens in the Russian Federation and WHO regions.

Results and discussion. The detection rate of positive samples in clinical materials was as follows: influenza viruses – 7.7%, ARVI – 17.1% and SARS-CoV-2 – 6.5%. According to antigenic and molecular genetic properties, the population of the dominant subtype of the influenza A(H3N2) virus was heterogeneous and differed from the vaccine strain. The favorable sensitivity profile of epidemic strains to drugs with antineuraminidase activity (oseltamivir and zanamivir) and cap-dependent endonuclease inhibitor (baloxavir marboxil) was preserved. There was a tendency to increase the activity of respiratory pathogens such as HPIV, HAdV, HRsV, HRV, HCoV and HMPV. WHO experts have developed recommendations on the composition of influenza vaccines for the countries of the Northern and the Southern hemispheres with the replacement of the component of the influenza A(H3N2) virus: A/Darwin/9/2021 with A/Thailand/8/2022 and A/Croatia/13601RV/2023 accordingly. Cases of human infection with avian and swine influenza viruses continue to be registered.

Conclusion. Against the background of a relatively low circulation of new SARS-CoV-2 variants in the 2023–2024 season, epidemic activity of influenza viruses was recorded in the countries of the Northern hemisphere at the traditional time. Globally, its onset was associated with the influenza A(H3N2) virus, followed by an increase in the activity of the influenza A(H1N1) pdm09 virus and influenza B. As in previous seasons, differences in the proportion of influenza viruses in WHO regions, including cities of the Russian Federation, were traced.

Keywords: *epidemic season 2023–2024; influenza; SARS-CoV-2; ARVI; antigenic properties; genetic properties; the composition of influenza vaccines for the countries of the Northern hemisphere (2024–2025)*

For citation: Burtseva E.I., Breslav N.V., Mukasheva E.A., Krasnoslodotsev K.G., Kirillova E.S., Trushakova S.V., Komarova I.A., Feodoritova E.L., Panova A.D., Kisteneva L.B., Khlopova I.N., Kruzhkova I.S., Kreпкаia A.S., Morozova E.O., Ignatieva A.V., Komissarov A.B., Tyurin I.N., Samkov A.A., Antipjat N.A. Epidemic season 2023–2024: the palette of ARVI pathogens in some territories of the Russian Federation and WHO regions. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2025; 70(3): 234–245. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-302> EDN: <https://elibrary.ru/mqxbomb>

Funding. The study was conducted as part of the implementation of the topic of the State task in the period 2022–2024 «Creation of a panel of reference samples (clinical, viral, bacterial) for validation and updating of test systems used in the diagnosis, prognosis of the course of the disease and evaluation of the effectiveness of treatment and prevention of SARS-CoV-2, influenza and other acute respiratory infections».

Acknowledgement for the long-term cooperation in the supervision of the circulation of influenza viruses in the Russian Federation. The authors are deeply grateful to the colleagues of 10 reference bases represented by Federal State Budgetary Institution Center of Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor in the European part: M.V. Kharlamov (Novgorod the Great), S.A. Ushakov (Lipetsk), M.V. Bulanov (Vladimir), B.A. Malitskiy (Yaroslavl), T.V. Ryabinina (Penza), E.G. Prokop'eva (Cheboksary); in the Urals: D.S. Konstantinov (Orenburg); Siberia: A.V. Shikhin (Tomsk), the Far East: A.V. Buklikov (Birobidzhan), L.B. Romanova (Vladivostok).

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Ethics approval. The study was conducted with the voluntary informed consent of the patients. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Moscow State Medical University «Infectious Clinical Hospital No. 1 of the Moscow Department of Health» (Protocol No. 8 dated 12/28/2022).

Введение

На фоне продолжающейся циркуляции нового коронавируса SARS-CoV-2 активность других респираторных патогенов, в том числе гриппа, в течение последних 3 эпидемических сезонов (2020–2023 гг.) была ниже по сравнению с предпандемическим по COVID-19 периодом [1–4]. Несмотря на это, была отмечена изменчивость популяций вирусов SARS-CoV-2 и гриппа, что не могло не повлиять на особенности эпидемического процесса острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в постковидный период¹ [5, 6]. Изучение особенностей изменчивости вирусных патогенов, а также способность к прогнозированию эволюционных связей может повысить уровень контроля над возбудителями ОРВИ и, в первую очередь, вирусами гриппа и SARS-CoV-2, в отношении которых разработаны вакцины [7]. При продолжении ранее проводимых ежегодных исследований определенным интересом представляла оценка особенностей развития эпидемии гриппа 2023–2024 гг. по частоте встречаемости и спектру респираторных патогенов на отдельных территориях РФ, а также в регионах Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Очевидной является необходимость анализа результатов изучения эволюционной изменчивости вирусов гриппа птиц и свиней, случаи которых были детектированы у людей в разных странах мира, для оценки рисков преодоления межвидового барьера и возможного формирования нового пандемического варианта².

Цель настоящей работы заключалась в определении особенностей циркуляции возбудителей ОРВИ, в том числе вирусов гриппа и SARS-CoV-2, в период эпидемического сезона 2023–2024 гг. в ряде регионов РФ и ВОЗ.

Материалы и методы

Сбор данных по заболеваемости и лабораторной диагностике возбудителей ОРВИ. В рамках осуществления эпидемиологического надзора за циркуляцией вирусов гриппа и ОРВИ в РФ Центр экологии и эпидемиологии гриппа (ЦЭЭГ) Института вирусологии им. Д.И. Иванова ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России в сотрудничестве с 10 опорными базами, представленными территориальными управлениями и ФБУЗ «Центры гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора в Европейской части (гг. Новгород Великий, Липецк, Владимир, Ярославль, Пенза, Чебоксары), на Урале (г. Оренбург), Сибири (г. Томск) и Дальнем Востоке (гг. Биробиджан и Владивосток), провели анализ показателей заболеваемости и госпитализации в разных возрастных группах населения, а также результатов лаборатор-

ной диагностики респираторных патогенов. Период наблюдения – с 40-й недели (октябрь) 2023 г. по 39-ю неделю (сентябрь) 2024 г.

Анализ заболеваемости гриппом и ОРВИ в разных возрастных группах, изоляция вирусов гриппа, постановка полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР), реакции торможения гемагглютинации, оценка чувствительности к противовирусным препаратам, а также статистическая обработка полученных результатов описаны ранее [1, 2]. В рамках традиционного надзора объем исследований с помощью лабораторных методов составил: для вирусов гриппа – 44 719 клинических образцов/изолятов/штаммов, ОРВИ – 40 277 клинических образцов и SARS-CoV-2 – 30 890 клинических образцов.

Полногеномная амплификация вирусов гриппа А и В была проведена по ранее описанной методике [8, 9]. Библиотека комплементарной ДНК была приготовлена с использованием набора SQK-LSK109 (Oxford Nanopore, Великобритания) с последующим секвенированием на приборе MinION (Oxford Nanopore, Великобритания). Биоинформационная обработка данных проведена с использованием пакетов программного обеспечения guppy ver.6.3.8, porechop ver.0.2.4, nanofilt ver.2.3.0, minimap2 ver.2.24, medaka ver.1.7.2 и bcftools ver.1.13.

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ГБУЗ г. Москвы «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы» (Протокол № 8 от 28.12.2022).

Результаты

В период с октября 2023 г. (40-я неделя) по сентябрь 2024 г. (39-я неделя) на сотрудничающих с ЦЭЭГ территориях превышение эпидемического порога заболеваемости ОРВИ по отношению к среднему показателю по РФ (72,6 на 10 тыс. населения) регистрировали в периоды 47–52-й недели 2023 г., 2–7-й недели, 9-й и 11-й недели 2024 г. Максимальную заболеваемость по совокупному населению (среднее значение по данным 10 городов РФ) регистрировали на 51-й неделе 2023 г. (135,9) – в те же сроки, что и в предыдущем сезоне, но с более низким показателем (157,0). В этот период частота положительных проб на респираторные патогены составила 34,2%, в том числе вирусы гриппа – 18,9%, SARS-CoV-2 – 5,7%, другие ОРВИ – 9,6%.

Средний показатель заболеваемости ОРВИ за весь сезон был незначительно ниже по сравнению с показателем предыдущего периода (69,1 и 71,6 соответственно); в то же время отмечали незначительный рост показателя у детей 0–2 лет (среднее 303,1 с интервалом 6,9–553,8 и 294,4 (9,2–475,2) соответственно); в других возрастных группах отмечено снижение: у детей 3–6 лет (264 (6,4–409,6) и 273,9 (10,5–425,4) соответственно), школьников (137,6 (5,5–225,6) и 141,4 (9,4–218,3) соответственно) и взрослых (41,6 (29,0–58,3) и 43,6 (19,4–54,3) соответственно).

¹COVID-19 epidemiological update – 9 October 2024. Edition 172. Доступно по: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update-edition-172>

²Risk assessments and summaries of influenza at the human-animal interface. Доступно по: <https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/avian-influenza/monthly-risk-assessment-summary>

Динамика частоты положительных находок для вирусов гриппа А и В, SARS-CoV-2 и ОРВИ (в том числе: вирусы парагриппа 1, 2, 3 и 4-го типов (human Parainfluenza virus-1–4, HPIV); аденовирусы групп В, С и Е ((human Adenovirus В, С, Е, HAdV); респираторно-синцитиальный вирус (human Respiratory Syncytial virus, HRsV); риновирус (human Rhinovirus, HRV); боксавирус (human Bocavirus, HBoV); метапневмовирус человека (human Metapneumovirus, HMPV); коронавирус (human Coronavirus, HCoV)) методом ОТ-ПЦР в период октября 2023 г. – сентября 2024 г. представлена на **рис. 1**.

Эпидемический сезон 2023–2024 гг., как и предыдущий, стартовал с высоких показателей частоты положительных проб на ОРВИ негриппозной этиологии (28,3%). На фоне снижающейся активности патогенов ОРВИ и относительно «невысокой» частоты выявления положительных проб на SARS-CoV-2 (до 9,1%) был отмечен рост активности вирусов гриппа с максимальными показателями числа положительных проб (31,5%) в период 1-й недели 2024 г. Эти данные указывают на высокую эпидемическую активность вирусов гриппа в этот период и коррелируют с показателями заболеваемости ОРВИ.

В период 3–24-й недели 2024 г. регистрировали рост активности других респираторных патогенов с максимальными показателями частоты положительных проб до 26,0%; и вплоть до 27-й недели 2024 г. частота выявления положительных проб была не менее 10,0%. Рост показателей был отмечен также в период 37–39-й недели 2024 г. (до 14,1%).

Наибольшая активность SARS-CoV-2 была прослежена в период 11–16-й недели 2024 г.

Частота положительных находок по результатам ПЦР в период 40-й недели 2023 г. – 26-й неде-

ли 2024 г. составила: для гриппа – 7,7% (из 38 070 обследованных), ОРВИ – 17,1% (из 33 869 обследованных) и SARS-CoV-2 – 6,5% (из 26 257 обследованных); в период июня–сентября 2024 г. (27–39-я неделя 2024 г.) показатели были значительно ниже и составили: для ОРВИ – 9,7% (из 6408 обследованных) и SARS-CoV-2 – 4,9% (из 4633 обследованных). При этом их активность различалась в разных городах РФ (**табл. 1**).

Наиболее высокая частота выявления положительных проб на грипп была отмечена в гг. Москве, Владивостоке, Томске и Биробиджане; SARS-CoV-2 – в гг. Москве, Чебоксарах, Владивостоке и Ярославле. Тройку «лидеров» в структуре сезонных ОРВИ составили HRV (5,9%), HRsV (2,4%) и HCoV (2,1%), при этом более высокие показатели положительных проб на HPIV выявляли в гг. Биробиджане, Владимире и Ярославле; на HAdV – в гг. Москве, Биробиджане и Ярославле; HRV – в гг. Москве, Биробиджане и Владивостоке; HCoV – в гг. Ярославле, Москве и Владимире; HBoV – в гг. Владимире, Владивостоке и Биробиджане; HMPV – в гг. Ярославле, Оренбурге и Биробиджане.

В то же время регионы России не различались по долевым частям типов/подтипов вирусов гриппа (**рис. 2**). Вирус гриппа А доминировал в сезоне 2023–2024 гг. на всех территориях, сотрудничающих с ЦЭЭГ НИЦЭМ. В структуре вируса гриппа А большую активность проявил А(Н3N2), долевое участие которого составило 95,0%. Штаммы вируса гриппа В выявляли только в 5,0% случаев, при этом в отдельных городах его активность была выше по сравнению с другими городами Европейской части РФ: в гг. Москве (10,3%), Липецке (15,3%), Владимире (7,5%), Ярославле (5,5%) и Владивостоке (8,7%).

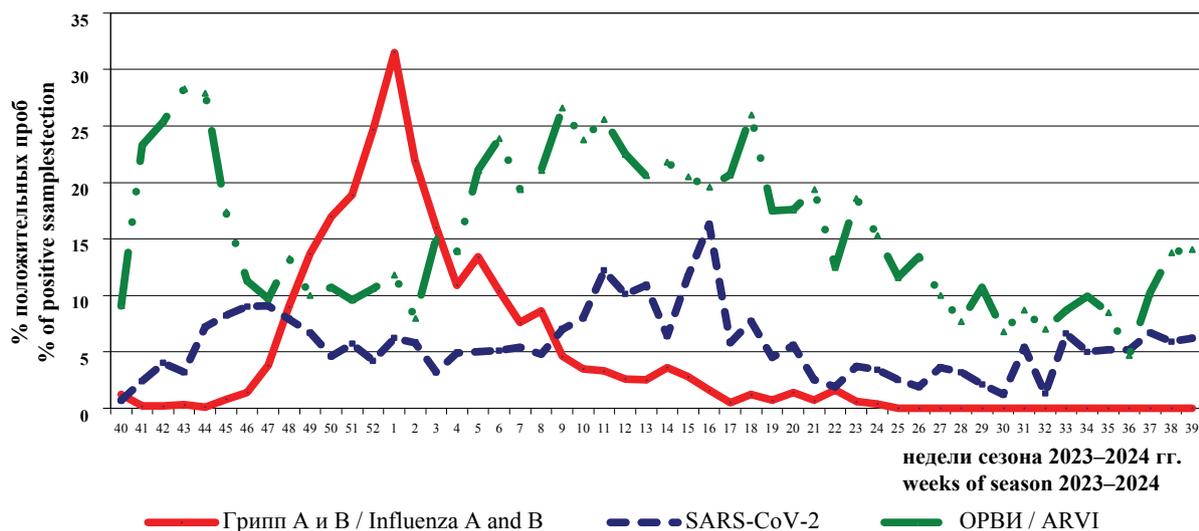


Рис. 1. Динамика частоты выявления положительных образцов на вирусные респираторные возбудители (%) в клинических материалах методом ОТ-ПЦР в период эпидемического сезона 2023–2024 гг.

Fig. 1. Dynamics of the frequency of detection of positive samples for virus respiratory pathogens (%) in clinical samples by RT-PCR during epidemic season 2023–2024.

Таблица 1. Результаты ПЦР-диагностики гриппа, SARS-CoV-2 и некоторых ОРВИ в период октября 2023 г. – сентября 2024 г. в ЦЭЭГ НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи и на сотрудничающих с ним территориях РФ

Table 1. The results of PCR diagnostics of influenza, SARS-CoV-2 and some acute respiratory infections in the period October 2023 – September 2024 at the Centre of Ecology and Epidemiology of Influenza (CEEI) in National Research Centre of N.F. Gamaleya and in the territories of the Russian Federation cooperating with it

Центры гигиены и эпидемиологии городов, областей, республик Centers of Hygiene and Epidemiology of cities, regions, republics	Число образцов, изученных на наличие респираторных патогенов методом ОТ-ПЦР The number of samples examined for the presence of respiratory pathogens by RT-PCR											
	грипп influenza viruses		ОРВИ, сезонные acute respiratory infections, seasonal								SARS-CoV-2	
	число образцов number of samples	% «+»	число образцов number of samples	HPIV % «+»	HAдV % «+»	HRsV % «+»	HRV % «+»	HCoV % «+»	HBov % «+»	HMPV % «+»	число образцов number of samples	% «+»
ЦЭЭГ, Москва CEEI, Moscow	1404	13,8	595	1,5	3,4	2,7	12,9	3,7	0,2	2,0	1404	13,6
Вел. Новгород Vel. Novgorod	1222	1,8	1024	0,7	0	2,3	0	0	0	0	0	0
Липецк Lipetsk	4117	1,5	4117	0,5	0,3	0,3	0,5		0,4	0,6	4117	0,8
Владимир Vladimir	2330	5,7	1663	2,4	1,3	5,5	6,8	2,1	2,4	2,2	2234	3,2
Ярославль Yaroslavl	6196	8,5	4159	1,7	2,3	2,7	8,3	3,9	1,0	4,1	4587	8,2
Пенза Penza	4058	4,2	3549	1,1	1,6	2,3	5,0	1,1	0,4	0,5	3549	1,3
Чебоксары Cheboksary	3348	6,2	3348	0,7	0,6	0,9	0,03	1,6	0	0	3422	10,0
Оренбург Orenburg	10 817	1,7	10 817	1,5	1,0	2,1	4,6	1,5	0,8	2,6	0	0
Томск Tomsk	3265	12,9	3254	1,32	1,5	2,9	8,8	2,1	0,8	1,2	3265	6,3
Владивосток Vladivostok	5345	13,1	5345	1,9	1,8	4,7	10,5	4,0	1,0	3,1	5345	8,3
Биробиджан Birobidzhan	2617	12,7	2406	2,9	2,5	1,1	12,6	4,2	0,9	2,5	2967	8,0
Всего Total	44 719	6,6	40 277	1,5	1,3	2,4	5,9	2,1	0,8	2,0	30 890	6,3



Рис. 2. Долевое участие вирусов гриппа в период эпидемического сезона 2023–2024 гг. в разных регионах РФ (по данным Центров гигиены и эпидемиологии городов, областей, республик).

Fig. 2. The share of influenza viruses during the epidemic season 2023–2024 in different regions of the Russian Federation (according to the Centers of Hygiene and Epidemiology of cities, regions, republics).

Таблица 2. Антигенные свойства эпидемических штаммов вирусов гриппа А и В, выделенных в эпидемическом сезоне 2023–2024 гг.**Table 2.** Antigenic properties of epidemic strains of influenza A and B viruses isolated in the epidemic season 2023–2024

Тип/подтип вируса гриппа Type/subtype of the influenza virus	Штаммы вирусов гриппа, вошедшие в состав гриппозных вакцин в сезоне 2023–2024 гг. (отношение к гомологичному титру) Influenza virus strains included in influenza vaccines in the 2023–2024 season (relation to homologous titer)	Число штаммов, близкородственных эталонной сыворотке/число изученных The number of strains closely related to the reference serum/the number of studied	Общее число изученных штаммов The total number of strains studied
A(H1N1)pdm09	A/Виктория/4897/22 A/Victoria/4897/22 (1–1/2 : 1/4)	2 (100%) : 0	2
	Дрейф-вариант Drift variant (< 1/4)	0	
A(H3N2)	A/Дарвин/9/21 A/Darwin/9/21 (1–1/2 : 1/4)	52 (27,8%) : 103 (55,1,0%)	187
	Дрейф-вариант Drift variant (< 1/4)	32 (17,1%)	
В	Линия Виктория-подобных Victoria-like lineage В/Австрия/135941/21(D3) (1–1/2) В/Austria/135941/21	0 : 6 (46,2%)	13
	Линия Виктория-подобных Victoria-like lineage Дрейф-вариант Drift variant (< 1/4)	7 (53,8%)	

Результаты антигенной характеристики эпидемических штаммов представлены в **табл. 2**. Исследования проводили в отношении вирусов гриппа, вошедших в состав вакцин в сезоне 2023–2024 гг. для стран Северного полушария³.

В рассматриваемый период со спектром специфических референс-сывороток были изучены антигенные свойства 202 гемагглютинирующих изолятов, выделенных в гг. Москве, Великом Новгороде, Ярославле, Томске, Оренбурге, Биробиджане и Владивостоке: 187 изолятов проявили родство к вирусу гриппа А(Н3N2), причем 17,1% из них представляли собой дрейф-варианты и взаимодействовали с сывороткой к вакцинному вирусу А/Дарвин/9/21(Н3N2) до 1/8 и ниже гомологичного титра; два изолята проявили близкое родство с вирусом гриппа А(Н1N1) pdm09; 13 изолятов, имели родство к вирусу гриппа В и взаимодействовали с сывороткой к вакцинному вирусу В/Австрия/135941/21 от 1/16 до 1/4 гомологичного титра.

Изучена чувствительность эпидемических штаммов вирусов гриппа, выделенных в разных городах РФ, к препаратам с антинейраминидазной активностью. Данные представлены в **табл. 3**.

Все из протестированных штаммов проявили нормальную чувствительность к осельтамивиру и занамивиру, за исключением 2 штаммов вируса гриппа А(Н3N2) – А/Москва/26/2023 и А/Москва/3/2024 (Н3N2), в отношении которых обнаружена сниженная чувствительность к осельтамивиру и занамивиру.

Методом высокопроизводительного секвенирования получены полногеномные последовательности для 62 штаммов вирусов гриппа А, в том числе 58 штаммов А(Н3N2) и 4 штаммов А(Н1N1)pdm09, выделенных в разных регионах РФ.

Вирусы гриппа А(Н3N2) были отнесены к клайду 3С.2a1b.2a.2a.3a.1 (2a.3a.1), представленному вирусом А/Таиланд/8/2022. В отношении 72,0% популяции выявлены общие замены N122D, K276E, характерные для субклайда J.2 (референс-штамм А/Сидней/878/2023); кроме того, были выявлено 12 штаммов, которые так же несли дополнительные мутации в HA, как I25V, V347M, что больше характерно для субклайда J.1 (референс-штамм А/Сидней/856/2023); на Дальнем Востоке были выявлены оригинальные штаммы (13), несущие дополнительные замены F79L, P239S в HA по отношению к клайду J.2: (EPI_ISL_18807375, EPI_ISL_18808360, EPI_ISL_18808361, EPI_ISL_18808362, EPI_ISL_18808363, EPI_ISL_18808364, EPI_ISL_18808365, EPI_ISL_18808371, EPI_ISL_19072582, EPI_ISL_19072580, EPI_ISL_19072579, EPI_ISL_19072578, EPI_ISL_19072577, EPI_ISL_19072576, EPI_ISL_19072575, EPI_ISL_19072574, EPI_ISL_19072573,

³Опубликованы рекомендации по штаммовому составу вакцин против сезонного гриппа на 2024–2025 гг. для Северного полушария; 2024. Доступно по: <https://www.who.int/ru/news/item/23-02-2024-recommendations-announced-for-influenza-vaccine-composition-for-the-2024-2025-northern-hemisphere-influenza-season>

Таблица 3. Чувствительность эпидемических штаммов вирусов гриппа А и В, выделенных в сезоне 2023–2024 гг., к препаратам с антинейраминидазной активностью

Table 3. The susceptibility of influenza epidemic strains A and B, isolated in season 2023–2024 to inhibitors of neuraminidase

ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor	Число штаммов Number of strains	Штаммы вируса гриппа Influenza virus strains	IC ₅₀ (нМ) к антинейраминидажным препаратам (интервалы среднего значения) IC ₅₀ (nM) to antineuraminidase drugs (mean value intervals)	
			осельтамивиру oseltamivir	занамивиру zanamivir
ЦЭЭГ, НИЦЭМ, Москва NRCEM CEEI, Moscow	2	A(H1N1)pdm09	0,5–0,7	0,4–0,9
	56	A(H3N2)	0,3–5,0	0,9–8,3
	3	B	35,6–38,9	4,5–5,1
Новгородской области / Novgorod region	2	A(H3N2)	0,9–3,1	1,9–4,3
Ярославской области / Yaroslavl region	2	A(H3N2)	0,5–0,6	0,5–1,6
Оренбургской области / Orenburg region	10	A(H3N2)	0,3–0,9	0,6–4,2
Томской области / Tomsk region	5	A(H3N2)	0,4–0,6	0,9–1,2
Приморского края / Primorsky Krai	10	A(H3N2)	0,4–0,7	0,8–2,0
	4	B	22,0–42,7	2,0–7,3
Еврейской АО / Jewish Autonomous District	4	A(H3N2)	0,4–1,0	0,8–4,1
ИТОГО TOTAL	2	A(H1N1)pdm09	0,5–0,7	0,4–0,9
	89	A(H3N2)	0,3–5,0	0,5–8,3
	7	B	22,0–42,7	2,0–7,3

EPI_ISL_19072572, EPI_ISL_19072571, EPI_ISL_19072570, EPI_ISL_19072569, EPI_ISL_19072524, EPI_ISL_19072523, EPI_ISL_19072522, EPI_ISL_19072521, EPI_ISL_19072520, EPI_ISL_19072519, EPI_ISL_19072518, EPI_ISL_19072517, EPI_ISL_19072516, EPI_ISL_19072515, EPI_ISL_19072514, EPI_ISL_19072513, EPI_ISL_19072512, EPI_ISL_19072511, EPI_ISL_19072510, EPI_ISL_19072509, EPI_ISL_19072508, EPI_ISL_19072507, EPI_ISL_19072506, EPI_ISL_19072505, EPI_ISL_19072504, EPI_ISL_19072503, EPI_ISL_19072502, EPI_ISL_19072501, EPI_ISL_19072500, EPI_ISL_19072499, EPI_ISL_19072498, EPI_ISL_19072497, EPI_ISL_19072496, EPI_ISL_19072495, EPI_ISL_19072494, EPI_ISL_19072493, EPI_ISL_19072492, EPI_ISL_19072491, EPI_ISL_19072490, EPI_ISL_19072489, EPI_ISL_19072488).

Штаммы вируса гриппа A(H1N1)pdm09 (4) были близкородственны вакцинному вирусу А/Виктория/2570/19, представленному клайдом 6В.1А.5а.2а (EPI_ISL_18809332, EPI_ISL_18809333, EPI_ISL_18809334, EPI_ISL_18809335).

Среди изученных штаммов генетических маркеров, ответственных за снижение чувствительности к ингибиторам нейраминидазы (осельтамивира, занамивира) и полимеразного комплекса (балоксавира марбоксила), не выявлено.

Обсуждение

Ранний рост активности вирусов гриппа на фоне относительно низкой активности и продолжающейся эволюционной изменчивости SARS-CoV-2 был отмечен в рассматриваемый период в большинстве стран Северного полушария⁴⁻⁶.

По данным ВОЗ, с 1 октября 2023 г. по 30 июня 2024 г. во всех странах мира было проведено исследование более 10 млн образцов клинических материалов, из которых 12,3% оказались положительными на вирусы гриппа. Увеличение показателя выявления положительных проб на вирусы гриппа было отмечено с начала октября 2023 г., с превышением 10% порогового значения в период 47-й недели 2023 г. (11,0%); максимальные показатели были зарегистрированы в период последней недели 2023 г. (33,0%); уменьшение этого показателя началось с 14-й недели 2024 г.; к концу сезона (39-я неделя 2024 г.) он составил 4,0%, что было выше по сравнению с предыдущим сезоном (1,4%). За анализируемый период долевое участие вирусов гриппа распределилось следующим образом: грипп типа А – 78,0% и грипп типа В – 22,0%; 25,0% среди субтипированных вирусов гриппа А были отнесены к A(H1N1)pdm09 и 75,0% – к A(H3N2); все из субтипированных вирусов гриппа В были отнесены к линии В/Виктория-подобных. Прослежены, как и в предыдущие сезоны, различия по долевым уча-

⁴Global influenza programme. Influenza updates. Доступно по: <https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/surveillance-and-monitoring/influenza-updates>

⁵Seasonal influenza – Annual Epidemiological Report for 2023/2024. Доступно по: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/seasonal-influenza-annual-epidemiological-report-20232024>

⁶Weekly U.S. Influenza Surveillance Report. Доступно по: <http://www.cdc.gov/flu/weekly/index.htm/>

стию вирусов гриппа в странах, температурных зонах и регионах ВОЗ.

В странах **Европейского региона ВОЗ** рост показателей числа положительных проб на респираторные патогены был связан с вирусом гриппа А(Н3N2) с максимальными значениями на 5-й неделе 2024 г. (26,1%); снижением в период 9-й недели 2024 г. (9,8%)⁵. Вирус гриппа В детектировали с 13-й недели 2024 г., в основном в спорадических случаях. За анализируемый период долевое участие распределилось следующим образом: грипп типа А – 43741 (93,4%) и грипп типа В – 3066 (6,4%); 10,4% среди субтипированных вирусов гриппа А пришлось на А(Н1N1)pdm09 и 89,6% – на А(Н3N2); все из субтипированных вирусов гриппа В (159) были отнесены к линии В/Виктория-подобных.

В странах **Американского региона ВОЗ** длительность эпидемии гриппа составила 15 нед (с 49-й недели 2023 г.) с максимальными показателями активности в конце декабря 2023 г. (18,1%), при этом были отмечены различия по доминирующему типу вируса: в странах **Северной Америки** доминировал вирус гриппа типа А(Н1N1)pdm09 (76,5% из числа типированных штаммов вируса гриппа А)⁶; в **Центральной Америке** и на **Карибских островах** доминировал А(Н3N2) с частотой положительных проб до 81,0%.

В странах **Юго-Восточного региона ВОЗ** регистрировали относительно низкую активность вирусов гриппа (до 10,0% положительных проб из числа тестируемых), причем детектировали практически равнозначную активность всех 3 вирусов гриппа.

В странах **Западного Тихоокеанского региона ВОЗ** прослежена большая активность А(Н3N2) с пиковыми показателями числа положительных проб на 49-й неделе (34,1%); с 10-й недели 2024 г. регистрировали рост активности вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 с максимальными показателями в период 13-й недели 2024 г.

В странах **Африканского региона ВОЗ** с 40-й недели 2023 г. регистрировали со-циркуляцию вирусов гриппа А, причем большую активность А(Н1N1)pdm09 отмечали в период некоторых недель сезона, при этом вирус гриппа В выявляли только в спорадических случаях. Показатели, превышающие пороговый уровень (10,0%), регистрировали в период с 40-й недели 2023 г. до 3-й недели 2024 г. и с 18-й до 26-й недели 2024 г. (до 250 положительных проб в неделю). В странах **центральной Африки** долевое участие вирусов гриппа составило: для гриппа А – 62,0% с равнозначным участием обоих подтипов; гриппа В – 38,0%. В странах **восточной Африки** долевое участие вирусов гриппа составило: для гриппа А – 87,0%, в том числе гриппа А(Н3N2) – 72,0%; гриппа В – 13,0%.

В странах **Восточного Средиземноморского региона ВОЗ** начало сезона было отмечено относительно высокими показателями числа положительных проб на вирусы гриппа (22,7% в период 40-й недели 2023 г.) с максимальными показателями к 43-й неделе 2023 г. (29,1%). В этот период в ряде стран была отмечена большая активность вирусов гриппа А(Н1N1)pdm09 и В – в Бахрейне, Египте и Ливане;

социркуляцию А(Н3N2) и В регистрировали в Афганистане; А(Н1N1)pdm09 и А(Н3N2) – в Тунисе.

Изучение генетических свойств популяции циркулировавших штаммов выявило неполное соответствие штаммам, входившим в состав гриппозных вакцин в сезоне 2023–2024 гг., для стран Северного полушария.

Популяция циркулировавших штаммов вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 была представлена вариантами клэйда 5a.2a (субклэйдов – С.1, С.7, С.1.7.2, С.8, С.1.9) и клэйда 5a.2a.1 (субклэйдов С.1.1, D, D.1, D.2, D.3, D.4), включающих эталоны – А/Виктория/2570/2017 (вакцинный), А/Сидней/5/2021, А/Виконсин/67/2022. Наибольшая активность была отмечена в отношении субклэйда С.1.9, который доминировал в большинстве регионов, за исключением стран Северной Америки, Центральной и Южной Америки, где доминировали штаммы субклэйда D.

Штаммы вируса гриппа А(Н3N2) были отнесены к клэйду 3С.2a1b.2a.2a.3a.1 (субклэйды J.1–J.4; А/Таиланд/18/2022) с доминированием субклэйда J.2., представители которого имели специфические замены в гемагглютинине (НА) – N122D и R276E. Штаммы субклэйда J.1 (I25V, V347M) социркулировали с небольшой частотой во многих странах, за исключением стран Азии и Африки, где было отмечено их доминирование. В ряде стран западной Африки выявляли циркуляцию субклэйдов G.1.3.1 (2a.3a) и J.4 (2a.3a.1).

Вирусы гриппа В были менее активны, и все из типированных вирусов принадлежали к линии В/Виктория-подобных, клэйду V1A.3a.2 (В/Австрия/1359417/2021); представители линии В/Ямагата-подобных детектированы не были.

Учитывая особенности свойств циркулировавших штаммов, эксперты ВОЗ провели замену состава гриппозных вакцин компонента вируса гриппа А(Н3N2): А/Дарвин/9/2021 (клэйд 2a) на А/Таиланд/8/2022 (клэйд 2a.3a.1, субклэйд J). Необходимо отметить, что в период февраля–сентября 2024 г. в популяции штаммов вирусов гриппа продолжали регистрировать гетерогенность популяций и в большей степени это коснулось вируса гриппа А(Н3N2) (доминирующего в России и странах Европы), что стало причиной его замены в составе гриппозных вакцин для стран Южного полушария на более актуальный (А/Таиланд/8/2022, клэйд 2a.3a.1, субклэйд J на А/Хорватия/10136RV/2023, клэйд).

Согласно данным, полученным ВОЗ в период сезона 2023–2024 гг., была протестирована чувствительность более 15 000 штаммов вирусов гриппа А и В к препаратам с антинейраминидазной активностью и около 10 000 – к балоксавирусу марбоксилу. Результаты показали хороший профиль чувствительности ко всем препаратам; в целом пониженная чувствительность к препаратам с антинейраминидазной активностью была определена среди штаммов А(Н1N1)pdm09 в 1,6%, А(Н3N2) в 0,01% и гриппа В в 0,2%; к балоксавиру марбоксилу в 0,1, 0,3 и 0% соответственно.

Второй респираторный патоген, в отношении которого страны проводят международный мониторинг, – новый коронавирус SARS-CoV-2¹. В рассматриваемом эпидемическом сезоне его активность была значительно ниже по сравнению с предыдущими сезонами (в основном частота положительных проб не превышала 10,0%, за исключением летних месяцев, в период которых регистрировали максимальные показатели – до 13,0%), при этом его наибольшая активность была отмечена в странах Европейского региона ВОЗ. Суммарно к 15 сентября 2024 г. в мире было зарегистрировано 776 301 484 случая инфицирования SARS-CoV-2, 7 066 329 (0,9%) из которых – с летальным исходом. Тройку лидеров по числу инфицированных составили страны Европы (36,0%), Тихоокеанского региона (27,0%) и Америки (25,0%). В то же время тройку лидеров по частоте летальных исходов составили страны Европы (32,0%), Америки (43,0%) и Юго-Восточной Азии (11,0%). Прослежена зависимость активности SARS-CoV-2 от активности вирусов гриппа; складывается впечатление, что в отличие от предыдущих лет на фоне высокой активности вирусов гриппа снижается активность SARS-CoV-2. Можно предположить, что SARS-CoV-2 «занял свою нишу» в структуре классических ОРВИ.

Кроме того, в популяции этого вируса также были отмечены новые варианты с доминированием в определенные периоды. В начале сезона (октябрь 2023 г.) наиболее часто детектировали варианты ХВВ 1,5+F456 (64,5%), ВА.2 (20,0%) и ВА.2.75 (8,0%). В последующие месяцы был отмечен рост варианта ВА.2.86 (с ноября 2023 г.), и уже к январю 2024 г. его доленое участие составило 92,0%. Далее в циркуляцию вошли новые варианты по линии ВА.2.86, в частности JN.1, изменчивость которого регистрировали в последующие месяцы. JN.1 стал «родоначальником» популяции штаммов, получившей название FLiRT. В период сентября 2024 г. среди наиболее распространенных субклайдов FLiRT в Европейском регионе стали такие представители, как KP.3.1.1 (45%), ХЕС (13%), KP.3.1 (11%), JN.1 (9%), JN.1.11 (3%), JN.1.16 (3%), JN.1.9 (3%), KP.2 (3%)⁵.

А.А. Соминина и соавт. сообщили об изменениях в этиологической структуре средней и тяжелой форм ОРВИ в период пандемии COVID-19, в частности, значительном снижении частоты детекции вирусов гриппа и HRsV (2020–2021 гг.), росте числа случаев HMPV- и HRV-инфекций; росте удельного веса HRsV-инфекции у детей на фоне достоверного снижения частоты COVID-19 (2022–2023 гг.) [3]. В отделениях реанимации и интенсивной терапии у детей в постпандемический период чаще всего выявляли HRsV-инфекцию, у взрослых – SARS-CoV-2. Полученные в рамках настоящей работы данные в определенной степени подтверждают выявленные ранее тенденции.

Особую обеспокоенность продолжает вызывать способность вирусов гриппа птиц и свиней инфицировать людей, что нередко приводит к тяжелым случаям заболевания⁷ [10]. Среди наиболее патогенных – вирусы гриппа А с подтипом гемагглютинина Н5, Н7 и Н9.

В период сентября 2023 г. – августа 2024 г. в некоторых странах мира инфицирование вирусом гриппа птиц А(Н5N1) было подтверждено в 23 случаях (Камбоджа – 14, США – 6, по 1 случаю в Китае, Австралии и Вьетнаме), А(Н5N6) – 5 случаев (Китай), А(Н9N2) – 14 случаев (Китай – 11, по 1 случаю в Гане, Индии и Вьетнаме), А(Н10N3) – 1 случай (Китай), А(Н10N5) – 1 случай (Китай); инфицирование вирусами гриппа свиней А(Н1N1)v – 5 случаев (США, Вьетнам, Бразилия, Испания, Швейцария), А(Н1N2)v – 5 случаев (США – 4, Великобритания – 1), А(Н3N2)v – 1 случай (Канада)⁸.

С 2024 г. в США регистрируют случаи инфицирования фермеров вирусом гриппа птиц А(Н5N1) от коров (клайд 2.3.4.4.b, генотип В3.13) и от птиц на птицефабриках (генотипа D1.1)⁶. При этом случаев передачи от человека к человеку не регистрировали с 2007 г. Возможно, это коррелирует с данными в опытах на хорьках, где было показано, что вирус клайда 2.3.4.4.b, включая генотип В3.13, достаточно хорошо передавался при прямом контакте и крайне ограниченно – при воздушно-капельном [11]. Современные вирусологические и эпидемиологические данные показывают, что несмотря на способность вирусов гриппа птиц инфицировать людей, по своим свойствам они остаются птичьими без «признаков» адаптации к млекопитающим, хотя события 2024 г. в США утверждают обратное: вирус гриппа птиц А(Н5N1) смог инфицировать коров, а от коров произошло инфицирование людей. Все вышесказанное определяет необходимость дальнейших исследований и контроля.

Заключение

Эпидемический сезон 2023–2024 гг. имел свои особенности и, в частности, на фоне относительно низкой активности SARS-CoV-2 и его новых вариантов характеризовался более ранним началом, наибольшей активностью вируса гриппа А, причем страны мира различались по доминирующему подтипу (А(Н1N)pdm09 или А(Н3N2)), а также доленому участию вируса гриппа В линии В/Виктория-подобных; вирус гриппа линии В/Ямагата-подобных не проявлял свою активность с марта 2020 г. В зависимости от активности типа/подтипа вируса гриппа в определенные периоды сезона отмечены различия по показателям заболеваемости, вовлеченности возрастных групп, летальности. По антигенным и молекулярно-генетическим свойствам популяция эпидемических штаммов вирусов гриппа была близка вирусам,

⁷Опубликованы рекомендации по штаммовому составу вакцин против гриппа на эпидемический сезон 2025 г. в Южном полушарии; 2024. Доступно по: <https://www.who.int/ru/news/item/27-09-2024-recommendations-announced-for-influenza-vaccine-composition-for-the-2025-southern-hemisphere-influenza-season>

⁸Influenza (avian and other zoonotic). Доступно по: https://www.who.int/health-topics/influenza-avian-and-other-zoonotic#tab=tab_1

входившим в состав гриппозных вакцин, рекомендованных экспертами ВОЗ в сезоне 2022–2023 гг., что предполагает их высокую эффективность; сохранен благоприятный профиль чувствительности к препаратам с антинейраминидазной активностью, а также ингибитору фермента, синтезирующего матричную РНК вируса гриппа. Тройку «лидеров» в структуре сезонных ОРВИ представляли HRV (5,9%), HRsV (2,4%) и HCoV (2,1%). В странах мира продолжают регистрировать случаи инфицирования людей вирусами гриппа птиц и свиней. Все вышесказанное указывает на актуальность исследований и полученных данных в рамках проводимого надзора за циркуляцией вирусов гриппа.

ЛИТЕРАТУРА

- Бурцева Е.И., Колобухина Л.В., Воронина О.Л., Игнагьева А.В., Мукашева Е.А., Панова А.Д. и др. Особенности циркуляции возбудителей ОРВИ на фоне появления и широкого распространения SARS-CoV-2 в 2018–2021 годы. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2022; 21(4): 16–26. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-4-16-26> <https://elibrary.ru/rnyfoi>
- Бурцева Е.И., Колобухина Л.В., Панова А.Д., Мукашева Е.А., Краснослободцев К.Г., Кириллова Е.С. и др. Свойства вирусов гриппа, вызвавших эпидемические подъемы заболеваемости в России и странах мира в 2022–2023 гг. Эффективность вакцинопрофилактики. *Вопросы вирусологии*. 2024; 69(1): 42–55. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-211> <https://elibrary.ru/zqtfnx>
- Соминина А.А., Даниленко Д.М., Комиссаров А.Б., Писарева М.М., Мусаева Т.Д., Столяров К.А. и др. Изменения этиологической структуры тяжелых острых респираторных вирусных инфекций у детей и взрослых под влиянием пандемии COVID-19. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2024; 101(3): 327–41. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-532> <https://elibrary.ru/jmtwkj>
- Петрова П.А., Коновалова Н.И., Бояринцева А.Ю., Даниленко Д.М., Васильева А.Д., Шелепанова Т.Н. и др. Этиологическая характеристика эпидемий гриппа на территории России в период пандемии COVID-19 в 2020–2023 гг. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2024; 23(3): 88–97. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-3-88-97> <https://elibrary.ru/ofrzjh>
- Карпова Л.С., Пелих М.Ю., Поповцева Н.М., Столярова Т.П., Волик К.М., Столяров К.А. Коронавирусная инфекция, вызванная вариантом «омикрон» и его дочерними геновариантами в России (2022–2023 гг.). *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2024; 23(2): 36–49. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-2-36-49> <https://elibrary.ru/uqdnmi>
- Карпова Л.С., Комиссаров А.Б., Столяров К.А., Поповцева Н.М., Столярова Т.П., Пелих М.Ю. и др. Особенности эпидемического процесса COVID-19 в каждую из пяти волн заболеваемости в России. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2023; 22(2): 23–36. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-2-23-36> <https://elibrary.ru/udxfpr>
- Пшеничная Н.Ю., ред. *Грипп и ОРВИ в XXI веке: руководство для врачей*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2024. <https://doi.org/10.33029/9704-8433-3-IAR-2024-1-304>
- Zhou B., Lin X., Wang W., Halpin R.A., Bera J., Stockwell T.B., et al. Universal influenza B virus genomic amplification facilitates, sequencing, diagnostics, and reverse genetics. *J. Clin. Microbiol.* 2014; 52(5): 1330–7. <https://doi.org/10.1128/jcm.03265-13>
- Zhou B., Donnelly M.E., Scholes D.T., St George K., Hatta M., Kawaoka Y., et al. Single-reaction genomic amplification accelerates sequencing and vaccine production for classical and swine origin human influenza A viruses. *J. Virol.* Oct. 2009; 83(19): 10309–13. <https://doi.org/10.1128/jvi.01109-09>
- Charostad J., Rezaei Zadeh Rukerd M., Mahmoudvand S., Bashash D., Hashemi S.M.A., Nakhaie M., et al. A comprehensive review of highly pathogenic avian influenza (HPAI) H5N1: An imminent threat at doorstep. *Travel Med. Infect. Dis.* 2023; 55: 102638. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2023.102638>
- Belser J.A., Sun X., Pulit-Penalzo J.A., Maines T.R. Fatal infection in ferrets after ocular inoculation with highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus. *Emerg. Infect. Dis.* 2024; 30(7): 1484–7. <https://doi.org/10.3201/eid3007.240520>
- view of highly pathogenic avian influenza (HPAI) H5N1: An imminent threat at doorstep. *Travel Med. Infect. Dis.* 2023; 55: 102638. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2023.102638>
- Belser J.A., Sun X., Pulit-Penalzo J.A., Maines T.R. Fatal infection in ferrets after ocular inoculation with highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus. *Emerg. Infect. Dis.* 2024; 30(7): 1484–7. <https://doi.org/10.3201/eid3007.240520>

REFERENCES

- Burtseva E.I., Kolobukhina L.V., Voronina O.L., Ignatjeva A.V., Mukasheva E.A., Panova A.D., et al. Features of the circulation of ARVI pathogens during of emergence and widespread of SARS-CoV-2 in the 2018–2021. *Epidemiologiya i Vaksino profilaktika*. 2022; 21(4): 16–26. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-4-16-26> <https://elibrary.ru/rnyfoi> (in Russian)
- Burtseva E.I., Kolobukhina L.V., Panova A.D., Mukasheva E.A., Krasnoslobodtsev K.G., Kirillova E.S., et al. Properties of influenza viruses that caused epidemic increases in morbidity in Russia and countries of the world during 2022–2023. The effectiveness of vaccine prophylaxis. The effectiveness of vaccine prophylaxis. *Voprosy virusologii*. 2024; 69(1): 42–55. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-211> <https://elibrary.ru/zqtfnx> (in Russian)
- Sominina A.A., Danilenko D.M., Komissarov A.B., Pisareva M.M., Mусаeva T.D., Stolyarov K.A., et al. Changes in the etiological structure of severe acute respiratory viral infections in children and adults under the influence of the COVID-19 pandemic. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2024; 101(3): 327–41. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-532> <https://elibrary.ru/jmtwkj> (in Russian)
- Petrova P.A., Konovalova N.I., Boyarintseva A.Y., Danilenko D.M., Vasilieva A.D., Shelepanova T.N., et al. Etiologic characteristics of influenza epidemics on the territory of Russia in the period of pandemic COVID-19 in 2020–2023. *Epidemiologiya i Vaksino profilaktika*. 2024; 23(3): 88–97. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-3-88-97> <https://elibrary.ru/ofrzjh> (in Russian)
- Karpova L.S., Pelikh M.Yu., Popovtseva N.M., Stolyarova T.P., Volik K.M., Stolyarov K.A. Coronavirus infection caused by the omicron variant and its daughter genovariants in Russia (2022–2023). *Epidemiologiya i Vaksino profilaktika*. 2024; 23(2): 36–49. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-2-36-49> <https://elibrary.ru/uqdnmi> (in Russian)
- Karpova L.S., Komissarov A.B., Stolyarov K.A., Popovtseva N.M., Stolyarova T.P., Pelikh M.Yu., et al. Features of the COVID-19 Epidemic Process in Each of the Five Waves of Morbidity in Russia. *Epidemiologiya i Vaksino profilaktika*. 2023; 22(2): 23–36. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-2-23-36> <https://elibrary.ru/udxfpr> (in Russian)
- Pshenichnaya N.Yu., ed. *Influenza and Acute Respiratory Viral Infections in the XXI Century: A Guide for Doctors [Gripp i ORVI v XXI veke: rukovodstvo dlya vrachej]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2024. <https://doi.org/10.33029/9704-8433-3-IAR-2024-1-304> (in Russian)
- Zhou B., Lin X., Wang W., Halpin R.A., Bera J., Stockwell T.B., et al. Universal influenza B virus genomic amplification facilitates, sequencing, diagnostics, and reverse genetics. *J. Clin. Microbiol.* 2014; 52(5): 1330–7. <https://doi.org/10.1128/jcm.03265-13>
- Zhou B., Donnelly M.E., Scholes D.T., St George K., Hatta M., Kawaoka Y., et al. Single-reaction genomic amplification accelerates sequencing and vaccine production for classical and swine origin human influenza A viruses. *J. Virol.* Oct. 2009; 83(19): 10309–13. <https://doi.org/10.1128/jvi.01109-09>
- Charostad J., Rezaei Zadeh Rukerd M., Mahmoudvand S., Bashash D., Hashemi S.M.A., Nakhaie M., et al. A comprehensive review of highly pathogenic avian influenza (HPAI) H5N1: An imminent threat at doorstep. *Travel Med. Infect. Dis.* 2023; 55: 102638. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2023.102638>
- Belser J.A., Sun X., Pulit-Penalzo J.A., Maines T.R. Fatal infection in ferrets after ocular inoculation with highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus. *Emerg. Infect. Dis.* 2024; 30(7): 1484–7. <https://doi.org/10.3201/eid3007.240520>

Информация об авторах:

Бурцева Елена Ивановна✉ – д-р мед. наук, заведующая лабораторией этиологии и эпидемиологии гриппа Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: elena-burtseva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2518-6801>

Бреслав Наталья Владимировна – канд. биол. наук, старший научный сотрудник ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: n.belyakova1983@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6946-5119>

Мукашева Евгения Андреевна – научный сотрудник ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: mukasheva_evgeniya@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5688-5309>

Краснослободцев Кирилл Геннадьевич – научный сотрудник ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: kkg_87@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1745-9128>

Кириллова Елена Сергеевна – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: esshevchenko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7977-7530>

Трушак Светлана Викторовна – канд. биол. наук, старший научный сотрудник ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: s.trushakova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9610-3041>

Комарова Ирина Александровна – ассистент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия. E-mail: mikhaira@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0483-7433>

Феодоритова Елена Леонидовна – научный сотрудник ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: flulab@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1472-1357>

Панова Анна Дмитриевна – младший научный сотрудник ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: ainushgnomello@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9322-6273>

Кистенева Лидия Борисовна – руководитель лаборатории ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: lborisovna2007@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7336-409X>

Хлопова Ирина Николаевна – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: khloпова.ira@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7419-590X>

Кружкова Ирина Сергеевна – младший научный сотрудник ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: irina-kru@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1983-481X>

Крепкая Анастасия Сергеевна – младший научный сотрудник Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: nastya18-96@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7272-4011>

Морозова Екатерина Олеговна – канд. биол. наук, старший научный сотрудник ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: katerina.garina@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0001-3367-6168>

Игнатъева Анна Викторовна – канд. биол. наук, старший научный сотрудник ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: valgella@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6206-2299>

Комиссаров Андрей Борисович – заведующий лабораторией молекулярной вирусологии ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородиной» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: andrey.komissarov@influenza.spb.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1733-1255>

Тюрин Игорь Николаевич – канд. мед. наук, главный врач ГБУЗ «ИКБ № 1» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия. E-mail: tyurin.dti@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5696-1586>

Самков Алексей Александрович – заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «ИКБ № 1» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия. E-mail: a.a.samkov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0365-3096>

Антипья Наталья Александровна – заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «ИКБ № 1» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия. E-mail: natadoc70@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8578-2838>

Участие авторов: Бурцева Е.И. – организация и дизайн исследования, анализ результатов, подготовка статьи; Бреслав Н.В. – изучение чувствительности эпидемических штаммов к противогриппозным препаратам, подготовка текста и отправка в редакцию; Мукашева Е.А. – ПЦР-исследования, изучение антигенных свойств эпидемических штаммов; Краснослободцев К.Г. – ПЦР-исследования, депонирование данных в GenBank; Кириллова Е.С. – изоляция и типирование эпидемических штаммов; Трушак С.В. – ПЦР-исследования, пробоподготовка к секвенированию; Комарова И.А. – сбор и обработка данных по заболеваемости и госпитализации; Феодоритова Е.Л. – сбор и обработка данных по заболеваемости и госпитализации, данным лабораторной диагностики; Панова А.Д. – анализ и статистическая обработка полученных результатов; Кистенева Л.Б. – сбор клинических материалов и информации по ТОРИ; Хлопова И.Н. – сбор клинических материалов и информации по ТОРИ; Кружкова И.С. – сбор клинических образцов; Крепкая А.С. – изоляция и типирование эпидемических штаммов; Морозова Е.О. – ПЦР-исследования, пробоподготовка; Игнатъева А.В. – изоляция и типирование эпидемических штаммов; Комиссаров А.Б. – секвенирование эпидемических штаммов; Тюрин И.Н. – организационно-методическая работа по дизайну исследования; Самков А.А. – организационно-методическая работа по дизайну исследования; Антипья Н.А. – организационно-методическая работа по дизайну исследования.

Поступила 24.02.2025

Принята в печать 18.04.2025

Опубликована 30.06.2025

Information about the authors:

Elena I. Burtseva✉ – ScD, Head of influenza etiology and epidemiology laboratory The N.F. Gamaleya Research Center of Epidemiology and Microbiology of Ministry of Health, Moscow, Russia. E-mail: elena-burtseva@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0003-2518-6801>

Natalya V. Breslav – PhD, Senior Researcher The N.F. Gamaleya Research Center of Epidemiology and Microbiology of Ministry of Health, Moscow, Russia. E-mail: n.belyakova1983@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6946-5119>

Evgenia A. Mukasheva – Research Associate The N.F. Gamaleya Research Center of Epidemiology and Microbiology of Ministry of Health, Moscow, Russia. E-mail: mukasheva_evgeniya@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5688-5309>

Kirill G. Krasnoslobodtsev – Research Associate The N.F. Gamaleya Research Center of Epidemiology and Microbiology of Ministry of Health, Moscow, Russia. E-mail: kkg_87@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1745-9128>

Elena S. Kirillova – PhD, Leading Researcher The N.F. Gamaleya Research Center of Epidemiology and Microbiology of Ministry of Health, Moscow, Russia. E-mail: esshevchenko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7977-7530>

Svetlana V. Trushakova – PhD, Senior Researcher The N.F. Gamaleya Research Center of Epidemiology and Microbiology of Ministry of Health, Moscow, Russia. E-mail: s.trushakova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9610-3041>

Irina A. Komarova – Assistant of the Department of Infectious Diseases Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Vladivostok, Russia. E-mail: mikhaira@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0483-7433>

Elena L. Feodoritova – Research Associate The N.F. Gamaleya Research Center of Epidemiology and Microbiology of Ministry of Health, Moscow, Russia. E-mail: flulab@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1472-1357>

Anna D. Panova – junior research assistant The N.F. Gamaleya Research Center of Epidemiology and Microbiology of Ministry of Health, Moscow, Russia. E-mail: ainushgnomello@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9322-6273>

Lidiya B. Kisteneva – head of laboratory The N.F. Gamaleya Research Center of Epidemiology and Microbiology of Ministry of Health, Moscow, Russia. E-mail: lborisovna2007@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7336-409X>

Irina N. Khlopova – PhD, Leading Researcher The N.F. Gamaleya Research Center of Epidemiology and Microbiology of Ministry of Health, Moscow, Russia. E-mail: khlopova.ira@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7419-590X>

Irina S. Kruzhkova – junior research assistant The N.F. Gamaleya Research Center of Epidemiology and Microbiology of Ministry of Health, Moscow, Russia. E-mail: irina-kru@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1983-481X>

Anastasiya S. Krepkaiya – junior research assistant The N.F. Gamaleya Research Center of Epidemiology and Microbiology of Ministry of Health, Moscow, Russia. E-mail: nastya18-96@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7272-4011>

Ekaterina O. Morozova – PhD, Senior Researcher The N.F. Gamaleya Research Center of Epidemiology and Microbiology of Ministry of Health, Moscow, Russia. E-mail: katerina.garina@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0001-3367-6168>

Anna V. Ignatieva – PhD, Senior Researcher The N.F. Gamaleya Research Center of Epidemiology and Microbiology of Ministry of Health, Moscow, Russia. E-mail: valgella@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6206-2299>

Andrey B. Komissarov – Head of the Laboratory of Molecular Virology Research institute of influenza named after A.A. Smorodintsev of Ministry of Health, St. Petersburg, Russia. E-mail: andrey.komissarov@influenza.spb.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1733-1255>

Igor N. Tyurin – PhD, Chief Physician of Clinical Hospital for Infectious Diseases No. 1, Department of Health of Moscow, Moscow, Russia. E-mail: tyurin.dti@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5696-1586>

Aleksey A. Samkov – Deputy Chief Medical Officer of Clinical Hospital for Infectious Diseases No. 1, Department of Health of Moscow, Moscow, Russia. E-mail: a.a.samkov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0365-3096>

Natalya A. Antipjat – Deputy Chief Medical Officer of Clinical Hospital for Infectious Diseases No. 1, Department of Health of Moscow, Moscow, Russia. E-mail: natadoc70@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8578-2838>

Contribution: Burtseva E.I. – organization and design of the study, analysis of the results, preparation of the article; Breslav N.V. – study of the sensitivity of epidemic strains to anti-influenza drugs, preparation of the text and sending to the editor; Mukasheva E.A. – PCR studies, study of the antigenic properties of epidemic strains; Krasnoslobodtsev K.G. – PCR studies, deposition data in GenBank; Kirillova E.S. – isolation and typing of epidemic strains; Trushakova S.V. – PCR studies, sample preparation for sequencing; Komarova I.A. – collection and processing of data on morbidity and hospitalization; Feodoritova E.L. – collection and processing of data on morbidity and hospitalization, laboratory diagnostic data; Panova A.D. – analysis and statistical processing of the results; Kisteneva L.B. – collection of clinical materials and information on TORI; Khlopova I.N. – collection of clinical materials and information on TORI; Kruzhkova I.S. – collection of clinical samples; Krepkaiya A.S. – isolation and typing of epidemic strains; Morozova E.O. – PCR studies, sample preparation; Ignatieva A.V. – isolation and typing of epidemic strains; Komissarov A.B. – sequencing of epidemic strains; Tyurin I.N. – organizational and methodological work on research design; Samkov A.A. – organizational and methodological work on design research; Antipyat N.A. – organizational and methodological work on research design.

Received 24 February 2025

Accepted 18 April 2025

Published 30 June 2025

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-308>

© ЕМЦОВА К.Ф., СПИРИДОНОВА Е.В., ОМИГОВ В.В., МОИСЕЕВА А.А., ДАНИЛЕНКО Е.И., ТАРАНОВ О.С., 2025



Ультраструктурная организация и репродукция вирионов в клетках линии Vero (E6) в условиях моноинфицирования вирусом гриппа A/H1N1 pmd09 и коинфицирования в сочетании с SARS-CoV-2 (штаммы Delta и Omicron)

Емцова К.Ф., Спиридонова Е.В., Омигов В.В.✉, Моисеева А.А., Даниленко Е.И., Таранов О.С.

ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор), 630559, Новосибирская область, р.п. Кольцово, Россия

Резюме

Введение. РНК-содержащие вирусы, в особенности вирусы гриппа, представляют высокую эпидемиологическую значимость. Манифестация COVID-19 привела к регистрации случаев коинфекции, патогенез которой в значительной степени неясен. Линия Vero (E6) широко применяется для исследования морфогенеза различных вирусов, включая грипп и коронавирусы.

Цель работы – исследование ультраструктуры клеток линии Vero (E6) и репродукции вирусных частиц при моноинфицировании вирусом гриппа А и коинфицирования этого вируса с двумя геновариантами SARS-CoV-2 в динамике через 6, 18 и 24 ч после инокуляции.

Материалы и методы. Для проведения *in vitro* исследования воздействия вирусной инфекции и анализа динамики изменения количества внутриклеточных вирусных частиц использовали модель клеточной линии Vero (E6). В исследовании задействовали 4 экспериментальные группы: клетки линии Vero (E6), моноинфицированные вирусом гриппа штамма A/H1N1 pmd09 в дозовой нагрузке 0,1 MOI; клетки линии Vero (E6), коинфицированные вирусом гриппа штамма A/H1N1 pmd09 в сочетании со штаммом Delta SARS-CoV-2 в суммарной дозовой нагрузке 0,1 MOI; клетки линии Vero (E6), коинфицированные вирусом гриппа штамма A/H1N1 pmd09 в сочетании со штаммом Omicron SARS-CoV-2 в суммарной дозовой нагрузке 0,1 MOI. В каждой исследуемой группе осуществляли отбор клеток на временных точках 6, 18 и 24 ч.

Результаты. Во всех группах спустя 6 ч патологических структур, помимо вирусосодержащих транспортных везикул, не выявлено. Через 18 ч была отмечена вакуолизация эндоплазматического ретикулума, в разной степени характерная для всех исследуемых групп. Спустя 24 ч во всех группах ультраструктурные изменения встречались сравнительно чаще относительно этапов 6 и 18 ч и выражались в вакуолизации органелл и/или уплотнении цитоплазмы. Статистический анализ динамики количества вирусных частиц внутри групп показал тенденцию на возрастание этого параметра до стадии 24 ч в группе моноинфицирования. Однако ни одна из групп коинфекции не демонстрировала тенденции на изменение количества вирусных частиц, поскольку статистически значимых различий между стадиями 6, 18 и 24 ч выявлено не было.

Заключение. Полученные результаты позволили выдвинуть предположение о том, что взаимодействие вирусов гриппа A/H1N1 pmd09 и SARS-CoV-2 способствовало общему снижению образования новых вирионов в клетках линии Vero (E6) в обоих случаях коинфицирования.

Ключевые слова: H1N1; SARS-CoV-2; коинфекция; Vero (E6)

Для цитирования: Емцова К.Ф., Спиридонова Е.В., Омигов В.В., Моисеева А.А., Даниленко Е.И., Таранов О.С. Ультраструктурная организация и репродукция вирионов в клетках линии Vero (E6) в условиях моноинфицирования вирусом гриппа A/H1N1 pmd09 и коинфицирования в сочетании с SARS-CoV-2 (штаммы Delta и Omicron). *Вопросы вирусологии*. 2025; 70(3): 246–253 DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-308> EDN: <https://elibrary.ru/hblzsl>

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Благодарности. Авторы выражают признательность сотрудникам отдела «Коллекции микроорганизмов» ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора за предоставленный материал.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ORIGINAL STUDY ARTICLE

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-308>

Ultrastructural organization and reproduction of virions in Vero (E6) cells in influenza A/H1N1 pmd09 virus mono-infection and coinfection with SARS-CoV-2 (Delta and Omicron strains)

Ksenia F. Emtsova, Ekaterina V. Spiridonova, Vladimir V. Omigov[✉], Anastasia A. Moiseeva, Elena I. Danilenko, Oleg S. Taranov

State Scientific Center for Virology and Biotechnology «Vector» of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumer Rights Protection and Human Welfare (Rospotrebnadzor), 630559, Novosibirsk Region, Koltsovo, Russia

Abstract

Introduction. RNA-containing viruses, especially influenza viruses, are of high epidemiological significance. The manifestation of COVID-19 has led to the registration of coinfection cases, the pathogenesis of which is poorly studied. The Vero (E6) cell line is widely used to study the morphogenesis of various viruses, including influenza and coronavirus.

The aim of the work is to study the ultrastructure of Vero (E6) cells and the reproduction of viral particles during mono-infection with the influenza A virus and coinfection of this virus with two SARS-CoV-2 genovariants in dynamics 6, 18 and 24 hours after inoculation.

Materials and methods. The Vero (E6) cell line model was used for *in vitro* study of the viral infection effects and an analysis of the dynamics of changes in the number of intracellular viral particles. The study involved 4 experimental groups: Vero (E6) cells mono-infected with the influenza virus strain A/H1N1 pmd09 at a dose of 0.1 MOI; Vero (E6) cells co-infected with the influenza virus strain A/H1N1 pmd09 and Delta strain of SARS-CoV-2 at a total dose of 0.1 MOI; Vero (E6) cells co-infected with the influenza virus strain A/H1N1 pmd09 and Omicron strain of SARS-CoV-2 at a total dose of 0.1 MOI. In each study group, cells were monitored at time points of 6, 18, and 24 hours.

Results. After 6 h, no pathological structures were detected in all groups, except for virus-containing transport vesicles. After 18 h, vacuolization of the ER of varying degree was noted in all the studied groups. After 24 h, ultrastructural changes, namely vacuolization of organelles and/or compaction of the cytoplasm, were encountered in all groups comparatively more frequently than at 6 h and 18 h time points. The dynamics of the number of viral particles increased significantly by 24 h time point in the mono-infection group. However, none of the coinfection groups demonstrated a tendency for the number of viral particles to change, since no statistically significant differences were found between the 6 h, 18 h, and 24 h stages.

Conclusion. The results obtained suggested that the interaction between A/H1N1 pmd09 and SARS-CoV-2 viruses contributed to an overall decrease in the formation of new virions in Vero (E6) cells in both cases of coinfection.

Keywords: H1N1; SARS-CoV-2; coinfection; Vero (E6)

For citation: Emtsova K.F., Spiridonova E.V., Omigov V.V., Moiseeva A.A., Danilenko E.I., Taranov O.S. Ultrastructural organization and reproduction of virions in Vero (E6) cells in influenza A/H1N1 pmd09 virus mono-infection and coinfection with SARS-CoV-2 (Delta and Omicron strains). *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2025; 70(3): 246–253 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-308> EDN: <https://elibrary.ru/hblzsl>

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Acknowledgment. The authors express their gratitude to all the employees of the departments «Zoonotic infections and influenza» and «Collection of microorganisms» of the State Scientific Center for Virology and Biotechnology «Vector» of Rospotrebnadzor for the provided material.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Введение

За последние 15 лет наблюдалось несколько сезонных эпидемий гриппа A/H1N1 и пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [1, 2]. Вспышка коронавирусной инфекции привела к появлению множества геновариантов, среди которых варианты Delta вируса SARS-CoV-2 имели высокую патогенность в разгар пандемии [3]. В свою очередь, варианты Omicron-штамма (в частности, линия XBB.1.5) преобладали и продолжали циркулировать в популяции людей на момент 2024 г. [4]. Манифестация и всемирное распространение инфекции COVID-19 происходили на фоне продолжавшихся сезонных эпидемий

гриппа. Столь сложная эпидемиологическая ситуация привела к выявлению клинических случаев коинфицирования этими респираторными вирусами [5].

Случаи коинфекции вируса гриппа А и SARS-CoV-2 выявляются нечасто, что, с одной стороны, может быть связано с недостаточным уровнем эффективности методов диагностики [6]. С другой стороны, это может объясняться потенциальными конкурентными взаимоотношениями между вирусами [7, 8]. Патогенез коинфекции коронавируса SARS-CoV-2 и вируса гриппа A/H1N1 pmd09 в значительной степени неясен. В том числе мало изучены патологические изменения на уровне ультраструктуры, а также особенности репродукции обоих вирусов в условиях коинфициро-

вания. Среди моделей для исследования инфекций коронавируса и гриппа оптимальной с практической точки зрения является клеточная линия Vero (E6). Клетки линии Vero восприимчивы как к коронавиральной инфекции, так и к гриппу, при этом на них были продемонстрированы выраженные цитопатические изменения [9–11]. Применяя метод трансмиссионной электронной микроскопии в совокупности с программным обеспечением, возможно оптимизировать получение данных для последующего анализа.

Цель работы – исследование ультраструктуры клеток линии Vero (E6) и репродукции вирусных частиц при моноинфицировании вирусом гриппа А и коинфицирования этого вируса с двумя геновариантами SARS-CoV-2 в динамике через 6, 18 и 24 ч после инокуляции.

Материалы и методы

Вирусы. В исследовании задействовали один изолят вируса гриппа H1N1 A/California/07/2009 и два изолята коронавируса SARS-CoV-2: hCoV-19/Russia/KHM-SRC-8583/2023 (штамм Omicron, вариант XBB.1.5) и hCoV-19/Russia/Godara-delta-2804/2021 (штамм Delta). Суспензии A/H1N1 pmd09 и Omicron SARS-CoV-2 были переданы сотрудниками отдела «Зоонозных инфекций и гриппа»; штамм Delta SARS-CoV-2 был предоставлен отделом «Коллекции микроорганизмов» ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор».

Клеточные культуры. В качестве модели задействовали клеточную линию Vero (E6), любезно предоставленную отделом «Коллекции микроорганизмов» ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор». Клеточный монослой наращивали в 6-луночных планшетах на среде DMEM («Аламед», Россия). К среде добавляли 10% FBS (Fetal bovine serum, фетальная бычья сыворотка) (HyClone, США), амфотерицин В (0,25 мкг/мл), стрептомицин (100 мкг/мл) и пенициллин (100 МЕ/мл).

Для инициации инфекционного процесса к клеткам добавляли 0,2 мл вирусодержащей среды (в дозовой нагрузке 0,1 MOI). Лунки промывали 2 мл среды DMEM, содержащей антибиотики, затем добавляли среду, содержащую антибиотики и 2% FBS. Клетки инкубировали 2 сут. Передачу материала осуществляли сотрудники отдела «Коллекции микроорганизмов» в соответствии с протоколом биобезопасности – в ходе транспортировки клеточные культуры находились в пробирках, содержащих фиксатор (4% глутаральдегид).

Схема эксперимента. В исследовании задействовали следующие экспериментальные группы:

– Клетки линии Vero (E6), моноинфицированные вирусом гриппа штамма A/H1N1 pmd09 в дозовой нагрузке 0,1 MOI.

– Клетки линии Vero (E6), коинфицированные вирусом гриппа штамма A/H1N1 pmd09 в сочетании со штаммом Delta SARS-CoV-2 в суммарной дозовой нагрузке 0,1 MOI.

– Клетки линии Vero (E6), коинфицированные вирусом гриппа штамма A/H1N1 pmd09 в сочетании со штаммом Omicron SARS-CoV-2 в суммарной дозовой нагрузке 0,1 MOI.

В каждой исследуемой группе осуществляли отбор клеток на временных точках 6, 18 и 24 ч.

Трансмиссионная электронная микроскопия. Ультратонкие срезы контрастировали по Рейнольдсу и исследовали с помощью трансмиссионного электронного микроскопа модели JEM-1400 (JEOL, Япония) при ускоряющем напряжении катода, равном 80 кВ. Получение и анализ изображений выполняли с использованием цифровой камеры Veleta (Olympus, Япония) и программного обеспечения iTEM (Olympus, Япония).

Статистическая обработка. Для анализа полученных количественных данных задействовали программное обеспечение Excel 2019 (Microsoft, США). Проверку экспериментальных выборок на соответствие распределения нормальному осуществляли, применив критерий Колмогорова–Смирнова. Дальнейшее попарное сравнение и расчет *p*-значений проводили с помощью критерия Манна–Уитни. С учетом поправки Шидака, различия между выборками считали достоверными при условии $p < 0,0169$. Все значения уровня значимости ниже пороговых отображены на графиках.

Результаты

Моноинфицирование вирусом A/H1N1 pmd09 через 6, 18 и 24 ч

На первой временной точке (**6 ч** с момента инокуляции) в части образцов было отмечено присутствие крупных вакуолей в клетках, которые в большинстве случаев являлись следствием вакуолизации профилей эндоплазматического ретикулума (ЭПР) (рис. 1 А). Вирусные частицы были выявлены в состоянии адгезии с плазмолеммой или везикулярной мембраной (рис. 1 Б, В). По прошествии **18 ч** наравне с вакуолизацией элементов комплекса Гольджи и ЭПР некоторые клетки имели уплотненную гиалоплазму. Примечательно, что ядра отдельных клеток имели инвагинации ядерных мембран (рис. 1 Г). В отличие от стадии 6 ч, вирусные частицы A/H1N1 pmd09 были выявлены непосредственно в цитоплазме клеток (рис. 1 Д). Образцы клеток, полученных спустя **24 ч**, демонстрировали ультраструктурные изменения, схожие с таковыми на стадии 18 ч, – вирусные частицы были локализованы в гиалоплазме, которая, в свою очередь, была заметно высветлена (рис. 1 Е). Кариоплазма части ядер также была светлее относительно гиалоплазмы (рис. 1 Ж), а ядерные мембраны местами образовывали области инвагинации. В целом стадия 24 ч характеризовалась более выраженными внутриклеточными деструктивными изменениями относительно групп 6 и 18 ч.

При проведении статистического анализа количества вирусных частиц на клетку в группе моноинфекции вируса гриппа А был отмечен рост этого параметра на этапе 18 ч. В свою очередь, количество вирусных частиц на этапе 24 ч было также статистически значимо больше, относительно группы 6 ч (в обоих случаях $p = 0,009$). При этом

группы 18 и 24 ч не имели статистически значимых различий (рис. 1 З).

Коинфицирование вирусами Delta SARS-CoV-2 и A/H1N1 pmd09

После отбора клеток спустя **6 ч** были визуализированы структурные изменения, схожие с полученными в группе моноинфекции на аналогичной стадии, – вакуолизация цитоплазмы, обусловленная расширением профилей ЭПР (рис. 2 А). Вирусные частицы были выявлены в межклеточном простран-

стве и находились в состоянии адгезии с плазмалеммой (рис. 2 Б). Отдельно взятые клетки имели уплотненную цитоплазму, которая содержала везикулы с электронно-плотным мелкозернистым веществом (рис. 2 В). Через **18 ч** после инокуляции, подобно предыдущей стадии, у большинства клеток была отмечена вакуолизация профилей синтетического аппарата (рис. 2 Г). Однако, в отличие от предыдущей стадии, в межклеточном пространстве вирусные частицы встречались значительно реже и в основном были локализованы вдоль внутренней стороны везикулярной

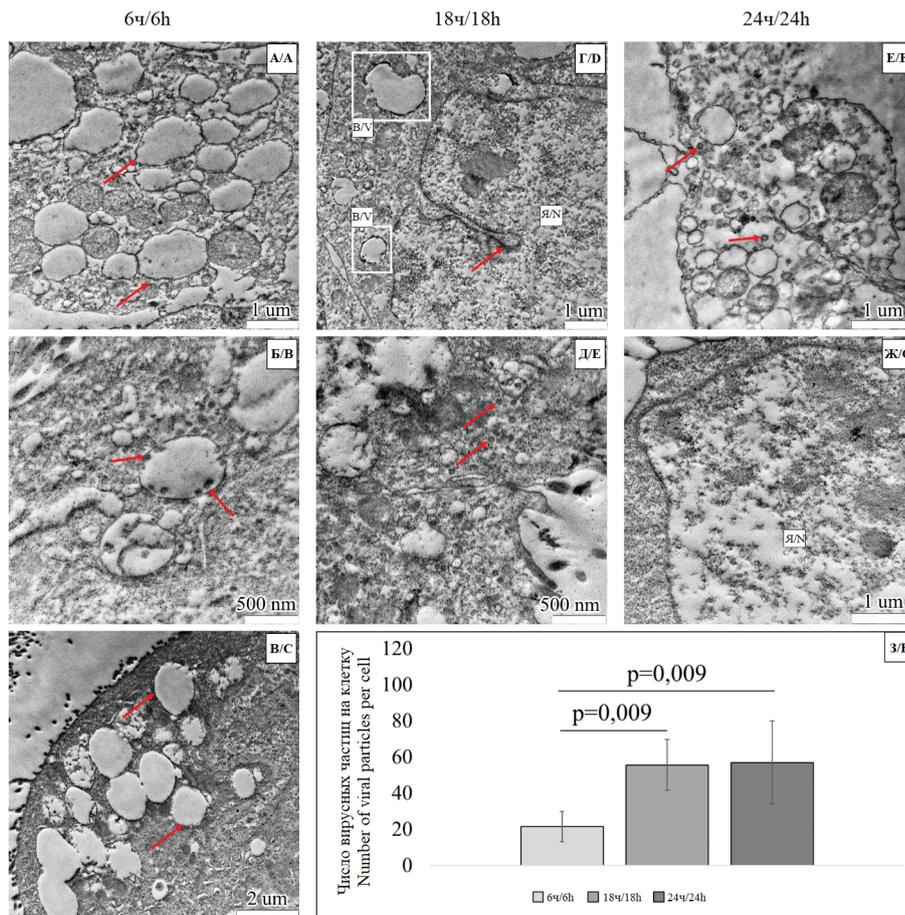


Рис. 1. Динамика ультраструктурных изменений в клетках Vero (E6) при моноинфекции штамма вируса гриппа A/H1N1 pmd09.

Электроннограммы А, Б и В соответствуют стадии 6 ч, Г и Д – стадии 18 ч, Е и Ж – стадии 24 ч.

А – участок цитоплазмы клетки с оптически светлыми зонами, представляющими собой профили ЭПР с признаками вакуолизации (стрелки). Масштаб 1 мкм; Б – участок цитоплазмы клетки с вирусосодержащими транспортными везикулами (стрелки). Масштаб 500 нм; В – участок цитоплазмы клетки с вакуолизированными полостями ЭПР (стрелки). Множественные вирусные частицы в состоянии адгезии локализованы вдоль плазмолеммы. Масштаб 2 мкм; Г – участок цитоплазмы клетки с везикулами (V) и ядром (N) с признаками инвагинации ядерных мембран (стрелка). Масштаб 1 мкм; Д – участок цитоплазмы клетки, содержащей вирусные частицы A/H1N1 pmd09 (стрелки). Масштаб 500 нм; Е – участок клетки, имеющей резко просветленную гиалоплазму, большое количество мембранных структур и свободные вирусные частицы (стрелки). Масштаб 1 мкм; Ж – фрагмент цитоплазмы клетки с ядром (N). Кариоплазма высветлена относительно гиалоплазмы. Масштаб 1 мкм; З – график типа «Bar-plot», отражающий динамику изменения количества вирусных частиц на клетку на этапах 6, 18 и 24 ч.

Fig. 1. Dynamics of ultrastructural changes in Vero (E6) cells in influenza A/H1N1 pmd09 virus monoinfection.

Electron diffraction patterns A, B, and C correspond to the 6h stage, D and E to the 18h stage, and F and G to the 24h stage.

A – a section of the cell cytoplasm with optically empty zones representing ER cell profiles with focal vacuolization (arrows). Scale bar is 1 μm; B – a section of the cell cytoplasm with virus-containing transport vesicles (arrows). Scale bar is 500 nm; C – a section of the cell cytoplasm with vacuolated ER cavities (arrows). Multiple adherent viral particles are localized along the plasma membrane. Scale bar is 2 μm; D – a section of the cell cytoplasm with vesicles (V) and a nucleus (N) with signs of invagination of the nuclear membranes (arrow). Electron diffraction pattern. Scale bar is 1 μm; E – a section of the cell cytoplasm containing A/H1N1 pmd09 viral particles (arrows). Scale bar is 500 nm; F – a section of a cell with sharply cleared hyaloplasm, a large number of membrane structures and free viral particles (arrows). Scale bar is 1 μm; G – a fragment of the cell cytoplasm with a nucleus (N). The karyoplasm is cleared relative to the hyaloplasm. Scale bar is 1 μm; H – a «Bar-plot» graph reflecting the dynamics of changes in the number of viral particles per cell at stages 6, 18 and 24 h.

мембраны (рис. 2 Д). По прошествии 24 ч, подобно стадии 18 ч, вирусные частицы были обнаружены в составе транспортных везикул (рис. 2 Е). У части ядер двойная мембрана образовывала инвагинции (рис. 2 Ж), примечательно, что подобные изменения встречались также в группе моноинфицирования вирусом гриппа А.

Количество вирусных частиц на клетку оставалось неизменным в течение всех трех сроков (рис. 2 З).

Коинфицирование вирусами Omicron SARS-CoV-2 и A/H1N1 pmd09

Спустя 6 ч в цитоплазме клеток линии Vero (Е6) было обнаружено большое количество везикул.

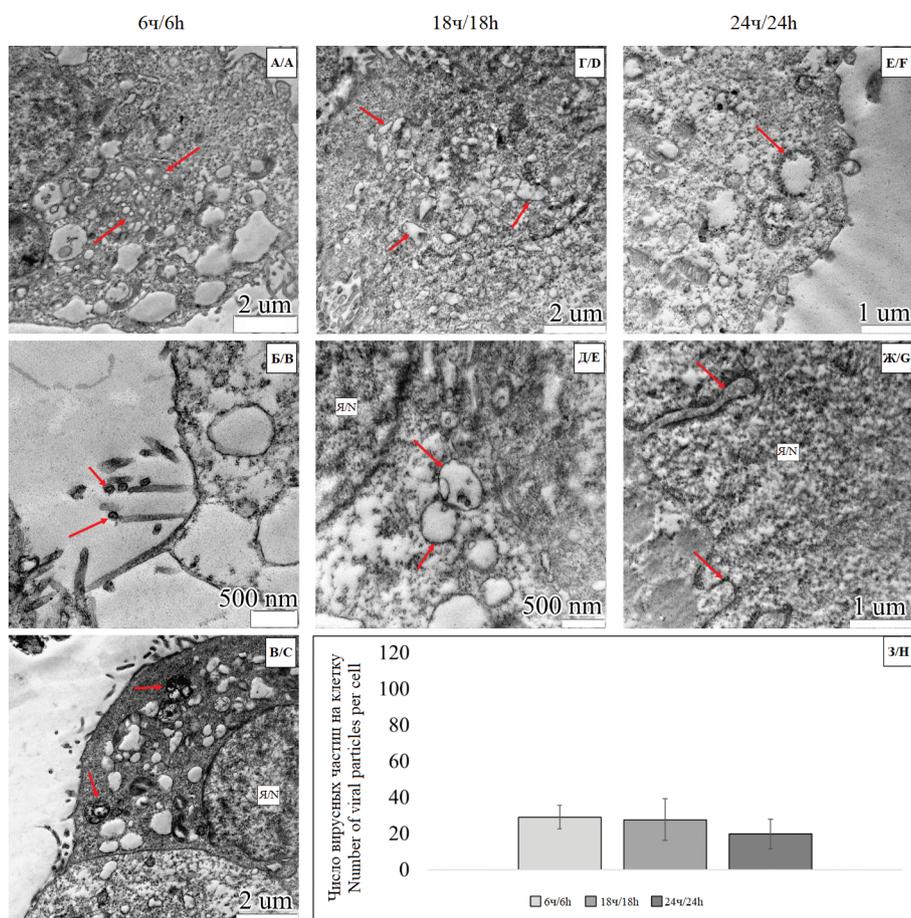


Рис. 2. Динамика ультраструктурных изменений в клетках Vero (Е6) при коинфекции штамма вируса гриппа А/Н1N1 pmd09 и штамма Delta SARS-CoV-2.

Электроннограммы А, Б и В соответствуют стадии 6 ч, Г и Д – стадии 18 ч, Е и Ж – стадии 24 ч.

А – участок цитоплазмы клетки, демонстрирующий высокую синтетическую активность: видны множественные просветы аппарата Гольджи и грЭПР (стрелки), местами с признаками вакуолизации. Масштаб 2 мкм; Б – фрагмент мембраны с микроворсинками и вирусными частицами в состоянии адгезии (стрелки). Масштаб 500 нм; В – участки двух соседних клеток. Клетка в верхней половине электроннограммы имеет сравнительно более плотную гиалоплазму, в которой локализованы везикулы, содержащие электронно-плотное вещество (стрелка). Я – ядро. Масштаб 2 мкм; Г – участок цитоплазмы клетки с высокой синтетической активностью, выраженной в вакуолизации профилей ЭПР (стрелки). Масштаб 2 мкм; Д – участок гиалоплазмы клетки, с вирусосодержащими транспортными везикулами (стрелки) вблизи ядра (N). Масштаб 500 нм; Е – фрагмент цитоплазмы клетки с вирусными частицами, локализованными вдоль внутренней стороны везикулярной мембраны (стрелка). Масштаб 1 мкм; Ж – участок клеточного ядра (N) с признаками инвагинации ядерных мембран (стрелка). Масштаб 1 мкм; З – график типа «Bar-plot», отражающий динамику изменения количества вирусных частиц на клетку на этапах 6, 18 и 24 ч.

Fig. 2. Dynamics of ultrastructural changes in Vero (E6) cells coinfecting with the A/H1N1 pmd09 influenza virus and the Delta strain of SARS-CoV-2.

Electron diffraction patterns A, B, and C correspond to the 6-h stage, D and E to the 18-h stage, and F and G to the 24-h stage.

A – a cell region demonstrating high synthetic activity: multiple lumens of the Golgi apparatus and rER (arrows) are visible, with signs of vacuolization in places. Scale bar is 2 μm; B – fragments of the membrane with microvilli and viral particles in the adhesion state (arrows). Scale bar is 500 nm; C – sections of two preserved cells. The cell in the upper part of the electronogram has a comparatively denser hyaloplasm, in which vesicles containing electron-dense substance are localized (arrow). N – nucleus. Scale bar is 2 μm; D – a section of the cell cytoplasm with high synthetic activity, expressed in vacuolization of the ER profiles (arrows). Scale bar is 2 μm; E – a section of the cell hyaloplasm with virus-containing transport vesicles (arrows) near the nucleus (N). Scale bar is 500 nm; F – a fragment of the cell cytoplasm with viral particles localized along the periphery of the vesicular membrane (arrow). Scale bar is 1 μm; G – a section of the cell nucleus (N) with signs of invagination of the nuclear membranes (arrow). Scale bar is 1 μm; H – a «Bar-plot» graph reflecting the dynamics of changes in the number of viral particles per cell at stages 6, 18 and 24 h.

Обсуждение

Как и в случае предыдущих двух групп, в основном они представляли собой вакуолизованные полости синтетического аппарата клетки (рис. 3 А). Через 18 ч после введения вирусосодержащей суспензии в культуральную среду в цитоплазме клеток Vero были обнаружены вирусные частицы, а также везикулы с зернистым содержимым. Часть везикул была локализована вблизи аппарата Гольджи и, в отличие от группы 6 ч, эти везикулы были двухмембранными (рис. 3 Б). Через 24 ч после инокуляции некоторые клетки имели признаки деструкции, выраженные в уплотнении хроматина и цитоплазмы (рис. 3 В). Цитопатические изменения в остальных клетках значительно не отличались от таковых у предыдущей группы и характеризовались вакуолизацией ЭПР и комплекса Гольджи и присутствием в цитоплазме транспортных вирусосодержащих везикул.

Количество вирусных частиц на клетку на всех этапах исследования статистически значимо не изменялось (рис. 3 Г). Аналогичная динамика также прослеживалась для группы коинфицирования Delta SARS-CoV-2 и A/H1N1 pmd09.

В соответствии с полученными результатами, для экспериментальных групп была выявлена следующая динамика: с увеличением прошедшего с момента инокуляции времени отмечено повышение разнообразия и усиление выраженности ультраструктурных изменений, таких как присутствие в цитоплазме транспортных вирусосодержащих везикул, инвагинации ядерных мембран, вакуолизация полостей синтетического аппарата клеток, резкое изменение плотности цитоплазмы (в сторону уплотнения или, напротив, высветления). Эти цитопатические изменения напрямую связаны со взаимодействием вирусов и клеточных систем, поскольку структурная реорганизация органелл играет критическую роль для обеспечения внутриклеточного транспорта вирусных частиц и создания условий для реализации вирусных репликативных процессов. В совокупности эти процессы способствуют наработке внутриклеточных вирусных частиц, которые впоследствии высвобождаются путем экзоцитоза [12].

На этапе 6 ч характерным для всех исследуемых групп признаком было формирование транспортных

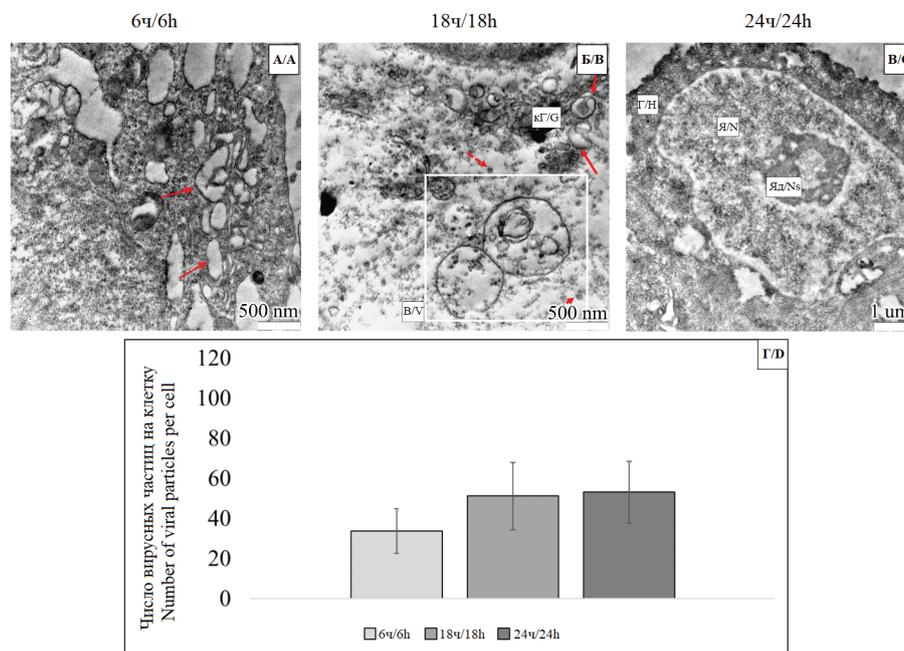


Рис. 3. Динамика ультраструктурных изменений в клетках Vero (E6) при коинфекции штамма вируса гриппа A/H1N1 pmd09 и штамма Omicron SARS-CoV-2.

Электроннограмма А соответствует стадии 6 ч, В – стадии 18 ч, В – стадии 24 ч.

А – участок цитоплазмы клетки с органоидами в состоянии вакуолизации (стрелки). Масштаб 500 нм; В – участок гиалоплазмы клетки с профилями комплекса Гольджи (GC), часть которых имеет двойную мембрану (сплошные стрелки), и везикулами вблизи него (V); свободные вирусные частицы локализованы в гиалоплазме (пунктирные стрелки). Масштаб 500 нм; В – клетка в состоянии деструкции, обзорная электроннограмма. Гиалоплазма (H) имеет повышенную плотность. Ядро (N) содержит ядрышко (Ns), хроматин уплотнен. Масштаб 1 мкм; Г – график типа «Bar-plot», отражающий динамику изменения количества вирусных частиц на клетку на этапах 6, 18 и 24 ч.

Fig. 3. Dynamics of ultrastructural changes in Vero (E6) cells coinfecting with the A/H1N1 pmd09 influenza virus and the Omicron strain of SARS-CoV-2.

Electron diffraction pattern A corresponds to the 6-h stage, B – to the 18-h stage, and C – to the 24-h stage.

A – a section of the cell cytoplasm with organelles in a state of vacuolation (arrows). Scale bar is 500 nm; B – a section of the cell hyaloplasm with profiles of the Golgi complex (GC), some of which have a double membrane (solid arrows) and vesicles near to it (V); free viral particles are localized in the hyaloplasm (dashed arrows). Scale bar is 500 nm; C – a general electronogram of a cell in a state of destruction. The hyaloplasm (H) has an increased density. The nucleus (N) contains a nucleolus (Ns), the chromatin is compacted. Scale bar is 1 μm; D – a «Bar-plot» graph reflecting the dynamics of changes in the number of viral particles per cell at stages 6, 18 and 24 h.

вирусоносителей везикул. При этом вирусные частицы были локализованы по периферии плазмолеммы в состоянии адгезии, на стадии инкорпорации в цитоплазму или в составе транспортных везикул. Ранние исследования продемонстрировали схожие результаты [9, 13]. Примечательно, что в образцах группы коинфицирования A/H1N1 pmd09 и штамма Omicron SARS-CoV-2 были обнаружены двухмембранные везикулы – структуры, характерные для жизненного цикла SARS-CoV-2, но не вирусов гриппа [14]. Спустя 18 ч после инокуляции вакуолизация профилей комплекса Гольджи и ЭПР встречалась в образцах всех групп инфицирования и имела разную степень выраженности.

Вирусоносительные транспортные везикулы были отмечены в случаях группы моноинфицирования A/H1N1 pmd09 и группы коинфицирования A/H1N1 pmd09 в сочетании со штаммом Delta коронавируса. Во втором варианте коинфицирования (со штаммом Omicron) вирусные частицы были обнаружены в гиалоплазме клеток. Примечательно, что в образцах группы моноинфицирования A/H1N1 pmd09 у части ядер было отмечено уплотнение хроматина, а ядерные мембраны образовывали инвагинации. Структурные изменения, затрагивающие ядро, могут быть ассоциированы с процессами жизненного цикла вируса гриппа, такими как репликация и транскрипция вирусного генома [13, 15].

На этапе 24 ч, подобно стадии 18 ч, вирусные частицы были локализованы преимущественно в транспортных везикулах, что было характерно для всех экспериментальных групп. На этой стадии структурные цитопатические изменения выявлялись сравнительно чаще, чем в предыдущих временных точках, и имели выраженный характер. Отмечено изменение плотности гиалоплазмы (как в сторону уплотнения, так и в сторону высветления) наравне с вакуолизацией органоидов. Эти наблюдения согласуются с результатами ранних исследований, в которых было показано, что такой временной интервал является достаточным для усиления структурных цитопатических изменений [9]. Также стоит отметить, что признаки инвагинации ядерных мембран на этом этапе встречались не только в образцах клеток, моноинфицированных A/H1N1 pmd09, но и в образцах группы коинфекции A/H1N1 pmd09 и Delta-штамма SARS-CoV-2.

Таким образом, при исследовании на модели клеточной линии Vero (E6) при условии равной вирусной нагрузки, составляющей 0,1 MOI, группы моноинфицирования не имели значительных различий по степени интенсивности цитопатических изменений в клетках. Однако на уровне ультраструктурной организации была обнаружена особенность – инвагинация ядерных мембран, характерная для образцов группы моноинфекции A/H1N1 pmd09 и коинфекции в сочетании с Delta SARS-CoV-2. Примечательно, что этот признак в случае коинфицирования был обнаружен лишь на стадии 24 ч. Выявление специфических для вируса гриппа ультраструктурных изменений на поздней ста-

дии гипотетически, может являться следствием конкуренции с коронавирусом за ресурсы клеточных систем.

Заключение

В работе было выполнено ультраструктурное исследование клеток линии Vero (E6), подверженных моноинфекции вируса гриппа A/H1N1 pmd09 и двум вариантам коинфекции – в сочетании со штаммами Omicron или Delta SARS-CoV-2. Также была исследована динамика внутриклеточных структурных изменений на этапах 6, 18 и 24 ч после инокуляции.

Статистический анализ данных по признаку количества вирусных частиц на клетку позволил установить, статистически значимые различия в группе моноинфицирования вирусом гриппа между стадиями 6 и 18 ч, а также 6 и 24 ч ($p = 0,009$ в обоих случаях). Таким образом, в группе моноинфицирования прослеживалась динамика на возрастание количества вирусных частиц до стадии 24 ч. Однако ни одна из групп коинфекции не демонстрировала тенденции на изменение количества вирусных частиц, поскольку статистически значимых различий между стадиями 6, 18 и 24 ч выявлено не было.

Такие различия между группами ко- и моноинфекции позволяют выдвинуть предположение о том, что на модели клеточной линии Vero (E6) инфекция вируса гриппа A/H1N1 pmd09 совместно со штаммами коронавируса Delta или Omicron опосредует нарушения в синтетических процессах, которые играют критическую роль для сборки новых вирусных частиц или репликации вирусного генома. Вероятно, это связано с конкуренцией этих вирусов за ресурсы клеточных систем, в особенности синтетический аппарат.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Matrosovich M.N., Gambaryan A.S., Teneberg S., Piskarev V.E., Yamnikova S.S., Lvov D.K., et al. Avian influenza A viruses differ from human viruses by recognition of sialyloligosaccharides and gangliosides and by a higher conservation of the HA receptor-binding site. *Virology*. 1997; 233(1): 224–34. <https://doi.org/10.1006/viro.1997.8580>
2. Wu D., Wu T., Liu Q., Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: What we know. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 94: 44–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.004>
3. Saito A., Irie T., Suzuki R., Maemura T., Nasser H., Uriu K., et al. Enhanced fusogenicity and pathogenicity of SARS-CoV-2 Delta P681R mutation. *Nature*. 2022; 602(7896): 300–6. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04266-9>
4. Muik A., Quandt J., Lui B.G., Bacher M., Lutz S., Grüenthal M., et al. Immunity against conserved epitopes dominates after two consecutive exposures to SARS-CoV-2 Omicron BA.1. *Cell Rep.* 2024; 43(8): 114567. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.114567>
5. Wu X., Cai Y., Huang X., Yu X., Zhao L., Wang F., et al. Coinfection with SARS-CoV-2 and influenza A virus in patient with pneumonia, China. *Emerg. Infect. Dis.* 2020; 26(6): 1324–6. <https://doi.org/10.3201/eid2606.200299>
6. Yue H., Zhang M., Xing L., Wang K., Rao X., Liu H., et al. The epidemiology and clinical characteristics of co-infection of SARS-CoV-2 and influenza viruses in patients during COVID-19 outbreak. *J. Med. Virol.* 2020; 92(11): 2870–3. <https://doi.org/10.1002/jmv.26163>
7. Rezaee D., Bakhtiari S., Jalilian F.A., Doosti-Irani A., Asadi F.T., Ansari N. Coinfection with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and influenza virus during the COVID-19 pandemic. *Arch. Virol.* 2023; 168(2): 53. <https://doi.org/10.1007/s00705-022-05628-y>
8. Nowak M.D., Sordillo E.M., Gitman M.R., Paniz Mondolfi A.E. Coinfection in SARS-CoV-2 infected patients: where are influen-

- za virus and rhinovirus/enterovirus? *J. Med. Virol.* 2020; 92(10): 1699–700. <https://doi.org/10.1002/jmv.25953>
9. Eymieux S., Rouillé Y., Terrier O., Seron K., Blanchard E., Rosa-Calatrava M., et al. Ultrastructural modifications induced by SARS-CoV-2 in Vero cells: a kinetic analysis of viral factory formation, viral particle morphogenesis and virion release. *Cell. Mol. Life Sci.* 2021; 78(7): 3565–76. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03745-y>
 10. Barreto-Vieira D.F., da Silva M.A.N., Garcia C.C., Miranda M.D., Matos A.D.R., Caetano B.C., et al. Morphology and morphogenesis of SARS-CoV-2 in Vero-E6 cells. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 2021; 116: e200443. <https://doi.org/10.1590/0074-02760200443>
 11. Chen P.L., Tzeng T.T., Hu A.Y., Wang L.H., Lee M.S. Development and evaluation of vero cell-derived master donor viruses for influenza pandemic preparedness. *Vaccines (Basel).* 2020; 8(4):626. <https://doi.org/10.3390/vaccines8040626>
 12. Cao Y.C., Deng Q.X., Dai S.X. Remdesivir for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 causing COVID-19: an evaluation of the evidence. *Travel Med. Infect. Dis.* 2020; 35: 101647. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101647>
 13. Ayari A., Rosa-Calatrava M., Lancel S., Barthelemy J., Pizzorno A., Mayeuf-Louchart A., et al. Influenza infection rewires energy metabolism and induces browning features in adipose cells and tissues. *Commun. Biol.* 2020; 3(1): 237. <https://doi.org/10.1038/s42003-020-0965-6>
 14. Barreto-Vieira D.F., da Silva M.A.N., de Almeida A.L.T., Rasinhas A.D.C., Monteiro M.E., Miranda M.D., et al. SARS-CoV-2: ultrastructural characterization of morphogenesis in an in vitro system. *Viruses.* 2022; 14(2): 201. <https://doi.org/10.3390/v14020201>
 15. Martin A.J., Jans D.A. Antivirals that target the host IMP α / β 1-virus interface. *Biochem. Soc. Trans.* 2021; 49(1): 281–95. <https://doi.org/10.1042/bst20200568>

Информация об авторах:

Емцова Ксения Федоровна – стажер-исследователь отдела микроскопических исследований ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, Новосибирская область, Кольцово, Россия. E-mail: emtsova_kf@vector.nsc.ru; <https://orcid.org/0009-0003-5165-5357>

Спиридонова Екатерина Викторовна – стажер-исследователь отдела микроскопических исследований ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, Новосибирская область, Кольцово, Россия. E-mail: spiridonova_ev@vector.nsc.ru; <https://orcid.org/0009-0006-8655-6713>

Омигов Владимир Вилорьевич✉ – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела микроскопических исследований ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, Новосибирская область, Кольцово, Россия. E-mail: omigov_vv@vector.nsc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2028-6099>

Моисеева Анастасия Алексеевна – младший научный сотрудник отдела зоонозных инфекций и гриппа ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, Новосибирская область, Кольцово, Россия. E-mail: chalaya_aa@vector.nsc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7048-2357>

Даниленко Елена Игоревна – младший научный сотрудник отдела зоонозных инфекций и гриппа ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, Новосибирская область, Кольцово, Россия. E-mail: danilenko_ei@vector.nsc.ru; <https://orcid.org/0009-0007-8106-7037>

Таранов Олег Святославович – начальник отдела микроскопических исследований ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, Новосибирская область, Кольцово, Россия. E-mail: taranov@vector.nsc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6746-8092>

Участие авторов: Емцова К.Ф. – концепция и дизайн исследования, проведение экспериментов, сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка текста; Спиридонова Е.В. – концепция и дизайн исследования, проведение экспериментов, сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка текста; Омигов В.В. – концепция и дизайн исследования, интерпретация данных, подготовка текста; Таранов О.С. – подготовка текста.

Поступила 08.04.2025
Принята в печать 04.06.2025
Опубликована 30.06.2025

Information about the authors:

Ksenia F. Emtsova – Trainee Researcher, Department of Microscopic Research, State Scientific Center of Virology and Biotechnology «Vector» of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumer Rights Protection and Human Welfare (Rospotrebnadzor), Novosibirsk Region, Koltsovo, Russia. E-mail: emtsova_kf@vector.nsc.ru; <https://orcid.org/0009-0003-5165-5357>

Ekaterina V. Spiridonova – Trainee Researcher, Department of Microscopic Research, State Scientific Center of Virology and Biotechnology «Vector» of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumer Rights Protection and Human Welfare (Rospotrebnadzor), Novosibirsk Region, Koltsovo, Russia. E-mail: spiridonova_ev@vector.nsc.ru; <https://orcid.org/0009-0006-8655-6713>

Vladimir V. Omigov✉ – PhD (Medicine), Leading Researcher, State Scientific Center of Virology and Biotechnology «Vector» of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumer Rights Protection and Human Welfare (Rospotrebnadzor), Novosibirsk Region, Koltsovo, Russia. E-mail: omigov_vv@vector.nsc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2028-6099>

Anastasia A. Moiseeva – junior researcher Department of Zoonotic Infections and Influenza, State Scientific Center of Virology and Biotechnology «Vector» of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumer Rights Protection and Human Welfare (Rospotrebnadzor), Novosibirsk Region, Koltsovo, Russia. E-mail: chalaya_aa@vector.nsc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7048-2357>

Elena I. Danilenko – junior researcher Department of Zoonotic Infections and Influenza, State Scientific Center of Virology and Biotechnology «Vector» of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumer Rights Protection and Human Welfare (Rospotrebnadzor), Novosibirsk Region, Koltsovo, Russia. E-mail: danilenko_ei@vector.nsc.ru; <https://orcid.org/0009-0007-8106-7037>

Oleg S. Taranov – Head of Department of Microscopic Research, State Scientific Center of Virology and Biotechnology «Vector» of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumer Rights Protection and Human Welfare (Rospotrebnadzor), Novosibirsk Region, Koltsovo, Russia. E-mail: taranov@vector.nsc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6746-8092>

Contribution: Emtsova K.F. – concept and design of the study, conducting experiments, collecting, analyzing and interpreting data, preparing of the text; Spiridonova E.V. – concept and design of the study, conducting experiments; collecting, analyzing and interpreting data, preparing of the text, Omigov V.V. – concept and design of the study, interpretation of data, preparation of the text; Taranov O.S. – preparation of the text.

Received 08 April 2025
Accepted 04 June 2025
Published 30 June 2025

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-313>

© СОМИНИНА А.А., ДАНИЛЕНКО Д.М., КОМИССАРОВ А.Б., ФАДЕЕВ А.В., КОМИССАРОВА К.С., ПИСАРЕВА М.М., МУСАЕВА Т.Д., ЕДЕР В.А., ЛЕВАНЮК Т.П., СТОЛЯРОВ К.А., КРИВИЦКАЯ В.З., ПЕТРОВА Е.Р., АФАНАСЬЕВА О.И., ТИМОНИНА В.С., ОБРАЗЦОВА Е.В., ГОЛОВАЧЕВА Е.Г., ДОНДУРЕЙ Е.А., ЛЕЛЕНКОВА Е.В., КУРСКАЯ О.Г., ШЕСТОПАЛОВ А.М., ЛИОЗНОВ Д.А., 2025

Влияние пандемии COVID-19 на этиологию и тяжесть респираторных вирусных инфекций у детей

Соминина А.А.^{1✉}, Даниленко Д.М.¹, Комиссаров А.Б.¹, Фадеев А.В.¹, Комиссарова К.С.¹, Писарева М.М.¹, Мусаева Т.Д.¹, Едер В.А.¹, Леванюк Т.П.¹, Столяров К.А.¹, Кривицкая В.З.¹, Петрова Е.Р.¹, Афанасьева О.И.¹, Тимонина В.С.², Образцова Е.В.¹, Головачева Е.Г.¹, Дондурей Е.А.^{1,3}, Леленкова Е.В.⁴, Курская О.Г.⁵, Шестопалов А.М.⁵, Лиознов Д.А.^{1,6}

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, 197022, г. Санкт-Петербург, Россия;

²СПб ГБУЗ «Детская городская больница Святой Ольги», 194156, г. Санкт-Петербург, Россия;

³СПб ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 5 им. Н.Ф. Филатова», 192289, г. Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФБУН «Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром» Роспотребнадзора, 620030, г. Екатеринбург, Россия;

⁵Научно-исследовательский институт вирусологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», 630117, г. Новосибирск, Россия;

⁶ФГБОУ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, г. Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель. Проанализировать вклад вирусов гриппа, респираторно-синцициального вируса (РСВ), вируса SARS-CoV-2 и других возбудителей в развитие тяжелых острых респираторных инфекций (ТОРИ) у детей разных возрастных групп в зависимости от их этиологии и эпидемического периода.

Материалы и методы. Мониторинг ТОРИ проведен на протяжении 6 последовательных эпидемических сезонов, начиная с сезона 2018–2019 гг., в 9 стационарах трех городов России с определением тяжести болезни в зависимости от ее этиологии.

Результаты. В общей выборке доля детей, госпитализированных с лабораторно подтвержденным гриппом, в период 2018–2020 г. составляла 25,7–44,7%, с РСВ-инфекцией – 25,7–26,8%, но опустилась до 0,3 и 1,7% соответственно в разгар пандемии. В последующие 3 сезона 2021–2024 гг. лабораторно подтвержденный грипп среди детей регистрировали в 4,5–20,2% случаев, РСВ-инфекцию – в 13,4–24,1% со сменой подгрупп вируса. РСВ-инфекция была наиболее тяжелой в сезон 2022–2023 гг., протекая в ряде случаев с явлениями гипертермии, гипоксии, одышки и нарушением сознания. Среди госпитализированных детей доля больных COVID-19 в 2020–2021 гг. составила 0,8–2,4%, но увеличилась до 10,6–13,6% с появлением варианта Omicron в 2022 г. при снижении в последующие годы. Представлены основные генетические линии SARS-CoV-2, циркулировавшие в Российской Федерации.

Заключение. Вирусы гриппа и РСВ преобладали в структуре вирусных патогенов, выявленных у госпитализированных детей в возрасте до 2 лет включительно. Случаи COVID-19 у детей регистрировались редко, уступая по тяжести РСВ и риновирусной инфекции.

Ключевые слова: госпитализация; тяжесть; этиология; грипп; SARS-CoV-2; РСВ; риновирусы; метапневмовирус; аденовирусы; парагрипп; бокавирусы

Для цитирования: Соминина А.А., Даниленко Д.М., Комиссаров А.Б., Фадеев А.В., Комиссарова К.С., Писарева М.М., Мусаева Т.Д., Едер В.А., Леванюк Т.П., Столяров К.А., Кривицкая В.З., Петрова Е.Р., Афанасьева О.И., Тимонина В.С., Образцова Е.В., Головачева Е.Г., Дондурей Е.А., Леленкова Е.В., Курская О.Г., Шестопалов А.М., Лиознов Д.А. Влияние пандемии COVID-19 на этиологию и тяжесть респираторных вирусных инфекций у детей. *Вопросы вирусологии*. 2025; 70(3): 254–266.
DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-313> EDN: <https://elibrary.ru/hoftve>

Финансирование. Государственные задания Министерства здравоохранения Российской Федерации (Темы НИР: Рег. № НИОКТР АААА-А18-118022790102-7; Рег. № НИОКТР 121051900143-7. Финансовая поддержка со стороны Fondation pour l'épidémiologie de la grippe, Франция), Уведомления №: 00079655 от 13.11.2017, № 00090223 от 21.11.2018, № 00100527 от 22.11.2019, № 00111470 от 25.11.2020, № 00123945/EF-2021-19956 от 29.12.2021).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов или законных представителей несовершеннолетних пациентов. Протоколы исследования одобрены Этическим комитетом ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» (Протоколы № 215 от 31.01.2024, № 194 от 12.12.2022, № 178 от 10.01.2022, № 161 от 14.12.2020, № 149 от 18.12.2019, № 136 от 21.12.2018, № 120 от 18.12.2017).

ORIGINAL STUDY ARTICLE

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-313>

Impact of COVID-19 pandemic on the etiology and severity of respiratory viral infections in children

Anna A. Sominina¹✉, Darya M. Danilenko¹, Andrey B. Komissarov¹, Artem V. Fadeev¹, Ksenia S. Komissarova¹, Maria M. Pisareva¹, Tamila D. Musayeva¹, Veronika A. Eder¹, Tatiana P. Levanyuk¹, Kirill A. Stolyarov¹, Vera Z. Krivitskaya¹, Ekaterina R. Petrova¹, Olga I. Afanasyeva¹, Veronika S. Timonina², Elena V. Obratsova¹, Ekaterina G. Golovacheva¹, Elena A. Dondurey^{1,3}, Evgenya V. Lelenkova⁴, Olga G. Kurskaya⁵, Alexander M. Shestopalov⁵, Dmitry A. Lioznov^{1,6}

¹Smorodintsev Research Institute of Influenza, Ministry of Health, 197022, St. Petersburg, Russia;

²SPB GUBZ St. Olga Children's City Hospital, 194156, St. Petersburg, Russia;

³SPB GUBZ Children's City Clinical Hospital N5 named after N.F. Filatov, 192289, St. Petersburg, Russia;

⁴Federal Scientific Research Institute of Viral Infections "Virom", Rospotrebnadzor, 620030, Ekaterinburg, Russia;

⁵Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Research Institute of Virology, 630117, Novosibirsk, Russia;

⁶First St. Petersburg State Medical University named after Academician I. P. Pavlov, 197022, St. Petersburg, Russia

Abstract

Objective. To analyze the age-related characteristics of the contribution of influenza viruses, RSV, SARS-CoV-2, other pathogens to the development of severe acute respiratory infections (SARI) in children with an assessment of the disease severity depending on its etiology and epidemic period.

Materials and methods. SARI monitoring was carried out over six consecutive epidemic seasons, starting from 2018–2019 in 9 infectious hospitals of three cities of Russia with an assessment of the disease severity depending on its etiology.

Results. Among all hospitalized children, the proportion of children hospitalized with laboratory-confirmed influenza from 2018 to 2020 ranged from 25.7% to 44.7%, and for RSV infection from 25.7% to 26.8%. However, during the peak of the pandemic, these rates dropped significantly to 0.3% and 1.7%, respectively. In the subsequent three seasons (2021–2024), laboratory-confirmed influenza among hospitalized children was registered in 4.5–20.2% of cases, while RSV infection was identified in 13.4–24.1% of cases, accompanied by a shift in viral subgroups. RSV infections were most severe during the 2022–2023 season, presenting in some cases with hyperthermia, hypoxia, dyspnea, and altered consciousness. Among hospitalized children, the proportion with COVID-19 was relatively low in 2020–2021 (0.8–2.4%) but increased significantly to 10.6%–13.6% following the emergence of the Omicron variant in 2022, before decreasing again in subsequent years. The main genetic lineages of SARS-CoV-2 circulating in the Russian Federation are presented.

Conclusion. Influenza and RSV viruses were predominant among viral pathogens identified in hospitalized children aged ≤ 2 years. COVID-19 cases among children were relatively rare and generally less severe compared to RSV and rhinovirus infections.

Keywords: hospitalization; severity; etiology; influenza; SARS-CoV-2; RSV; rhinoviruses; metapneumovirus; adenoviruses; parainfluenza; bocaviruses

For citation: Sominina A.A., Danilenko D.M., Komissarov A.B., Fadeev A.V., Komissarova K.S., Pisareva M.M., Musayeva T.D., Eder V.A., Levanyuk T.P., Stolyarov K.A., Krivitskaya V.Z., Petrova E.R., Afanasyeva O.I., Timonina V.S., Obratsova E.V., Golovacheva E.G., Dondurey E.A., Lelenkova E.V., Kurskaya O.G., Shestopalov A.M., Lioznov D.A. Impact of COVID-19 pandemic on the etiology and severity of respiratory viral infections in children. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2025; 70(3): 254–266 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-313> EDN: <https://elibrary.ru/hoftve>

Funding. State assignments of the Ministry of Health of the Russian Federation: No. NIOKTR AAAA-A18-118022790102-7; No. NIOKTR 121051900143-7. The financial support of the Fondation pour l'épidémiologie de la grippe, France, Notifications: No. Engt: 00079655 from 11.13.2017, No. Engt: 00090223 from 21.11.2018, No. Engt: 00100527 from 22.11.2019, No. Engt: 00111470 from 2 5.11 .2020, No.: 00123945 / EF-2021-19956 dated 12.29.2021).

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Ethical statement. The study was conducted with the voluntary informed consent of the patients or legal representatives of minor patients. The study protocols were approved by the Ethics Committee of the Smorodintsev Research Institute of Influenza (Protocols No. 215 from 01/31/2024, No. 194 from 12/12/ 2022, No. 178 from 01/10/2022, No. 161 from 12/14/ 2020, No. 149 from 12/18/2019, No. 136 from 12/21/2018, No.120 from 12/18/2017).

Введение

В последние годы все явственнее осознается необходимость включения в существующие системы надзора за возбудителями респираторных вирусных инфекций дополнительного раздела, предназначенного для анализа тяжелых форм респираторных инфекций (ТОРИ), требующих госпитализации. В начале последнего столетия возникла идея создания Глобальной системы госпитального надзора за гриппом (GHSN) [1], в которой применялись бы стандартизованные системы сбора и представления клинической информации по особенностям течения гриппа с использованием определенных критериев оценки тяжести заболевания, а также оценки эффективности гриппозных вакцин для их предупреждения [2, 3]. В настоящее время в систему GHSN, в которой принимали также активное участие ученые ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» и ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» [4, 5], включилось более 20 разных стран мира. При этом изучение полногеномной структуры вирусов, вызывающих ТОРИ, открыло дополнительные возможности определения детерминант патогенности у определенных вариантов возбудителя [6], а оперативное представление данных по генетической структуре гемагглютинина и нейраминидазы вирусов гриппа в Всемирную организацию здравоохранения (ВОЗ), в том числе через базу данных GISAD, обеспечило возможности оптимизации штаммового состава гриппозных вакцин [7]. Оценка клинической тяжести заболеваний представит особую важность в случае возникновения новых возбудителей пандемии [8]. Все больший интерес проявляется к вопросу о факторах риска развития ТОРИ, в особенности среди детей и лиц пожилого возраста.

Цель исследования – проанализировать вклад вирусов гриппа, респираторно-синцитиального вируса (РСВ), SARS-CoV-2 и других возбудителей в развитие ТОРИ у детей разных возрастных групп с оценкой тяжести заболеваний в зависимости от их этиологии и эпидемического периода.

Материалы и методы

Мониторинг гриппа, COVID-19 и других ОРВИ среди госпитализированных детей проводили на протяжении 6-летнего периода в 9 инфекционных стационарах Санкт-Петербурга, Новосибирска и Екатеринбурга в соответствии с единым для всех исполнителей Протоколом обследования больных и стандартным определением случая заболевания. В соответствии с международными правилами, принятыми в системе сигнального и госпитального надзора за гриппом, всех пациентов, нуждающихся в госпитализации, относили к категории ТОРИ. На каждого пациента заполняли Индивидуальную карту больного (ИКБ), в которой отражали пол, возраст, рост и вес больного, даты заболевания, госпитализации и выписки, диагноз (по МКБ-10) при поступлении и выписке, исход заболевания, результаты диагностики с применением метода полимеразной цепной реакции (ПЦР), прием

антивирусных препаратов и вакцинацию в анамнезе, сопутствующие заболевания, а также определенные критерии оценки тяжести каждого заболевания. Исследование проводили в соответствии с принципами надлежащей врачебной практики (GCP) после его одобрения локальными этическими комитетами. Госпитальный мониторинг (ГМ) начинали после выявления первых трех лабораторно подтвержденных случаев гриппа (ЛПГ), в период пандемии SARS-CoV-2 – на протяжении всего сезона. Критерии включения и исключения пациентов из исследования, а также сбор данных и проведение ПЦР-анализа для выявления РНК вирусов гриппа и других ОРВИ выполняли, как ранее описано [9].

Для выявления РНК коронавируса SARS-CoV-2 использовали набор реагентов «АмплиПрайм SARS-CoV-2/Flu (A/B/H1pdm09)», предназначенный для выявления РНК коронавируса SARS-CoV-2 тяжелого острого респираторного синдрома (COVID-19) и вирусов гриппа А, В (ООО «НекстБио», Москва), или тест-систему «Интифика SARS-CoV-2» («Алкор Био», Санкт-Петербург). ПЦР в реальном времени проводили на Rotor-Gene 6000 (Corbett Research, Австралия) или в системе CFX96 Touch (BIO-RAD, США).

Определение показателей тяжести течения заболевания проводили в последние три сезона (с 2021–2022 по 2023–2024 гг.) по ряду введенных в ИКБ критериев тяжести, таких как гипертермия (температура выше 39 °С), гипоксия, снижение концентрации O_2 в крови ниже возрастной нормы, одышка, геморрагический синдром, нарушение сознания. Частоту регистрации каждого из признаков при изучаемых инфекциях выражали в процентах. Степень тяжести заболевания определяли по совокупности включенных критериев отдельно для каждого из сезонов. Для этого рассчитывали среднее значение регистрируемых частот обнаружения исследованных критериев тяжести (Мт) в процентах и доверительные интервалы (ДИ). Дополнительно с этой целью определяли возрастные отличия в этиологии ТОРИ у детей, госпитализированных на общие отделения для ОРВИ (ОТД) и в Отделения интенсивной терапии и реанимации (ОРИТ) за 6-летний период наблюдений.

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов или законных представителей несовершеннолетних пациентов. Протоколы исследования одобрены Этическим комитетом ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» (Протоколы № 215 от 31.01.2024, № 194 от 12.12.2022, № 178 от 10.01.2022, № 161 от 14.12.2020, № 149 от 18.12.2019, № 136 от 21.12.2018, № 120 от 18.12.2017).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 10: описательная статистика, непараметрические критерии. При оценке количественных показателей в качестве центра распределения была рассчитана медиана (Me), а в качестве показателей вариации – первый

(Q_1) и третий квартили (Q_3). Результаты качественных признаков выражали в абсолютных числах (абс.) с указанием долей (%). Сравнение номинальных данных в группах проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 10, для оценки уровня значимости различий использовали точный критерий Фишера. Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$.

Секвенирование вирусом SARS-CoV-2. Полногеномную амплификацию (WGA) генома вируса SARS-CoV-2 проводили с использованием набора Midnight 1200bp amplicon primer set и набора BioMaster RT-PCR-Premium («Биолабмикс», Россия). Подготовку библиотек для платформы секвенирования MGI осуществляли с использованием набора Fast PCR-FREE FS DNA Library Prep Set (MGI, Китай). Секвенирование проводили на приборе MGI DNBSEQ-G400 с использованием набора высокопродуктивного секвенирования FCL SE100. Подготовку библиотек для платформы секвенирования Illumina осуществляли с помощью набора Illumina DNA Prep kit (Illumina, США). Секвенирование проводили на приборе Illumina Miseq с использованием набора реагентов V3 600-cycle MiSeq Reagent kit, а на приборе Illumina NextSeq – P2 100-cycle Reagent kit. Консенсусные последовательности вирусов для дальнейшего филогенетического анализа получали с помощью пакетов программ BWA, Samtools, Bcftools, Ivar и Lofreq.

Результаты

Выбор периода исследования ТОРИ у детей

Период наблюдений охватывал предпандемический сезон 2018–2019 гг., когда в России была зарегистрирована достаточно интенсивная эпидемия, вызванная вирусами гриппа A(H1N1)pdm09 и A(H3N2). Затем следовал исторически значимый период 2019–2020 гг., когда по окончании эпидемии гриппа, вызванной вирусами

гриппа A(H1N1)pdm09 и B, в России появился в циркуляции новый коронавирус – SARS-CoV-2 и в марте 2020 г. ВОЗ объявила начало пандемии COVID-19. Следующие сезоны 2020–2021 и 2021–2022 гг. характеризовались активной циркуляцией SARS-CoV-2, которая заметно снизилась в сезон 2022–2023 гг. с завершением пандемии, объявленным ВОЗ в мае 2023 г., и постпандемический сезон 2023–2024 гг.

Возрастное распределение детей, госпитализированных с ТОРИ

За указанный период в клиническое исследование с ПЦР-расшифровкой этиологии и оценкой тяжести заболевания было включено 17 712 детей. В среднем за год обследовали 2952 ребенка (95% ДИ 2271–3633) с увеличением объемов исследований в последние 2 года. Медиана возраста для младшей возрастной группы составила 11 мес (95% ДИ 5–23), для группы 3–6 лет – 4,25 года (95% ДИ 3,5–5,3), для группы 7–17 лет – 10,3 года (95% ДИ 8,4–12,5). Большая часть поступивших больных находилась в состоянии средней тяжести, доля пациентов с тяжелыми формами заболевания, направленных в ОРИТ, составила в среднем за весь период наблюдения 6,5%. Частота госпитализации в ОРИТ была наиболее высокой в сезон развившейся пандемии SARS-CoV-2 (2020–2021 гг.), когда, в отличие от других периодов, чаще других госпитализировали детей школьного возраста (7–17 лет) ($p < 0,1$). В целом за весь период наблюдений наиболее уязвимой, судя по частоте госпитализации в ОРИТ (7,1%), была младшая возрастная группа детей – 0–2 лет ($p < 0,001$) (табл. 1).

Влияние пандемии SARS-CoV-2 на этиологию ТОРИ у госпитализированных детей

Вирусы гриппа. Среди всех госпитализированных доля детей с ЛППГ зависела от эпидемического сезона и бы-

Таблица 1. Возрастное распределение детей, госпитализированных с тяжелыми острыми респираторными инфекциями, в том числе в отделения реанимации и интенсивной терапии

Table 1. Age distribution among children hospitalized with severe acute respiratory infections, including in intensive care units

Сезон Season	Количество детей с ТОРИ Number of children with SARI	Распределение по возрастам (лет) Distribution by age (years)			Из них госпитализировано в ОРИТ (%) Proportion of those admitted in ICU (%)			
		0–2	3–6	7–17	всего total	0–2	3–6	7–17
2018–2019	2131	1218	577	336	3,8	3,9	3,3	4,5
2019–2020	2395	1186	723	486	6,1	7,4	5,5	3,9
2020–2021	2217	1199	649	369	10,6	10,5	9,7	12,7
2021–2022	3033	1788	678	567	7,3	6,7	8,3	8,1
2022–2023	3843	1930	791	1122	7,6	8,7	8,3	5,4
2023–2024	4093	1959	794	1340	4,4	5,8	3,0	3,1
Всего Total	17712	9280	4212	4220	6,5	7,1	6,4	5,5

Примечание. * – приведены проценты от числа госпитализированных детей по возрастным группам. Здесь и в табл. 2, 3 наиболее значимые показатели выделены цветом.

Note. * – proportions of hospitalized children are given by age groups. Here and in Tables 2, 3 the most significant values are highlighted in color.

ла наиболее высокой в предпандемический период (сезоны 2018–2019 и 2019–2020 гг.), когда она варьировала в среднем в пределах от 25,7 до 44,7% и была достоверно выше ($p < 0,001$) в группе детей 7–17 лет по сравнению с младшей возрастной группой 0–2 лет. В разгар пандемии (октябрь 2020 г. – сентябрь 2021 г.) частота

диагностирования (ЧД) гриппа среди госпитализированных детей была крайне низкой и не превышала 0,3%. В сезон 2021–2022 гг. в циркуляцию вернулись вирусы гриппа А(Н3N2), однако их ЧД в стационарах была достоверно ниже ($p < 0,001$), чем в предпандемический период (от 4,5 до 15,3% в зависимости от возраста). В сле-

Таблица 2. Частота ПЦР-детекции основных возбудителей ТОРИ среди госпитализированных детей в зависимости от возраста и эпидемического сезона

Table 2. Frequency of PCR detection of main SARI pathogens in hospitalized children, depending on age and epidemic season

Вирус Virus	Эпидемический сезон Epidemic season	Доминирующий подтип Dominating subtype	Частота детекции вирусов в возрастных группах (лет) Percent of virus detection in age groups (years)		
			0–2	3–6	7–17
Грипп Influenza	2018–2019	A(H1N1)pdm09 + A(H3N2)	28,0	40,7	39,6
	2019–2020	A(H3N2) + B	25,7	44,1	44,7
	2020–2021	Нет	0,0	0,3	0,0
	2021–2022	A(H3N2)	4,5	12,5	15,3
	2022–2023	A(H1N1)pdm09 + B	11,5	19,3	20,2
	2023–2024	A(H3N2)	8,2	14,1	12,5
SARS-CoV-2	2018–2019	Нет / NO	0,0	0,0	0,0
	2019–2020	B.1	0,0	0,0	0,0
	2020–2021	Delta AY.122, AY.126	1,2	0,8	2,4
	2021–2022	Delta AY.122, AY.126 (2021), затем Omicron BA.1, BA.2–BA.5 (2022) Delta AY.122, AY.126 (2021), then Omicron BA.1–BA.5 (2022)	10,6	6,8	13,6
	2022–2023	Omicron (разные сублинии) Omicron (different sublineages)	4,7	1,5	4,0
	2023–2024	Новые сублинии Omicron New Omicron sublineages	7,6	1,8	2,8
PCB RSV	2018–2019	PCB-B (74,1%)	26,8	16,5	4,8
	2019–2020	PCB-A (43,8%) + PCB-B (56,2%)	25,7	13,6	3,3
	2020–2021	PCB-A (85,7%)	1,7	1,2	0,3
	2021–2022	PCB-A (67,6%)	13,4	6,9	2,1
	2022–2023	PCB-B (96,2%)	24,1	12,1	3,8
	2023–2024	PCB-A (52,4%) + PCB-B (47,6%)	22,4	10,7	2,7
Метапневмовирус Metapneumovirus	2018–2019	–	7,4	8,5	3,0
	2019–2020	–	2,4	4,0	1,4
	2020–2021	–	19,5	29,3	11,7
	2021–2022	–	0,1	0,6	0
	2022–2023	–	4,2	4,9	2,9
	2023–2024	–	6,4	7,7	2,2
Риновирусы Rhinoviruses	2018–2019	–	10,1	11,3	7,4
	2019–2020	–	10,2	8,3	5,1
	2020–2021	–	16,6	14,6	14,6
	2021–2022	–	13,8	13,0	6,5
	2022–2023	–	14,2	13,7	12,2
	2023–2024	–	11,9	11,1	7,5

Примечание. «–» – нет данных. Общее число РСВ с определенными генетически подгруппами в сезон 2018–2019 гг. составило 359 штаммов, в сезон 2019–2020 гг. – 267, в 2020–2021 гг. – 28, в 2021–2022 гг. – 71, в 2022–2023 гг. – 239, в 2023–2024 гг. – 391 штамм.

Note. «–» – no data. The total number of RSV with genetically defined subgroups in the 2018–2019 season was 359 strains, in the 2019–2020 season – 267, in 2020–2021 – 28, in 2021–2022 – 71, in 2022–2023 – 239, in 2023–2024 – 391 strains.

дующую эпидемию (2022–2023 гг.) была зарегистрирована социркуляция вирусов гриппа A(H1N1)pdm09 и B; ЧД гриппа повысилась по сравнению с предыдущим сезоном в 1,3–2,5 раза, но, как и при эпидемии сезона 2023–2024 гг., вызванной вирусом гриппа A(H3N2), оставалась достоверно ниже в сравнении с предпандемическим периодом ($p < 0,05$) (табл. 2).

SARS-CoV-2. В сезон 2019–2020 гг., когда в России по окончании эпидемии гриппа впервые был зарегистрирован вирус SARS-CoV-2 (вариант B.1), случаев COVID-19 среди 2395 госпитализированных с ТОРИ детей зарегистрировано не было. Такие случаи впервые были выявлены в сезон 2020–2021 гг., когда в циркуляции появился вариант SARS-CoV-2, известный под названием Delta (AY.122, AY.126). В отличие от взрослых, у которых ЧД этой инфекции среди госпитализированных превышала 50% уровень, у детей случаи госпитализации с COVID-19 регистрировали редко (0,8–2,4%; $p < 0,0001$). В следующем сезоне, когда на смену варианту Delta в начале 2022 г. пришел высокотрансмиссивный вариант Omicron (BA.1, BA.2), ЧД COVID-19 достоверно увеличилась (до 6,8–13,6%; $p < 0,0001$), но в два последующих сезона, характеризовавшихся распространением множества линий и сменой доминирующих вариантов Omicron (BA.5, BN.1, CL.1, XBB.1, JN.1 и др.) (рис. 1), наблюдали достоверное ($p < 0,0001$) снижение частоты

госпитализации детей с COVID-19 вне зависимости от возраста (табл. 2).

Респираторно-синцитиальный вирус (PCV). К числу наиболее значимых возбудителей ТОРИ для госпитализированных детей младшего возраста (0–2 года) относилась инфекция, вызванная РСВ, которая по частоте регистрации в предпандемический период в младшей возрастной группе (25,7–28,0%) не уступала гриппу ($p = 0,6$). С увеличением возраста пациентов частота ее регистрации достоверно снижалась ($p < 0,05$). В период развития пандемии (сезон 2020–2021 гг.) РСВ-инфекцию, как и грипп, регистрировали в стационарах редко ($\leq 1,7\%$), вне зависимости от возраста, хотя другие инфекции, по нашим данным, такие как риновирусная, метапневмовирусная и парагриппозная, диагностировали чаще обычного. В последующие два сезона РСВ вновь вернулся в циркуляцию с наиболее высокой ЧД (22,4–24,1%) у детей младшего возраста в последние два сезона. При этом возрастная тенденция к преимущественному поражению детей младшего возраста сохранилась в полной мере ($p < 0,05$). Интересно, что в постпандемические сезоны частота детекции РСВ у детей младшего возраста (0–2 года) стала достоверно выше ($p < 0,05$), чем гриппа, однако среди детей школьного возраста ситуация менялась в обратную сторону за счет снижения роли РСВ и повышения ЧД гриппа ($p < 0,05$) (табл. 2).

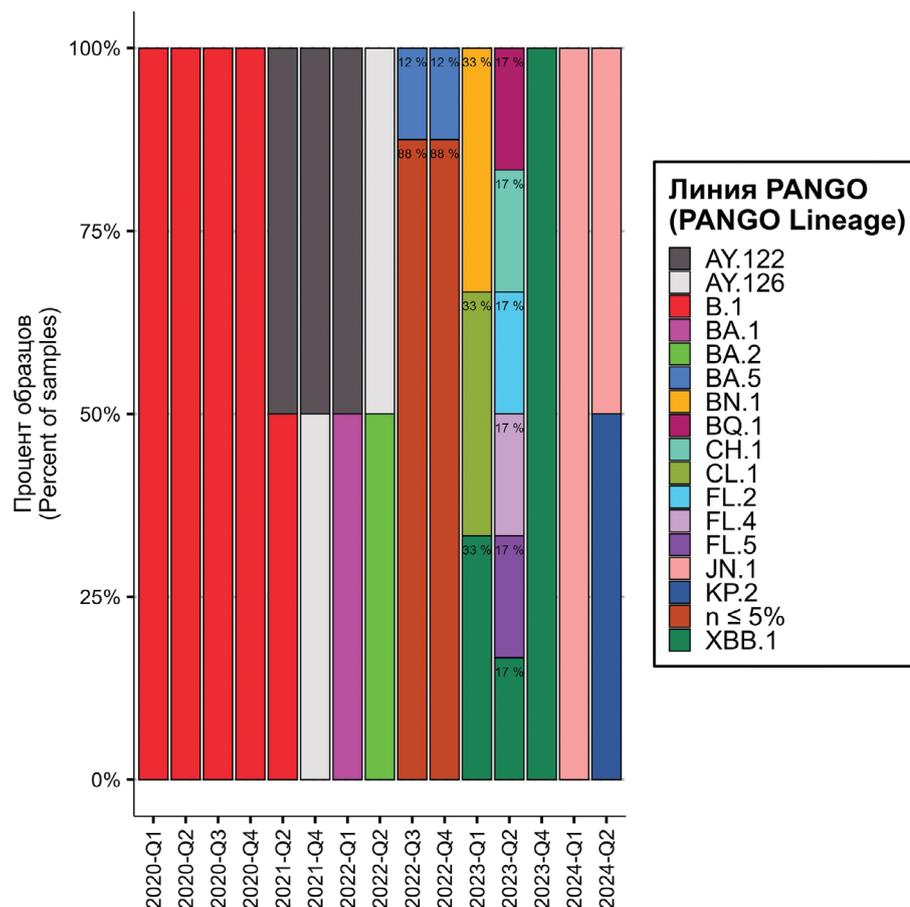


Рис. 1. Основные генетические линии SARS-CoV-2 (по классификации Pangolin), циркулировавшие в Российской Федерации в 2020–2024 гг. у детей в возрасте 0–17 лет.

По оси ординат – процент данной линии от общего числа секвенированных в этом квартале последовательностей SARS-CoV-2; по оси абсцисс – год и квартал исследований. $n \leq 5$ – совокупность разных линий варианта Omicron, частота каждой из которых не превышала 5% в общей структуре выделенных вариантов.

Fig. 1. The main genetic lineages of SARS-CoV-2 (according to Pangolin classification) that circulated in the Russian Federation in 2020–2024 among children aged 0–17 years.

The Y-axis shows the percentage of this line from the total number of SARS-CoV-2 sequences sequenced in this quarter; the X-axis shows the year and quarter of the study. $n \leq 5$ – a combination of different lineages of the Omicron variant, each with a frequency not exceeding 5% in the overall structure of identified variants.

Выполненные молекулярно-генетические исследования показали чередование подгрупп РСВ с доминированием в Санкт-Петербурге подгруппы РСВ-В в сезоны 2018–2019 и 2022–2023 гг., РСВ-А в сезоны 2020–2021 и 2021–2022 гг. при социркуляции обеих подгрупп в сезоны 2019–2020 и 2023–2024 гг.

Метанневмовирус (MnV). Вклад MnV в развитие ТОРИ был меньшим по сравнению с РСВ и другими возбудителями во все сезоны, за исключением периода развитой пандемии (2020–2021 гг.), когда внезапно он заполнил нишу, сформировавшуюся в результате снижения циркуляции вирусов гриппа и РСВ, достигнув не свойственной ему ранее ЧД (до 19,5 и 29,3% ТОРИ в группах детей 0–2 и 3–6-летнего возраста соответственно). В следующем сезоне MnV выявляли крайне редко, но в последующие 2 года наблюдался рост его активности (практически до предпандемического уровня в последнем сезоне).

Риновирусы. В рассматриваемый период риновирусы из года в год играли устойчиво важную роль в этиологии ТОРИ у детей с вовлечением всех возрастных групп. Интересно, что в период пандемии, когда SARS-CoV-2 вытеснил из циркуляции вирусы гриппа и РСВ, активность риновирусов, как и MnV, достигла максимальных значений (14,6–16,6% случаев ТОРИ), но, в отличие от последнего, она сохранилась на высоком уровне и в последующие сезоны. Как и при других инфекциях, наиболее поражаемыми группами были дети младшего возраста.

В целом данные, представленные в табл. 2, позволяют сделать заключение о возрастной зависимости этиологии заболеваний у госпитализированных пациентов. У детей в возрасте до 2 лет наиболее часто диагностировали РСВ-инфекцию, и, наоборот, грипп в данной возрастной группе встречался реже, чем у старших пациентов. MnV-инфекцию, как правило, чаще наблюдали у детей 3–6 лет. Риновирус выявляли с сопоставимой частотой в двух младших возрастных группах, превышающих таковую у пациентов 7–17 лет. В сезон 2021–2022 гг. (период циркуляции вариантов SARS-CoV-2 Delta и Omicron) частота регистрации COVID-19 среди детей была достаточно высокой вне зависимости от возраста, но в последующий период, на фоне появления все новых вариантов Omicron, наблюдали смещение ЧД COVID-19 в сторону детей младшего возраста, свойственную и другим респираторным инфекциям (за исключением гриппа). Частота детекции вирусов парагриппа, аденовирусов и бокавирусов была относительно невысока, за исключением сезона 2020–2021, когда она возросла до 7,8% для вирусов парагриппа и 3,4% для бокавирусов.

Особенности этиологии ТОРИ у детей, госпитализированных в ОРИТ

Представляло интерес определить, какие из респираторных вирусных инфекций чаще приобретают наиболее тяжелые формы, требующие направления в ОРИТ. С этой целью было проведено сравнение частоты детекции разных вирусных агентов у детей, госпитализированных в ОТД и в ОРИТ. Как показали

результаты исследований, этиологическая структура заболеваемости у детей в ОРИТ менялась в зависимости от возраста и эпидемического сезона с преобладанием РСВ-инфекции у детей младших возрастных групп, причем ЧД этой инфекции у детей в возрасте до 2 лет во все сезоны была существенно выше (в 1,3–1,9 раза) при тяжелых формах заболевания, требующих направления в ОРИТ. Столь четкой закономерности не наблюдали ни при одной из других инфекций, что позволяет отнести РСВ-инфекцию к числу этиологически значимых факторов риска для детей младшего возраста. У детей дошкольного возраста частота детекции РСВ в ОРИТ, как правило, также превышала этот показатель для ОТД, но не была характерной для старшей возрастной группы. Основными факторами риска для школьников 7–17 лет оказались вирусы гриппа A(H1N1)pdm09, частота детекции которых в ОРИТ в сравнении с ОТД достоверно повышалась в сезоны их активной циркуляции (2018–2019 и 2022–2023 гг.). Частота детекции вирусов парагриппа, аденовирусов и бокавирусов в целом была относительно невысока, за исключением сезона 2020–2021, когда она возросла для вирусов парагриппа на общих отделениях до 7,8–14,0%. Роль бокавирусов для детей 0–2 лет повысилась в сезон 2023–2024 гг., достигнув 15,0% в ОРИТ (рис. 2).

Оценка тяжести заболеваний у детей

Оценку тяжести заболевания проводили в последние сезоны при использовании введенных в ИКБ перечисленных выше критериев тяжести (КТ) с определением усредненного Мт.

Грипп. Анализ частоты встречаемости КТ у детей показал, что грипп, вызванный вирусом A(H3N2), в целом протекал у детей тяжелее, чем грипп A(H1N1)pdm09 и грипп В, судя по Мт, который составлял в разные сезоны 7,9–9,2% против 5,4% и 4,6% соответственно. Так, нарушение сознания регистрировали при гриппе A(H3N2) в 11,1–12,9% случаев, чего не наблюдали при гриппе A(H1N1)pdm09. При гриппе В, в сезон его циркуляции (2022–2023 гг.) гипертермия и гипоксия были выражены в меньшей степени, хотя геморрагический синдром регистрировали достоверно чаще (в 35% случаев), чем при гриппе А и других инфекциях ($p < 0,001$).

SARS-CoV-2. Частота регистрации большинства КТ при COVID-19 была наиболее высокой в сезон 2021–2022 гг. (Мт 14,1; 95% ДИ 2,7–25,4): нарушение сознания регистрировали в 22,2% случаев, – чаще, чем при других инфекциях (за исключением риновирусной инфекции в сезон 2023–2024 гг.). Интересно, что в сезон 2022–2023 гг. с распространением новых высоко трансмиссивных вариантов Omicron, тяжесть заболеваний резко снизилась (Мт в сезоны 2022–2023 и 2023–2024 гг. опустилась до 2,9 и 3,7 соответственно; 95% ДИ – до 0–10,7 и 1,5–5,6 соответственно) и стала достоверно ниже по сравнению с РСВ и риновирусной инфекцией ($p < 0,05$).

РСВ-инфекция часто протекала у детей тяжелее других, с наиболее выраженными и часто встреча-

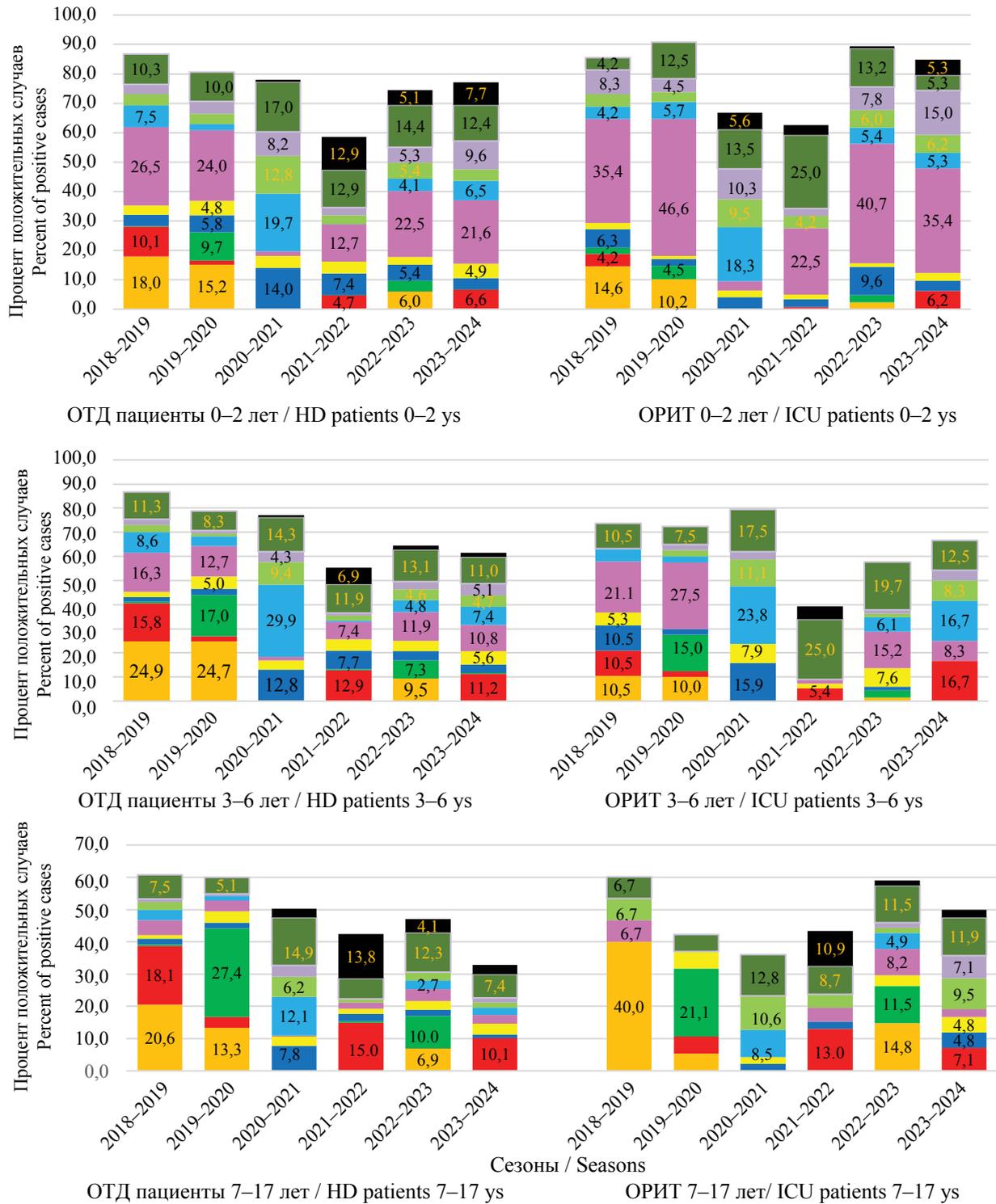


Рис. 2. Возрастные отличия в этиологии ТОРИ у детей, госпитализированных в общие отделения для ОРВИ (ОТД) и в Отделения интенсивной терапии и реанимации (ОРИТ) за 6-летний период наблюдений.

По оси ординат – частота обнаружения данного возбудителя в процентах от общего числа обследованных детей указанной возрастной группы, по оси абсцисс – сезоны.

Fig. 2. Age-related differences in the etiology of SARI in children admitted in hospital departments for ARI (HD) and in intensive care units (ICU) over a 6-year observation period.

On the Y-axis – the frequency of detection of a given pathogen as a percentage of the total number of examined children of the specified age group. On X-axis – seasons.

ющимися явлениями гипоксии, одышки, снижения концентрации кислорода в крови ниже нормы, и в сезон 2022–2023 гг. Мт достигла 19,1 с присоединением геморрагического синдрома и нарушением сознания (в 10,0 и 16,7% случаев соответственно), чего не регистрировали ранее. В сезон 2023–2024 гг. тяжесть РСВ-инфекции несколько снизилась (Мт 14,9), но оставалась более высокой по сравнению с другими инфекциями.

Риновирусная инфекция протекала у детей из года в год также достаточно тяжело (Мт 9,9–13,9), по симптоматике была наиболее близкой к РСВ-инфекции,

при этом частоту регистрации гипоксии и одышки встречали даже чаще, чем при гриппе.

МпВ-инфекция, подъем которой наблюдали в пандемический сезон 2021–2022 гг., развивалась без каких-либо отличительных признаков и по тяжести течения (Мт 0,0–6,4) во все сезоны уступала другим респираторным инфекциям, включая COVID-19 в последние 2 сезона (табл. 3).

Обсуждение

Проведенные исследования выявили существенные возрастные отличия в частоте регистрации и тяжести

Таблица 3. Частота регистрации основных признаков тяжести заболеваний у детей в зависимости от их этиологии и эпидемического сезона
Table 3. The percent of registration of the main criteria of disease severity in children, depending on their etiology and epidemic season

Сезон Season	Критерии тяжести Severity criteria	Частота регистрации признака при инфекции Percent of registration of a severity criteria during infection						
		Грипп / Influenza A(H1N1) pdm09	Грипп / In- fluenza A(H3N2)	Грипп В / Influenza B	РСВ RSV	Мета- пневмовирус Meta- pneumovirus	COVID-19	Риновирус Rhinovirus
2021–2022	Гипертермия ($\geq 39^\circ\text{C}$) Hyperthermia ($\geq 39^\circ\text{C}$)	0,0	12,2	0,2	6,8	0,2	12,8	9,5
	Гипоксия / Нуроксия	0,0	4,1	0,0	21,2	0,0	15,3	17,1
	Концентрация O_2 в крови ниже нормы / Concentra- tion of O_2 in the blood below the norm	0,0	4,2	0,0	15,2	0,0	9,4	20,4
	Одышка / Shortness of breath	0,0	7,3	0,4	16,8	0,2	8,8	17,0
	Геморрагический синдром / Hemorrhagic syndrome	0,0	14,3	0,0	0,0	0,0	21,4	7,1
	Нарушение сознания / Impaired consciousness	0,0	11,1	0,0	0,0	0,0	22,2	0,0
	Степень тяжести (Мт) / Severity (Ms)	0	9,2	0	11,0	0	14,1	13,3
ДИ / confidence interval		0,8–17,6	0–0,3	0–28,7	0–0,2	2,7–25,4	0–28,3	
2022–2023	Гипертермия ($\geq 39^\circ\text{C}$) Hyperthermia ($\geq 39^\circ\text{C}$)	11,7	0,1	7,3	10,4	4,3	4,3	10,4
	Гипоксия / Нуроксия	4,6	0,0	2,8	21,5	7,4	1,4	14,8
	Концентрация O_2 в крови ниже нормы / Concentra- tion of O_2 in the blood below the norm	4,4	0,0	4,9	30,6	6,0	1,0	17,6
	Одышка / Shortness of breath	6,2	0,0	4,2	24,0	6,1	7,5	13,0
	Геморрагический синдром / Hemorrhagic syndrome	10,0	0,0	35,0	10,0	0,0	10,0	5,0
	Нарушение сознания / Im- paired consciousness	0,0	0,0	0,0	16,7	0,0	0,0	16,7
	Степень тяжести (Мт) / Severity (Ms)	5,4	0	4,6	19,1	5,2	2,9	13,9
ДИ / confidence interval	0–13,7	0–0,1	0–29,9	3,3–34,9	0–11,5	0–10,7	4,8–23,0	
2023–2024	Гипертермия ($\geq 39^\circ\text{C}$) / Hyperthermia ($\geq 39^\circ\text{C}$)	0,0	12,0	0,4	10,2	5,1	5,8	5,5
	Гипоксия / Нуроксия	0,0	7,4	0,5	19,6	6,6	4,8	7,7
	Концентрация O_2 в крови ниже нормы / Concentration of O_2 in the blood below the norm	0,0	3,4	0,0	29,6	6,4	3,4	16,8
	Одышка / Shortness of breath	0,1	7,1	0,1	22,4	6,4	4,0	11,5
	Геморрагический синдром / Hemorrhagic syndrome	0,0	8,3	0,0	8,3	8,3	0,0	8,3
	Нарушение сознания / Impaired consciousness	0,0	12,9	0,0	8,1	1,6	3,2	22,6
	Степень тяжести (Мт) / Severity (Ms)	0,0	7,9	0,1	14,9	6,4	3,7	9,9
ДИ / confidence interval	0–0,1	4,9–12,2	0–0,4	7,1–25,7	3,4–8,1	1,5–5,6	5,3–18,9	

течения острых респираторных инфекций в зависимости от этиологии заболеваний у детей. Так, РСВ, МпВ и риновирусы служили наиболее частой причиной госпитализации детей в возрасте до 2 лет, тогда как грипп и COVID-19 значительно чаще регистрировались у взрослых [9]. Шестилетний мониторинг ТОРИ, включая допандемический и постпандемический периоды, показал также постоянно меняющуюся этиологическую структуру заболеваемости, как это показано и в других отечественных исследованиях [10, 11]. В частности, роль вирусов гриппа в развитии ТОРИ была наиболее высока в предпандемические сезоны 2018–2019 и 2019–2020 гг. В разгар пандемии SARS-CoV-2 (2020–2021 гг.) вирусы гриппа и РСВ практически были вытеснены из циркуляции в России [12], как и в других странах мира [13–15], что отразилось и на этиологии ТОРИ у детей, но в последующие сезоны вирусы гриппа А(H3N2) и А(H1N1)pdm09 вернулись на эпидемическую орбиту, попеременно сменяя друг друга, при ограниченном доле участия вирусов гриппа В [16]. Подтверждено ранее выявленное нами явление интерференции между вирусами гриппа типа А, РСВ и SARS-CoV-2 в период пандемии, которое по окончании ее активной фазы проявлялось в чередовании эпидемических подъемов заболеваемости. Частота выявления у детей с ТОРИ гриппа и РСВ в последние сезоны сравнительно с предпандемическим периодом стала существенно ниже. Анализ данных, полученных из 22 стран мира в период с 2012 по 2019 г., включавших обследование 73 121 пациента с ТОРИ, показал, что риск госпитализации в ОПИТ был достоверно выше в слаборазвитых странах по сравнению с высококоразвитыми, при этом грипп А(H1N1)pdm09 протекал более тяжело, чем А(H3N2) [17], что согласуется с данными по смертности от гриппа в России в период с 2009 по 2017 г. [18]. В отличие от этого, по нашим данным, в постпандемический период грипп А(H3N2) у детей протекал более тяжело, с нарушением сознания, по сравнению с гриппом А(H1N1)pdm09. Частота детекции вирусов гриппа, вне зависимости от субтипа, была выше у детей школьного возраста, тогда как при РСВ-инфекции наиболее поражаемой группой всегда были дети в возрасте до 2 лет включительно.

Частота детекции SARS-CoV-2 при ТОРИ у детей младшего и школьного возраста в начале пандемии была невысокой, но повысилась до 10,6–13,6% в эпидемический сезон 2021–2022 гг., с появлением в 2022 г. наиболее трансмиссивного варианта Omicron. Однако уже в следующем сезоне с распространением множественных вариантов Omicron, произошло 2–3-кратное снижение частоты регистрации SARS-CoV-2, по-видимому, как следствие формирования популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 [19]. На фоне возникновения множества новых генетических вариантов SARS-CoV-2 регистрировали рост частоты случаев гриппа, а также РСВ-инфекции у детей, в особенности в возрасте до 2 лет. Интересно, что, по данным генетического анализа, в сезон 2022–2023 гг. у детей с ТОРИ неожиданно стала доминировать подгруппа

РСВ-В, в отличие от других сезонов и более раннего периода (2013–2016 гг.), когда преобладала подгруппа РСВ-А [20]. Известно, что РСВ-В способен вызывать более тяжелые формы инфекции с летальными исходами [21].

Тяжесть заболевания зависела как от этиологии, так и возраста пациентов. Так, при гриппе А(H3N2) у детей чаще регистрировали гипертермию, геморрагический синдром и потерю сознания, тогда как при РСВ-инфекции – гипоксию, одышку, а в последние сезоны и потерю сознания (в 8,1–16,7% случаев), чего не наблюдали ранее. Возможность возникновения отдаленных последствий РСВ-инфекции, в том числе развития бронхиальной астмы [22], определяет настоятельную необходимость создания средств профилактики этой инфекции, включая разработку вакцин [23], а также препаратов моноклональных антител с профилактической активностью [24]. МпВ-инфекция в последние 3 сезона протекала у детей относительно благоприятно, в отличие от риновирусной инфекции, которая протекала у детей достаточно тяжело, нередко с нарушением сознания, и по частоте регистрации гипоксии и одышки превосходила грипп.

Выводы

1. Госпитальный мониторинг позволил установить вклад вирусов гриппа, SARS-CoV-2, РСВ, МпВ и риновирусов в развитие тяжелых респираторных вирусных инфекций у детей в ходе развития пандемии, а также проследить возрастные особенности этиологии и характерные клинические признаки наиболее значимых инфекций.

2. Установлено, что вирусы гриппа и РСВ служили наиболее частой причиной госпитализации детей в возрасте 0–2 и 3–6 лет, в отличие от SARS-CoV-2, который регистрировался у них реже, и по тяжести течения COVID-19-инфекция уступала респираторно-синцитиальной и риновирусной инфекции.

3. Подтверждено ранее выявленное нами явление интерференции между вирусами гриппа типа А, РСВ и SARS-CoV-2 в период пандемии, которое стало, однако, менее выраженным по окончании ее активной фазы.

4. Расширение системы госпитального мониторинга способно обеспечить оперативность получения всей необходимой клинико-эпидемиологической информации в стране, что было бы важно для анализа текущих эпидемий и, особенно, при возникновении очередной пандемии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Puig-Barberà J., Tormos A., Trushakova S., Sominina A., Pisareva M., Ciblak M.A., et al. The Global Influenza Hospital Surveillance Network (GIHSN): a new platform to describe the epidemiology of severe influenza. *Influenza Other Respir. Viruses*. 2015; 9(6): 277–86. <https://doi.org/10.1111/irv.12335>
2. Puig-Barberà J., Mira-Iglesias A., Burtseva E., Cowling B.J., Serhat U., Ruiz-Palacios G.M., et al. Influenza epidemiology and influenza vaccine effectiveness during the 2015–2016 season: results from the Global Influenza Hospital Surveillance Network. *BMC Infect. Dis.* 2019; 19(1): 415. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4017-0>
3. Baselga-Moreno V., Trushakova S., McNeil S., Sominina A., Nunes M.C., Draganescu A., et al. Influenza epidemiology and influenza vaccine effectiveness during the 2016–2017 season in the Glob-

- al Influenza Hospital Surveillance Network (GIHSN). *BMC Public Health*. 2019; 19(1): 487. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-6713-5>
4. Puig-Barberà J., Tormos A., Sominina A., Burtseva E., Launay O., Ciblak M.A., et al. First-year results of the Global Influenza Hospital Surveillance Network: 2012–2013 Northern hemisphere influenza season. *BMC Public Health*. 2014; 14: 564. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-564>
 5. Puig-Barberà J., Burtseva E., Yu H., Cowling B.J., Badur S., Kyncl J., et al. Influenza epidemiology and influenza vaccine effectiveness during the 2014–2015 season: annual report from the Global Influenza Hospital Surveillance Network. *BMC Public Health*. 2016; 16(Suppl. 1): 757. <https://doi.org/10.1186/s12889-016-3378-1>
 6. Simon B., Pichon M., Valette M., Burfin G., Richard M., Lina B., et al. Whole genome sequencing of A(H3N2) influenza viruses reveals variants associated with severity during the 2016–2017 season. *Viruses*. 2019; 11(2): 108. <https://doi.org/10.3390/v11020108>
 7. WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2024–2025 northern hemisphere influenza season; 2024. Available at: <https://who.int/news/item/23-02-2024-recommendations-announced-for-influenza-vaccine-composition-for-the-2024-2025-northern-hemisphere-influenza-season>
 8. WHO. Global influenza strategy 2019–2030; 2019. Available at: <https://who.int/publications/i/item/9789241515320>
 9. Соминина А.А., Даниленко Д.М., Комиссаров А.Б., Писарева М.М., Мусаева Т.Д., Столяров К.А. и др. Изменения в этиологической инфраструктуре тяжелых острых респираторных вирусных инфекций у детей и взрослых под влиянием пандемии COVID-19. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2024; 101(3): 327–41. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-532>
 10. Бурцева Е.И., Колобухина Л.В., Воронина О.Л., Игнатъева А.В., Мукашева Е.А., Панова А.Д. и др. Особенности циркуляции возбудителей ОРВИ на фоне появления и широкого распространения SARS-CoV-2 в 2018–2021 годы. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2022; 21(4): 16–25. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-4-16-26> <https://elibrary.ru/rnyfoi>
 11. Бурцева Е.И., Колобухина Л.В., Панова А.Д., Мукашева Е.А., Краснослободцев К.Г., Кириллова Е.С. и др. Свойства вирусов гриппа, вызвавших эпидемические подъемы заболеваемости в России и странах мира в 2022–2023 гг. Эффективность вакцинопрофилактики. *Вопросы вирусологии*. 2024; 69(1): 42–55. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-211>
 12. Соминина А.А., Даниленко Д.М., Столяров К.А., Карпова Л.С., Бакаев М.И., Леванюк Т.П. и др. Интерференция SARS-CoV-2 с другими возбудителями респираторных вирусных инфекций в период пандемии. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2021; 20(4): 28–139. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-4-28-39> <https://elibrary.ru/cdrnsj>
 13. Olsen S.J., Azziz-Baumgartner E., Budd A.P., Brammer L., Sullivan S., Pineda R.F., et al. Decreased influenza activity during the COVID-19 pandemic – United States, Australia, Chile, and South Africa, 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep*. 2020; 69(37): 1305–9. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6937a6>
 14. Adlhoch C., Mook P., Lamb F., Ferland L., Melidou A., Amato-Gauci A.J., et al. Very little influenza in the WHO European Region during the 2020/21 season, weeks 40 2020 to 8 2021. *Euro Surveill*. 2021; 26(11): 2100221. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.11.2100221>
 15. Meslé M.M.I., Sinnathamby M., Mook P., Pebody R., Lakhani A., Zambon M., et al. Seasonal and inter-seasonal RSV activity in the European Region during the COVID-19 pandemic from autumn 2020 to summer 2022. *Influenza Other Respir. Viruses*. 2023; 17(11): e13219. <https://doi.org/10.1111/irv.13219>
 16. Sominina A., Danilenko D., Komissarov A.B., Pisareva M., Fadeev A., Konovalova N., et al. Assessing the intense influenza A(H1N1)pdm09 epidemic and vaccine effectiveness in the post-COVID season in the Russian Federation. *Viruses*. 2023; 15(8): 1780. <https://doi.org/10.3390/v15081780>
 17. Cohen L.E., Hansen C.L., Andrew M.K., McNeil S.A., Vanhems P., Kyncl J., et al. Predictors of severity of influenza-related hospitalizations: results from the Global Influenza Hospital Surveillance Network (GIHSN). *J. Infect. Dis*. 2024; 229(4): 999–1009. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiad303>
 18. Карпова Л.С., Волик К.М., Столяров К.А., Поповцева Н.М., Столярова Т.П., Соминина А.А. и др. Особенности эпидемического процесса при гриппе A(H1N1)pdm09 и A(H3N2) в России с 2009 по 2017 г. *Вопросы вирусологии*. 2018; 63(4): 177–84. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-4-177-184> <https://elibrary.ru/ymvmwml>
 19. Попова А.Ю., Смирнов В.С., Егорова С.А., Дрозд И.В., Миличкина А.М., Дашкевич А.М. и др. Закономерности в развитии коллективного иммунитета к SARS-CoV-2 в ходе пандемии COVID-19. *Медицинская иммунология*. 2023; 25(4): 759–66. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-PIT-2867>
 20. Кривицкая В.З., Синцова К.С., Петрова Е.Р., Сверлова М.В., Сорокин Е.В., Царева Т.Р. и др. Генетическая и антигенная характеристика штаммов респираторно-синцитиального вируса, выделенных в Санкт-Петербурге в 2013–2016 гг. *Вопросы вирусологии*. 2017; 62(6): 273–82. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2017-62-6-273-282> <https://elibrary.ru/zuqevd>
 21. Schobel S.A., Stucker K.M., Moore M.L., Anderson L.J., Larkin E.K., Shankar J., et al. Respiratory Syncytial Virus whole-genome sequencing identifies convergent evolution of sequence duplication in the C-terminus of the G gene. *Sci. Rep*. 2016; 6: 26311. <https://doi.org/10.1038/srep26311>
 22. Rosas-Salazar C., Chirkova T., Gebretsadik T., Chappell J.D., Peebles R.S. Jr, Dupont W.D., et al. Respiratory syncytial virus infection during infancy and asthma during childhood in the USA (INSPIRE): a population-based, prospective birth cohort study. *Lancet*. 2023; 401(10389): 1669–80. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00811-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00811-5)
 23. Gilbert B.E., Patel N., Lu H., Liu Y., Guebre-Xabier M., Piedra P.A., et al. Respiratory syncytial virus fusion nanoparticle vaccine immune responses target multiple neutralizing epitopes that contribute to protection against wild-type and palivizumab-resistant mutant virus challenge. *Vaccine*. 2018; 36(52): 8069–78. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.10.073>
 24. Sun M., Lai H., Na F., Li S., Qiu X., Tian J., et al. Monoclonal antibody for the prevention of respiratory syncytial virus in infants and children: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Netw. Open*. 2023; 6(2): e230023. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.0023>

REFERENCES

1. Puig-Barberà J., Tormos A., Trushakova S., Sominina A., Pisareva M., Ciblak M.A., et al. The Global Influenza Hospital Surveillance Network (GIHSN): a new platform to describe the epidemiology of severe influenza. *Influenza Other Respir. Viruses*. 2015; 9(6): 277–86. <https://doi.org/10.1111/irv.12335>
2. Puig-Barberà J., Mira-Iglesias A., Burtseva E., Cowling B.J., Serhat U., Ruiz-Palacios G.M., et al. Influenza epidemiology and influenza vaccine effectiveness during the 2015–2016 season: results from the Global Influenza Hospital Surveillance Network. *BMC Infect. Dis*. 2019; 19(1): 415. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4017-0>
3. Baselga-Moreno V., Trushakova S., McNeil S., Sominina A., Nunes M.C., Draganescu A., et al. Influenza epidemiology and influenza vaccine effectiveness during the 2016–2017 season in the Global Influenza Hospital Surveillance Network (GIHSN). *BMC Public Health*. 2019; 19(1): 487. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-6713-5>
4. Puig-Barberà J., Tormos A., Sominina A., Burtseva E., Launay O., Ciblak M.A., et al. First-year results of the Global Influenza Hospital Surveillance Network: 2012–2013 Northern hemisphere influenza season. *BMC Public Health*. 2014; 14: 564. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-564>
5. Puig-Barberà J., Burtseva E., Yu H., Cowling B.J., Badur S., Kyncl J., et al. Influenza epidemiology and influenza vaccine effectiveness during the 2014–2015 season: annual report from the Global Influenza Hospital Surveillance Network. *BMC Public Health*. 2016; 16(Suppl. 1): 757. <https://doi.org/10.1186/s12889-016-3378-1>
6. Simon B., Pichon M., Valette M., Burfin G., Richard M., Lina B., et al. Whole genome sequencing of A(H3N2) influenza viruses reveals variants associated with severity during the 2016–2017 season. *Viruses*. 2019; 11(2): 108. <https://doi.org/10.3390/v11020108>
7. WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2024–2025 northern hemisphere influenza season; 2024. Available at: <https://who.int/news/item/23-02-2024-recommendations-announced-for-influenza-vaccine-composition-for-the-2024-2025-northern-hemisphere-influenza-season>
8. WHO. Global influenza strategy 2019–2030; 2019. Available at: <https://who.int/publications/i/item/9789241515320>

9. Somnina A.A., Danilenko D.M., Komissarov A.B., Pisareva M.M., Musaeva T.D., Stolyarov K.A., et al. Changes in the etiological structure of severe acute respiratory viral infections in children and adults under the influence of the COVID-19 pandemic. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2024; 101(3): 327–41. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-532> (in Russian)
10. Burtseva E.I., Kolobukhina L.V., Voronina O.L., Ignatjeva A.V., Mukasheva E.A., Panova A.D., et al. Features of the circulation of ARVI pathogens during of emergence and widespread of SARS-CoV-2 in the 2018–2021. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. 2022; 21(4): 16–25. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-4-16-26> <https://elibrary.ru/rnyfoi> (in Russian)
11. Burtseva E.I., Kolobukhina L.V., Panova A.D., Mukasheva E.A., Krasnoslobodtsev K.G., Kirillova E.S., et al. Properties of influenza viruses that caused epidemic increases in morbidity in Russia and countries of the world during 2022–2023. The effectiveness of vaccine prophylaxis. *Voprosy virusologii*. 2024; 69(1): 42–55. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-211> (in Russian)
12. Somnina A.A., Danilenko D.M., Stolyarov K.A., Karpova L.S., Bakaev M.I., Levanyuk T.P., et al. Interference of SARS-CoV-2 with other respiratory viral infections agents during pandemic. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. 2021; 20(4): 28–139. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-4-28-39> <https://elibrary.ru/cdrnsj> (in Russian)
13. Olsen S.J., Azziz-Baumgartner E., Budd A.P., Brammer L., Sullivan S., Pineda R.F., et al. Decreased influenza activity during the COVID-19 pandemic – United States, Australia, Chile, and South Africa, 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep*. 2020; 69(37): 1305–9. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6937a6>
14. Adlhoch C., Mook P., Lamb F., Ferland L., Melidou A., Amato-Gauci A.J., et al. Very little influenza in the WHO European Region during the 2020/21 season, weeks 40 2020 to 8 2021. *Euro Surveill*. 2021; 26(11): 2100221. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.11.2100221>
15. Meslé M.M.I., Sinnathambay M., Mook P., Pebody R., Lakhani A., Zambon M., et al. Seasonal and inter-seasonal RSV activity in the European Region during the COVID-19 pandemic from autumn 2020 to summer 2022. *Influenza Other Respir. Viruses*. 2023; 17(11): e13219. <https://doi.org/10.1111/irv.13219>
16. Somnina A., Danilenko D., Komissarov A.B., Pisareva M., Fadeev A., Konovalova N., et al. Assessing the intense influenza A(H1N1)pdm09 epidemic and vaccine effectiveness in the post-COVID season in the Russian Federation. *Viruses*. 2023; 15(8): 1780. <https://doi.org/10.3390/v15081780>
17. Cohen L.E., Hansen C.L., Andrew M.K., McNeil S.A., Vanhems P., Kyncl J., et al. Predictors of severity of influenza-related hospitalizations: results from the Global Influenza Hospital Surveillance Network (GIHSN). *J. Infect. Dis*. 2024; 229(4): 999–1009. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiad303>
18. Karpova L.S., Volik K.M., Stolyarov K.A., Popovtseva N.M., Stolyarova T.P., Somnina A.A., et al. Features of epidemic process of influenza a(h1n1)pdm09 and a(h3n2) in Russia from 2009 to 2017. *Voprosy virusologii*. 2018; 63(4): 177–84. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-4-177-184> <https://elibrary.ru/yvmvml> (in Russian)
19. Popova A.Yu., Smirnov V.S., Egorova S.A., Drozd I.V., Milichkina A.M., Dashkevich A.M., et al. Patterns in the development of collective immunity to SARS-CoV-2 during the COVID-19 pandemic. *Meditsinskaya immunologiya*. 2023; 25(4): 759–66. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-PIT-2867> (in Russian)
20. Krivitskaya V.Z., Sintsova K.S., Petrova E.R., Sverlova M.V., Sorokin E.V., Tsareva T.R., et al. Genetic and antigenic characteristics of respiratory syncytial virus strains isolated in St. Petersburg in 2013–2016. *Voprosy virusologii*. 2017; 62(6): 273–82. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2017-62-6-273-282> <https://elibrary.ru/zuqevd> (in Russian)
21. Schobel S.A., Stucker K.M., Moore M.L., Anderson L.J., Larkin E.K., Shankar J., et al. Respiratory Syncytial Virus whole-genome sequencing identifies convergent evolution of sequence duplication in the C-terminus of the G gene. *Sci. Rep*. 2016; 6: 26311. <https://doi.org/10.1038/srep26311>
22. Rosas-Salazar C., Chirkova T., Gebretsadik T., Chappell J.D., Peebles R.S. Jr., Dupont W.D., et al. Respiratory syncytial virus infection during infancy and asthma during childhood in the USA (INSPIRE): a population-based, prospective birth cohort study. *Lancet*. 2023; 401(10389): 1669–80. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00811-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00811-5)
23. Gilbert B.E., Patel N., Lu H., Liu Y., Guebre-Xabier M., Piedra P.A., et al. Respiratory syncytial virus fusion nanoparticle vaccine immune responses target multiple neutralizing epitopes that contribute to protection against wild-type and palivizumab-resistant mutant virus challenge. *Vaccine*. 2018; 36(52): 8069–78. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.10.073>
24. Sun M., Lai H., Na F., Li S., Qiu X., Tian J., et al. Monoclonal antibody for the prevention of respiratory syncytial virus in infants and children: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Netw. Open*. 2023; 6(2): e230023. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.0023>

Информация об авторах:

Сомнина Анна Адольфовна – д-р мед. наук, профессор, заведующая лабораторией изучения факторов риска при гриппе и ОРВИ ФБГУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: anna.sominina@influenza.spb.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9671-0629>

Даниленко Дарья Михайловна – канд. биол. наук, заместитель директора по научной работе, заведующая отделом этиологии и эпидемиологии ФБГУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: daria.baibus@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6174-0836>

Комиссаров Андрей Борисович – заведующий лабораторией молекулярной вирусологии ФБГУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: a.b.komissarov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1733-1255>

Фадеев Артем Викторович – старший научный сотрудник лаборатории молекулярной вирусологии ФБГУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: artem.fadeev@influenza.spb.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3558-3261>

Комиссарова Ксения Сергеевна – научный сотрудник лаборатории молекулярной вирусологии ФБГУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: kсениya.sintsova@influenza.spb.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1465-5548>

Писарева Мария Михайловна – канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной вирусологии ФБГУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: maria.pisareva@influenza.spb.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1499-9957>

Мусаева Тамила Даировна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной вирусологии ФБГУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: tamila.musaeva@influenza.spb.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3050-1936>

Едер Вероника Анатольевна – канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной вирусологии ФБГУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: veronika.eder@influenza.spb.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9970-3325>

Леванюк Татьяна Петровна – ведущий программист лаборатории изучения факторов риска при гриппе и ОРВИ, ФБГУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: tatyana.levanyuk@influenza.spb.ru; <https://orcid.org/0009-0003-6888-6848>

Столяров Кирилл Александрович – ведущий программист лаборатории эпидемиологии гриппа и ОРЗ, ФБГУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: kirill@influenza.spb.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1765-2799>,

Кривицкая Вера Зорьевна – д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории изучения факторов риска при гриппе и ОРВИ ФБГУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: vera.kriv@influenza.spb.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9146-0816>

Петрова Екатерина Романовна – научный сотрудник лаборатории изучения факторов риска при гриппе и ОРВИ ФБГУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: ekaterina.petrova@influenza.spb.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2258-4679>

Афанасьева Ольга Ивановна – д-р мед. наук, заведующая отделением РВИ у детей ФБГУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: olga-afanaseva57@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1229-171X>

Тимонина Вероника Сергеевна – врач Детской городской больницы Святой Ольги, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: karina8888888@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2887-0126>

Образцова Елена Викторовна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения РВИ у детей ФБГУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: alorz@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8762-6724>

Головачева Екатерина Георгиевна – д-р мед. наук, старший научный сотрудник отделения РВИ у детей ФБГУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: ekaterina.golovacheva@influenza.spb.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1934-7288>

Дондурей Елена Александровна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения РВИ у детей ФБГУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: dondureyelena@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2382-9172>

Леленкова Евгения Викторовна – врач-эпидемиолог ФБУН ФНИИВИ «Виром» Роспотребнадзора, Екатеринбург, Россия. E-mail: lelenkova_ev@eniivi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2004-0977>

Курская Ольга Григорьевна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории вирусологии ФБГНУ ФИЦ ФТМ, Новосибирск, Россия. E-mail: kurskaya09_@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1931-2026>

Шестопалов Александр Михайлович – д-р биол. наук, профессор, директор НИИ вирусологии ФБГНУ ФИЦ ФТМ, Новосибирск, Россия. E-mail: shestopalov2@ngs.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1880-8708>

Лиознов Дмитрий Анатольевич – д-р мед. наук, профессор, директор ФБГУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: dlioznov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3643-7354>

Участие авторов: Соминина А.А., Даниленко Д.М. – концепция и дизайн исследования; Комиссаров А.Б., Фадеев А.В., Комиссарова К.С., Писарева М.М., Мусаева Т.Д., Едер В.А., Леванюк Т.П., Столярков К.А., Афанасьева О.И., Тимонина В.С., Образцова Е.В., Головачева Е.Г., Дондурей Е.А., Леленкова Е.В., Курская О.Г. – сбор и обработка материала; Кривитская В.З., Петрова Е.Р. – статистическая обработка; Соминина А.А., Даниленко Д.М., Писарева М.М., Комиссарова К.С. – написание текста; Лиознов Д.А., Шестопалов А.М. – научное редактирование.

Поступила 20.04.2025

Принята в печать 09.06.2025

Опубликована 30.06.2025

Information about the authors:

Anna A. Sominina – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of the of Risk Factors Assessment in Influenza and ARVI, Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russia. E-mail: anna.sominina@influenza.spb.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9671-0629>

Darya M. Danilenko – Candidate of Biological Sciences, Deputy. Director for Scientific Work, Head of the Department of Etiology and Epidemiology, Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russia. E-mail: daria.baibus@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6174-0836>

Andrey B. Komissarov – Head of the lab. of molecular virology, Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russia. E-mail: a.b.komissarov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1733-1255>

Artem V. Fadeev – senior researcher, lab. of molecular virology, Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russia. E-mail: artem.fadeev@influenza.spb.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3558-3261>

Ksenia S. Komissarova – researcher, lab. of molecular virology, Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russia. E-mail: kseniya.sintsova@influenza.spb.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1465-5548>

Maria M. Pisareva – Candidate of Biological Sciences, leading researcher, lab. of molecular virology, Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russia. E-mail: maria.pisareva@influenza.spb.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1499-9957>

Tamila D. Musayeva – junior researcher, lab. of molecular virology, Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russia. E-mail: tamila.musayeva@influenza.spb.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3050-1936>

Veronika A. Eder – PhD, senior researcher, lab. of molecular virology, Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russia. E-mail: veronika.eder@influenza.spb.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9970-3325>

Tatiana P. Levanyuk – leading programmer, Laboratory of Risk Factors Assessment in Influenza and ARVI, Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russia. E-mail: tatyana.levanyuk@influenza.spb.ru; <https://orcid.org/0009-0003-6888-6848>

Kirill A. Stolyarov – leading programmer, lab. of epidemiology of influenza and ARVI, Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russia. E-mail: kirill@influenza.spb.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1765-2799>

Vera Z. Krivitskaya – Doctor of Biological Sciences, leading researcher, Laboratory of Risk Factors Assessment for Influenza and ARVI, Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russia. E-mail: vera.kriv@influenza.spb.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9146-0816>

Ekaterina R. Petrova – researcher, Laboratory of Risk Factors Assessment for Influenza and ARVI, A.A. Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russia. E-mail: ekaterina.petrova@influenza.spb.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2258-4679>

Olga I. Afanasyeva – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of RVI in children, Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russia. E-mail: olga-afanaseva57@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1229-171X>

Veronika S. Timonina – Doctor of St. Olga Children's City Hospital, St. Petersburg, Russia. E-mail: karina8888888@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2887-0126>

Elena V. Obratsova – Candidate of Medical Sciences, senior researcher of the Department of RVI in children, Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russia. E-mail: alorz@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8762-6724>

Ekaterina G. Golovacheva – Doctor of Medical Sciences, senior researcher of the Department of RVI in children, Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russia. E-mail: ekaterina.golovacheva@influenza.spb.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1934-7288>

Elena A. Dondurey – Candidate of Medical Sciences, senior researcher of the Department of RVI in Children, Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russia. E-mail: dondureyelena@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2382-9172>

Evgenya V. Lelenkova – epidemiologist, FBUN FNIIVI «Viro», Yekaterinburg, Russia. E-mail: lelenkova_ev@eniivi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2004-0977>

Olga G. Kurskaya – Candidate of Medical Sciences, senior researcher, lab. of virology, FBGNU FITZ FTM, Novosibirsk, Russia. E-mail: kurskaya09_@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1931-2026>

Alexander M. Shestopalov – Doctor of Biological Sciences, Professor, Director of the Research Institute of Virology, FBGNU FIZ FTM, Novosibirsk, Russia. E-mail: shestopalov2@ngs.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1880-8708>

Dmitry A. Lioznov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russia. E-mail: dlioznov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3643-7354>

Contribution: Sominina A.A., Danilenko D.M. – the concept and design of the study; Komissarov A.B., Fadeev A.V., Komissarova K.S., Pisareva M.M., Musayeva T.D., Eder V.A., Levanyuk T.P., Stolyarov K.A., Afanasyeva O.I., Timonina V.S., Obratsova E.V., Golovacheva E.G., Dondurey E.A., Lelenkova E.V., Kurskaya O.G. – collection and processing of material; Krivitskaya V.Z., Petrova E.R. – statistical processing; Sominina A.A., Danilenko D.M., Pisareva M.M., Komissarova K.S. – writing the text; Lioznov D.A., Shestopalov A.M. – editing.

Received 20 April 2025

Accepted 09 June 2025

Published 30 June 2025

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-314>

© АНУФРИЕВА Е.В., ОСТАНКОВА Ю.В., ДАВЫДЕНКО В.С., ЩЕМЕЛЕВ А.Н., ТОТОЛЯН А.А., 2025



Выявление генов человека, потенциально участвующих в патогенезе вирусного гепатита С, на основе мультисетевого биоинформатического анализа

Ануфриева Е.В., Останкова Ю.В.✉, Давыденко В.С., Щемелев А.Н., Тотолян Арег А.

ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора, 197101, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель. Поиск генов человека, потенциально участвующих в патогенезе гепатита С (ГС), методом мультисетевого биоинформатического анализа связей белков, задействованных на стадиях прикрепления и проникновения вируса гепатита С (ВГС) в клетку.

Материалы и методы. Для анализа генетических и белок-белковых сетей использовали ряд веб-приложений, алгоритмы и базы данных которых дополняют друг друга. В качестве базовых генов использовали гены *CD81*, *CLDN1*, *LDLR*, *OCLN*, *SCARB1*, продукты которых участвуют во взаимодействии с вирусными гликопротеинами E1 и E2 на стадии прикрепления и проникновения ВГС в клетку. Проведен анализ данных, включающий двухэтапное балльное ранжирование выявленных генов-кандидатов по их взаимодействию с базовыми генами и присутствию в результатах сетевого анализа разных веб-ресурсов.

Результаты. При использовании трех веб-ресурсов были первично выявлены гены-кандидаты: HumanNet – 100 генов-кандидатов, GeneMANIA – 20, STRING – 98. По результатам пересечения трех веб-ресурсов, общее число генов-кандидатов, связанных с базовыми генами, составило 170. Общее число генов с рангом выше 4 баллов составило 35. Гены-кандидаты были сгруппированы в функциональные наборы: клеточные барьеры и межклеточные контакты (17 генов, 48,6%); липидный обмен и липопротеины (9 генов, 25,7%); иммунный ответ и взаимодействие с вирусом (5 генов, 14,3%); сигнальные пути, протеолиз и цитоскелет (4 гена, 11,4%). Выявлены следующие гены-кандидаты, потенциально участвующие в патогенезе ГС: *APOA1*, *CLDN3*, *APOE*, *LIPC*, *LRPAP1*, *CSNK1E*, *APOB*, *CD19*, *CLDN6*, *CLDN9*, *ESAM*, *F11R*, *IFITM1*, *LDLRAP1*, *PCSK9*, *TJP1*, *CD9*, *CLDN11*, *CLDN17*, *CLDN2*, *CLDN5*, *IGSF8*, *MMP2*, *PDZK1*, *ADAM10*, *APOA2*, *C3*, *CLDN12*, *DAB1*, *GJB1*, *ITGB1*, *MYLIP*, *NEDD4L*, *PTGFRN*.

Заключение. В дальнейшем детальное изучение функциональных особенностей и полиморфных вариантов выявленных генов с применением биоинформатических и лабораторных методов может существенно расширить современные представления о вовлеченности генов человека в развитие ГС и открыть новые мишени для разработки лекарственных препаратов и терапевтических стратегий.

Ключевые слова: гепатит С (ГС); патогенез заболевания; взаимодействие вирус–хозяин; белок-белковые взаимодействия; гены-кандидаты; *in silico*; *CD81*; *CLDN1*; *LDLR*; *OCLN*; *SCARB1*

Для цитирования: Ануфриева Е.В., Останкова Ю.В., Давыденко В.С., Щемелев А.Н., Тотолян Арег А. Выявление генов человека, потенциально участвующих в патогенезе вирусного гепатита С, на основе мультисетевого биоинформатического анализа. *Вопросы вирусологии*. 2025; 70(3): 267–281.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-314> EDN: <https://elibrary.ru/kfjusv>

Финансирование: Отраслевая НИР «Парентеральные вирусные гепатиты: скрытая форма хронических гепатитов В и С при моно- и коинфекции в популяции и в группах риска, а также в зависимости от генетического полиморфизма генов хозяина» № АААА-А21-121021600219-5.

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

Этическое утверждение. Протокол исследования одобрен решением локального этического комитета ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» (Протокол № 152 от 22 сентября 2022 г.).

ORIGINAL STUDY ARTICLE

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-314>

Identification of human genes potentially involved in the pathogenesis of viral hepatitis C based on multi-network bioinformatics analysis

Ekaterina V. Anufrieva, Yulia V. Ostankova✉, Vladimir S. Davydenko, Alexandr N. Shchemelev, Areg A. Totolian

St. Petersburg Pasteur Institute, 197101, St Petersburg, Russia

Abstract

Aim. The aim of this study was to search for human genes potentially involved in the pathogenesis of hepatitis C by multi-network bioinformatics linkage analysis of proteins involved in the stages of hepatitis C virus (HCV) attachment and entry.

Materials and methods. A number of web applications with complementary algorithms and databases were used to analyze genetic and protein-protein networks. The following genes were used as basic genes: *CD81*, *CLDN1*, *LDLR*, *OCLN*, *SCARB1*, the products of which are involved in interaction with viral glycoproteins E1 and E2 at the stage of HCV attachment and penetration into the cell. Data analysis was performed, including a two-stage scoring ranking of the identified candidate genes based on their interaction with basic genes and their presence in the results of network analysis of different web resources.

Results. Candidate genes were initially identified using three web resources: HumanNet – 100 candidate genes, GeneMANIA – 20, STRING – 98. Based on the intersection of the three web resources, the total number of candidate genes associated with basic genes was 170. The total number of genes with a rank higher than 4 points was 35. Candidate genes were grouped into functional sets: cellular barriers and intercellular contacts (17 genes, 48.6%); lipid metabolism and lipoproteins (9 genes, 25.7%); immune response and interaction with the virus (5 genes, 14.3%); signaling pathways, proteolysis and cytoskeleton (4 genes, 11.4%). The following candidate genes potentially involved in the pathogenesis of HCV have been identified: *APOA1*, *CLDN3*, *APOE*, *LIPC*, *LRPAP1*, *CSNK1E*, *APOB*, *CD19*, *CLDN6*, *CLDN9*, *ESAM*, *F11R*, *IFITM1*, *LDLRAP1*, *PCSK9*, *TJP1*, *CD9*, *CLDN11*, *CLDN17*, *CLDN2*, *CLDN5*, *IGSF8*, *MMP2*, *PDZK1*, *ADAM10*, *APOA2*, *C3*, *CLDN12*, *DAB1*, *GJB1*, *ITGB1*, *MYLIP*, *NEDD4L*, *PTGFRN*.

Conclusion. In the future, a detailed study of the functional features and polymorphic variants of the identified genes using bioinformatics and laboratory methods can significantly expand current understanding of the involvement of human genes in the development of HCV infection and discover new targets for the development of drugs and therapeutic strategies.

Keywords: hepatitis C; pathogenesis of the disease; virus-host interactions; protein-protein interactions; candidate genes; *in silico*; *CD81*; *CLDN1*; *LDLR*; *OCLN*; *SCARB1*

For citation: Anufrieva E.V., Ostankova Yu.V., Davydenko V.S., Shchemelev A.N., Totolian A.A. Identification of human genes potentially involved in the pathogenesis of viral hepatitis C based on multi-network bioinformatics analysis. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2025; 70(3): 267–281.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-314> EDN: <https://elibrary.ru/kfjvusv>

Funding. Industry R&D «Parenteral viral hepatitis: occult form of chronic hepatitis B and C in mono- and co-infection in the population and in risk groups, as well as depending on the genetic polymorphism of host genes» No. AAAA-A21-121021600219-5.

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

Ethics approval. The research protocol was approved by the Saint-Petersburg Pasteur Institutes local ethical committee (Protocol No. 152 dated 22 September 2022).

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, 50 млн человек в мире больны хроническим вирусным гепатитом С (ХГС), почти 400 тыс. человек ежегодно умирают от гепатита С (ГС), в основном из-за цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК)¹ [1].

Генетическая гетерогенность, характерная для вируса гепатита С (ВГС), является основной причиной быстрой адаптации вирусной популяции в организме хозяина к различным факторам отбора. Следствием вышесказанного становится то, что в 20% острого ГС наблюдается спонтанная элиминация вируса с полным восстановлением гомеостаза организма, тогда как у 80% больных отмечается прогрессирование патологического процесса с формированием хронической формы заболевания, при этом у 30% больных хроническое течение болезни осложняется циррозом

¹World Health Organization. Hepatitis C. Key facts. Hepatitis C (who.int). Доступно по: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>

печени, у 5% – ГЦК [2]. Однако объяснить это только генетическим разнообразием вируса невозможно, т.к. нередки случаи, когда развитие заболевания отличалось у лиц, инфицированных одними и теми же изолятами вируса, например, при вспышках и/или авариях, а также переливании контаминированной крови. Гетерогенность клинических проявлений обусловлена, по всей видимости, комплексным взаимодействием как факторов ВГС, так и индивидуальных характеристик организма хозяина. При этом определяющую роль играют генетически детерминированные механизмы, обеспечивающие фенотипическую вариабельность ответа на вирусную инфекцию. Для ряда генов хозяина описаны мутации и полиморфные варианты, влияющие на проникновение ВГС и/или развитие заболевания [3, 4]. Существенной проблемой исследований, направленных на изучение взаимодействия патогена и хозяина, является высокая степень индивидуальной генетической вариабельности организма хозяина, включающая полиморфные варианты генов и спектр мутационных событий, потенциально ассоциированных с патогенезом вирусного ГС. Проведение всестороннего экспериментального анализа генома человека с целью выявления корреляций между генетическими маркерами хозяина и особенностями инфекционного процесса представляет собой методологическую задачу, решение которой в рамках существующих возможностей лабораторной диагностики крайне затруднено. Решением этой задачи может стать предварительное выявление с помощью методов *in silico* генов, потенциально способных участвовать в патогенезе ГС. При этом системность подхода должна быть обусловлена привязкой биоинформатических исследований к жизненному циклу вируса.

Проникновение ВГС в клетку во многом зависит от взаимодействия липопротеинов хозяина и гликопротеинов вирусной оболочки E1 и E2 с факторами, экспрессируемыми на поверхности гепатоцитов. За последние два десятилетия исследователи выявили множество факторов человека, участвующих в процессах, ведущих от прикрепления вируса к гепатоциту до рецептор-опосредованного эндоцитоза вирусной частицы и эндосомального слияния [5, 6]. Вирус прикрепляется к поверхностным протеогликанам, липидным рецепторам LDLR/VLDLR, сапрофитному рецептору SR-BI (scavenger receptor class B member 1, продукт гена *SCARB1*) и CD81. После латеральной транслокации вирионов к зоне плотных контактов для проникновения необходимы белки, формирующие эту зону, клаудин-1 (CLDN1) и окклюдин (OCLN). Клатрин-опосредованный эндоцитоз поглощает частицы ВГС, которые сливаются с эндосомальными мембранами после снижения pH [5]. Таким образом, проникновение ВГС является многоступенчатым процессом, требующим как минимум четырех вышеупомянутых факторов входа: сапрофитного рецептора SR-BI, тетраспанина CD81, белков CLDN1 и OCLN [7]. Вместо рецептора SR-BI, вирус также может использовать для прикрепления рецептор липопротеинов низкой плотности (LDLR) [8].

В связи с вышесказанным, гены, кодирующие белки, для которых известна связь с проникновением вируса в клетку, могут в дальнейшем рассматриваться в качестве основы для поисков генов-кандидатов патогенеза ГС с помощью биоинформатических методов анализа.

Цель работы – поиск генов человека, потенциально участвующих в патогенезе ВГС-инфекции, методом мультисетового биоинформатического анализа связей белков, задействованных на стадиях прикрепления и проникновения вируса в клетку.

Материалы и методы

В качестве основы для настоящего исследования использовали группу генов, продукты которых, согласно данным литературы, участвуют во взаимодействии с вирусными гликопротеинами E1 и E2 на стадии проникновения ВГС в клетку: *CD81*, *CLDN1*, *LDLR*, *OCLN*, *SCARB1*. Указанные гены вводили как базовые для анализа.

В настоящем исследовании для оценки генетических и белок-белковых взаимодействий использовали ряд веб-ресурсов, алгоритмы и базы данных которых обеспечивают взаимодополняющий подход [9]:

– **HumanNetv3** (<https://www.inetbio.org/humannet/pes.php>) – веб-платформа, предназначенная для поиска и анализа генов-кандидатов, ассоциированных с заболеваниями. Этот инструмент ориентирован на изучение генома и протеома человека, что делает его особенно полезным для исследований, связанных с болезнями человека.

– Инструмент **STRING** (<https://string-db.org>), предназначенный для поиска и анализа взаимодействий генов и белков, основан на интеграции данных из различных источников.

– **GeneMANIA** (<https://genemania.org>) – инструмент, который позволяет не только использовать встроенные базы данных, но и добавлять пользовательские сети взаимодействий, что делает анализ более гибким и специфичным.

В рамках настоящего исследования для всех вышеуказанных программ были установлены параметры оценки, описанные ранее [9].

Балльное ранжирование

Для объективного анализа функциональной значимости генов-кандидатов была разработана ранговая система оценки, построенная на балльном ранжировании, по аналогии с системой ранжирования, предложенной ранее [9, 10]. Предложенная методика состоит из двух этапов.

На первом этапе проводили стандартизированную оценку связи генов-кандидатов с базовыми генами по единым параметрам в рамках каждого используемого веб-ресурса. Генам-кандидатам присваивали по одному баллу за каждое выявленное взаимодействие с любым из трех базовых генов: *CD81*, *CLDN1* или *OCLN*. Поскольку при проникновении ВГС в клетку гены *SCARB1* и *LDLR* взаимозаменяемы, то за связь с одним из них также присваивали 1 балл. Таким образом, наивысшее

число баллов, которое может быть присвоено гену-кандидату, равно 4, при условии, что данный ген имеет связи с всеми четырьмя основными молекулами проникновения ВГС (*CD81*, *CLDN1*, *OCLN*, *SCARB1/LDLR*).

На втором этапе оценивали частоту обнаружения генов-кандидатов в сетях взаимодействий, построенных независимыми веб-ресурсами, что позволяло определить степень их функциональной значимости при использовании разных алгоритмов. Если ген-кандидат был обнаружен с использованием всех трех веб-ресурсов, то ему присуждали 3 балла, если только в двух веб-ресурсах – 2 балла. За присутствие только в одном веб-ресурсе баллы не начислялись.

Согласно формуле «Баллы_HumanNet + Баллы_STRING + Баллы_GeneMANIA + Баллы_пересечение_в_веб-ресурсах», минимальный проходной балл равен 4. Таким образом, для каждого анализируемого гена-кандидата были установлены минимальные критерии значимости взаимодействий с базовыми генами, подтвержденные данными, как минимум, двух независимых веб-ресурсов.

Этическое утверждение. Протокол исследования одобрен решением локального этического комитета ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» (Протокол № 152 от 22 сентября 2022 г.).

Результаты

Анализ с использованием HumanNetv3

Общее количество потенциальных генов-кандидатов на основе белок-белковых взаимодействий составило 648 генов. Поскольку для последующего функционального анализа HumanNetv3 рассматривает первую сотню кандидатов, для дальнейшей работы были отобраны гены с прогнозом AUROC до уровня ложноположительных результатов в 1% (рис. 1). При этом были исключены ложноположительные кандидаты, а также проведено ранжирование вы-

бранных генов по оценке связей между ними и участвующими в патогенезе ГС базовыми генами *CD81*, *CLDN1*, *LDLR*, *OCLN*, *SCARB1*. Пороговое значение (оценка связей), используемое для выявления наиболее вероятных генов-кандидатов, отражающее близость с другими генами по правилу взвешенных соседей, составило 2,6471. Выбранные гены были ранжированы по пороговому значению от 2,6471 до 8,4774.

Сеть белок-белковых взаимодействий потенциальных генов-кандидатов представлена на рис. 2.

Большинство выявленных генов-кандидатов участвуют в метаболизме липидов, иммунном ответе, поддержании межклеточных контактов, а также связаны с передачей клеточных сигналов и противовирусной защитой.

Анализ с использованием STRING

Алгоритм STRING определяет гены-кандидаты, анализируя белок-белковые взаимодействия, поэтому дальнейшая характеристика этих генов и базовых генов в рамках данного ресурса охватывает физические взаимодействия и связи их белковых продуктов.

При анализе взаимодействий генов-кандидатов с базовыми генами уровень достоверности связей варьировал от 0,400 до 0,998.

В результате анализа было выявлено 103 гена-кандидата, при этом общее количество связей между генами составило 1343. Среднее число связей на один ген равнялось 24,9, а коэффициент кластеризации достиг 0,908. Важно отметить, что количество обнаруженных связей значительно превышало ожидаемое значение для данного набора генов, которое составило бы 142 (рис. 3).

Основная часть генов-кандидатов относится к семействам аполинпротеинов, белков плотных контактов и иммунных регуляторов, с дополнительным вкладом в эндоцитоз и передачу сигналов. При анализе генетических и белок-белковых сетей было проведено отсечение связей между выявленными гена-

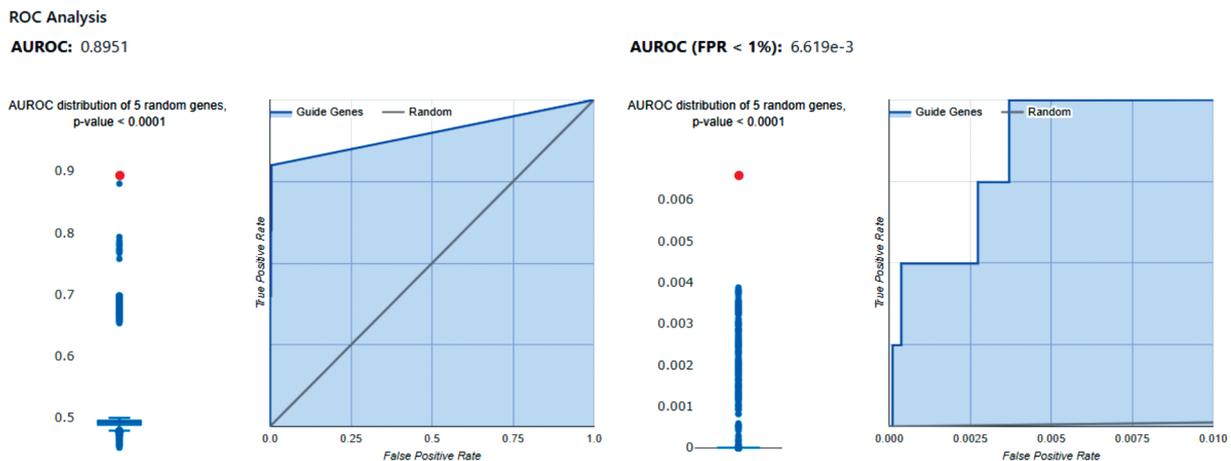


Рис. 1. AUROC-прогноз генов-кандидатов патогенеза гепатита С до уровня ложноположительных результатов в 1%.

Fig. 1. AUROC prediction of the candidate genes involved in the pathogenesis of HCV infection to the level of false positive results of 1%.

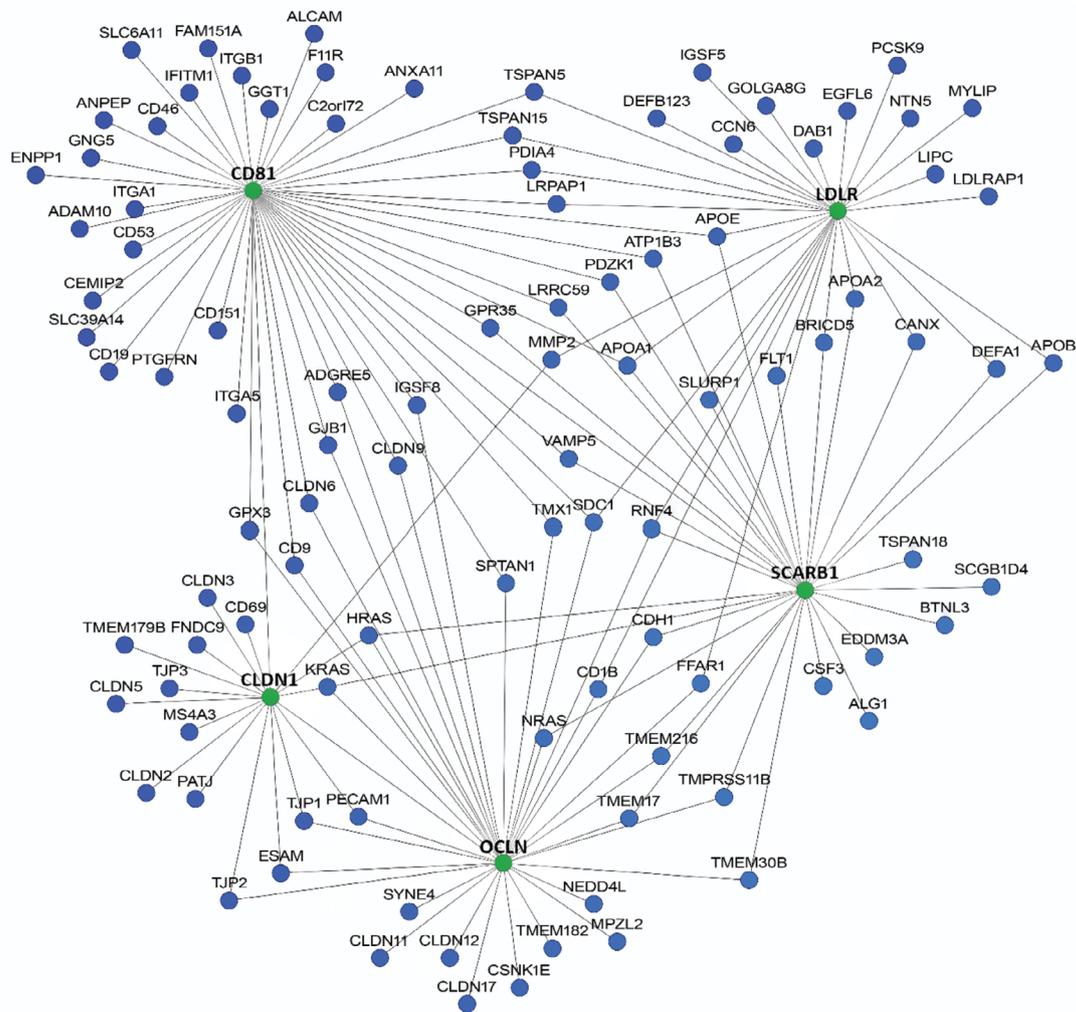


Рис. 2. Потенциальные гены-кандидаты, участвующие в инфицировании и/или развитии гепатита С (HumanNetv3, пороговая оценка > 2,6471).

Fig. 2. Potential candidate genes involved in the infection and/or development of the HCV infection (HumanNetv3, threshold score > 2.6471).

ми. В результате потенциально значимыми, согласно STRING, оказались 98 генов.

Анализ с использованием GeneMANIA

В результате анализа было выявлено 100 потенциальных генов-кандидатов, взаимодействующих с факторами входа ВГС в клетку и потенциально участвующих в патогенезе ГС. Уровень достоверности связей варьировал от 0,00038 до 1. Широкий диапазон уровней связан с тем, что данный веб-ресурс включает в анализ не только человеческие гены, но и их гомологи разных видов. На **рис. 4** представлены белок-белковые взаимодействия продуктов генов-кандидатов и базовых генов.

При оценке структуры комплексной сети белок-белковых взаимодействий было установлено, что большинство связей (77,64%) основаны на физических взаимодействиях между продуктами генов-кандидатов и базовых генов. На втором месте по значимости находятся связи, обусловленные коэкспрессией (8,01%). Остальные типы взаимодействий включают связи: предсказанные алгоритмом (5,37%), генетиче-

ские взаимодействия (2,87%) и участие в общих биологических путях (1,88%). Из дальнейшего анализа были исключены гены-кандидаты, связи которых с другими генами основаны только совместной локализации и с общими белковыми доменами, т.к. эти критерии не обеспечивают достаточной информации для оценки функциональной значимости взаимодействий. Такие связи составили 4,23% от общего числа.

Большинство представленных генов-кандидатов связаны с транспортом липидов, иммунным ответом и межклеточной адгезией. При анализе генетической и белок-белковых сетей было проведено отсеечение дублирующих связей и связей между выявленными генами. В результате потенциально значимыми, согласно GeneMANIA, оказались 20 генов.

Балльное ранжирование

Согласно полученным результатам оценки с использованием трех веб-ресурсов, были выявлены гены-кандидаты: HumanNet – 100 генов-кандидатов, STRING – 98, GeneMANIA – 20. Комплексный ана-

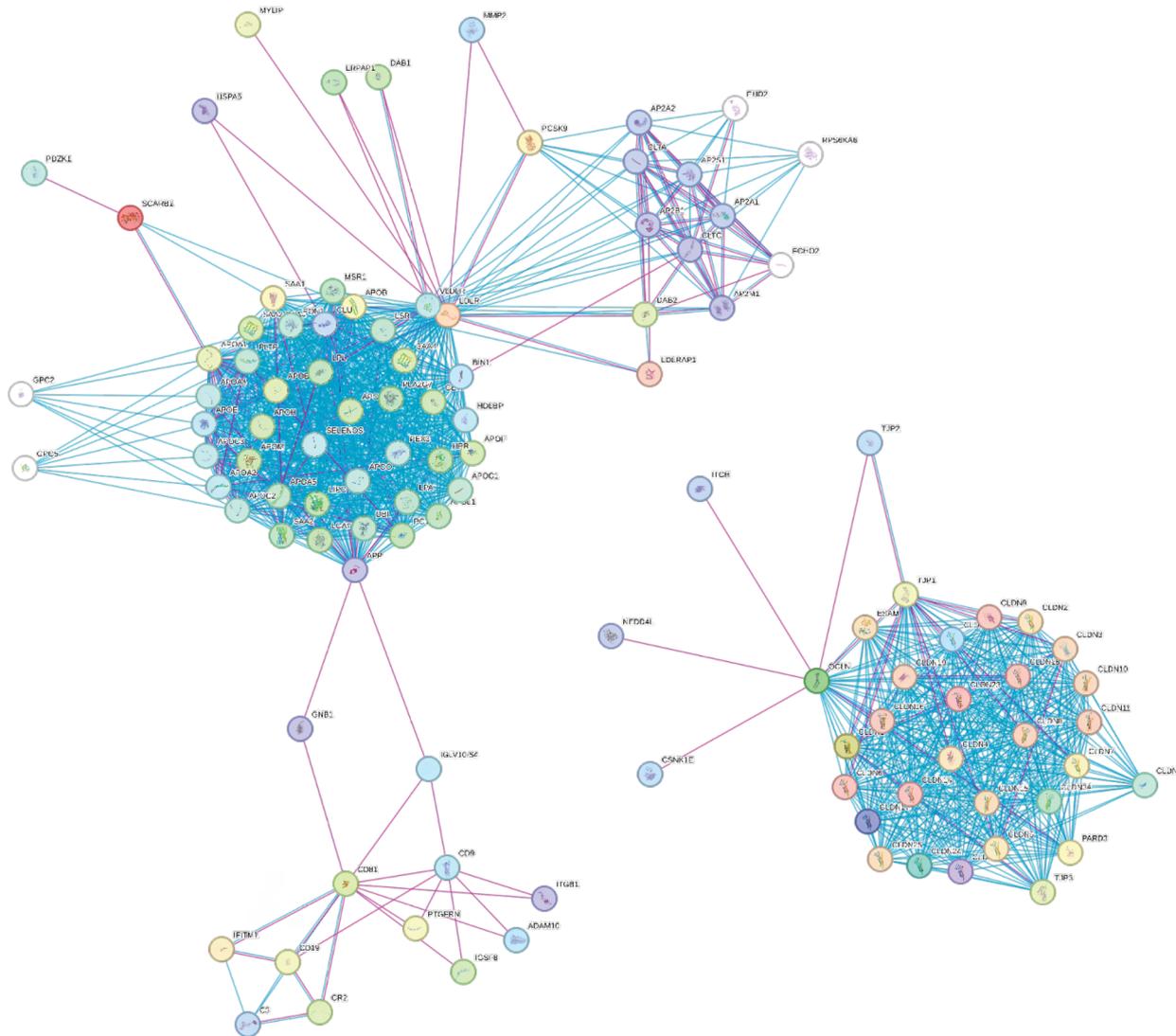


Рис. 3. Сеть белок-белковых взаимодействий на основании веб-ресурса STRING.

Голубым цветом выделены связи, построенные на основании баз данных, розовым – на основании экспериментальных данных.

Fig. 3. Protein-protein interaction network based on the web resource STRING.

Connections built based on databases are indicated in blue, while those based on experimental data are shown in pink.

лиз данных позволил выявить 170 генов-кандидатов, для которых показана ассоциация с базовыми генами. В **таблице** представлены наиболее значимые гены-кандидаты, достигшие порогового значения (суммарный балл ≥ 4) по результатам комплексной оценки взаимодействий.

Общее количество генов-кандидатов с рангом 4 и выше составило 35. Выявленные гены-кандидаты были сгруппированы в функциональные наборы: клеточные барьеры и межклеточные контакты (17 генов, 48,6%); липидный обмен и липопротеины (9 генов, 25,7%); иммунный ответ и взаимодействие с вирусом (5 генов, 14,3%); сигнальные пути, протеолиз и цитоскелет (4 гена, 11,4%).

Обсуждение

В рамках настоящего исследования был проведен комплексный биоинформатический анализ для выявле-

ния генов-кандидатов, потенциально связанных с проникновением ВГС в клетку хозяина посредством взаимодействия с генами *CD81*, *CLDN1*, *OCN*, *SCARB1*/*LDLR*. Кроме основных факторов входа ВГС в клетку, описано множество кофакторов участвующих в прикреплении вируса, с последующим слиянием с клеткой хозяина. Как правило, это гены, которые экспрессируются практически во всех тканях и органах [11].

Выявленные в настоящем исследовании гены-кандидаты можно разделить на четыре группы с учетом известных биологических функций и участия в процессах, связанных с вирусной инфекцией, иммунным ответом, клеточными барьерами и метаболизмом:

- 1) гены, обеспечивающие проникновение ВГС в клетку;
- 2) гены, участвующие в сборке вирионов ВГС;
- 3) гены, участвующие в иммунном ответе и хронизации ГС;

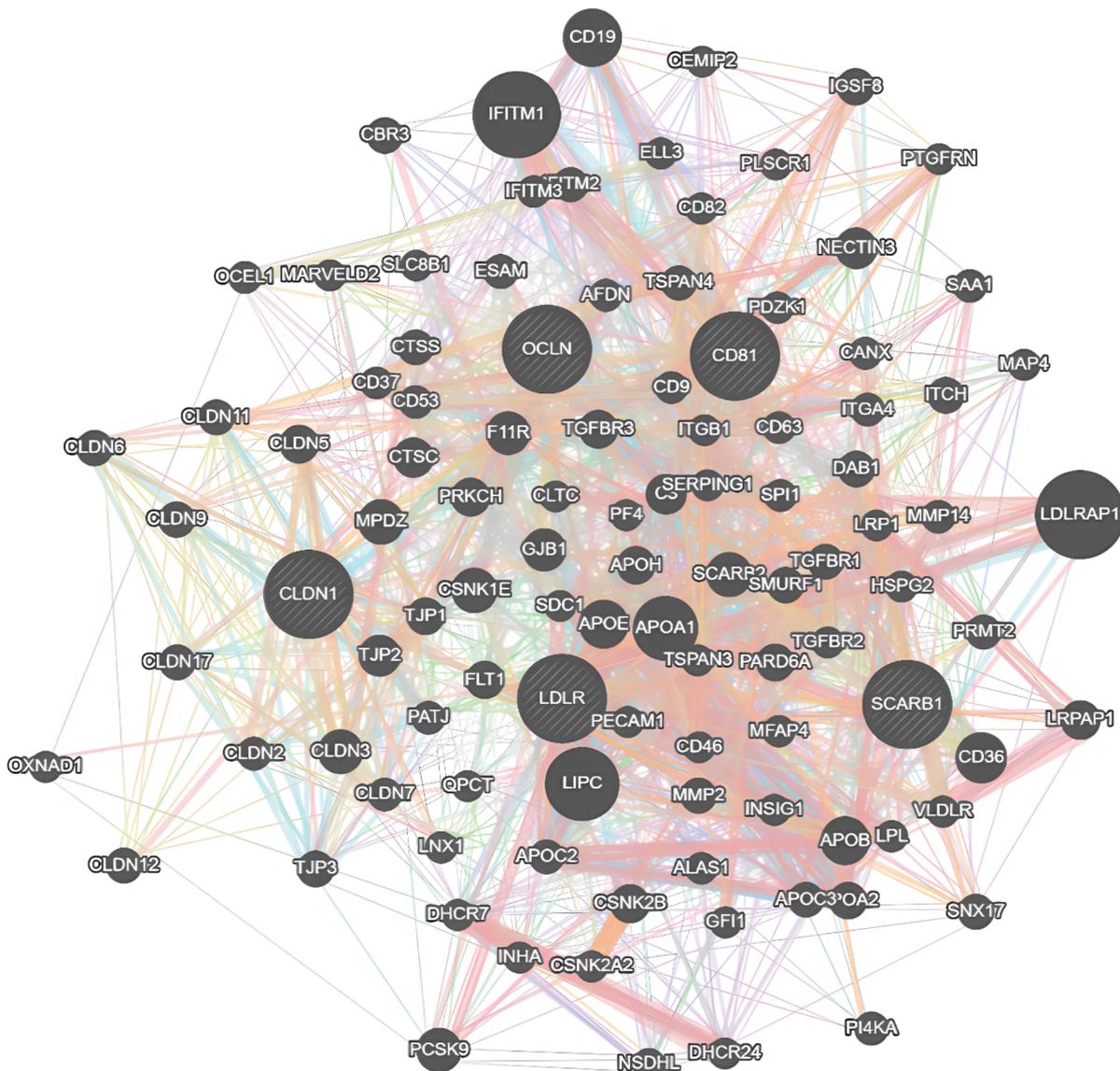


Рис. 4. Комплексная сеть белок-белковых взаимодействий на основании веб-ресурса GeneMANIA.

Базовые гены помечены штриховкой. Размер шариков отражает количество связей указанного белка/гена на основании всех взаимодействий. Красным цветом отмечены физические связи, зеленым – генетические связи, фиолетовым – коэкспрессия, голубым – участие в биологических путях, оранжевым – предсказанные взаимодействия.

Fig. 4. Comprehensive protein-protein interaction network based on the web resource GeneMANIA.

Basic genes are marked with shading.

The size of the nodes reflects the number of connections of the specified protein/gene based on all interactions. Physical associations are indicated in red, genetic associations are indicated in green, co-expression is indicated in purple, participation in biological pathways is indicated in blue, predicted interactions are indicated in orange.

4) гены, участвующие в регуляции сигнальных путей.

1. Гены, обеспечивающие проникновение вируса гепатита С в клетку

Первая группа генов, объединяющая белки клеточных барьеров и межклеточных контактов, играет ключевую роль в поддержании структуры и функции эпителиальных и эндотелиальных барьеров, которые являются важными для проникновения и распространения ВГС в организме. В группу вошли следующие

гены (в скобках указаны соответствующие баллы ранжирования): *TJP2* (10), *CLDN3* (9), *TJP1* (6), *CLDN6* (6), *CLDN9* (6), *F11R* (6), *ESAM* (6), *CLDN2* (5), *CLDN5* (5), *CLDN11* (5), *CLDN17* (5), *MMP2* (5), *IGSF8* (5), *PDZK1* (5), *CLDN12* (4), *GJB1* (4), *DAB1* (4).

Гены плотных контактов кодируют белки, формирующие специализированные межклеточные соединения, которые регулируют межклеточный транспорт и поддерживают полярность клеток [12]. В инфекции ГС эти белки играют ключевую роль, т.к. вирус использует их для проникновения в гепа-

Таблица. Ранговый подсчет вклада связей в каждом веб-ресурсе для генов-кандидатов, потенциально участвующих в патогенезе ВГС-инфекции

Table. Rank count for connection contributions in each web resource for candidate genes potentially involved in the pathogenesis of HCV infection

Гены-кандидаты Candidate genes	Баллы (Score)				Итого Total
	HumanNet	STRING	GeneMANIA	Пересечение в веб-ресурсах Common in web resources	
<i>TJP2</i>	2	1	4	3	10
<i>APOA1</i>	2	1	3	3	9
<i>CLDN3</i>	1	2	3	3	9
<i>APOE</i>	2	1	2	3	8
<i>LIPC</i>	1	1	3	3	8
<i>LRPAP1</i>	2	1	2	3	8
<i>CSNK1E</i>	1	1	2	3	7
<i>APOB</i>	1	1	1	3	6
<i>CD19</i>	1	1	1	3	6
<i>CLDN6</i>	2	2	0	2	6
<i>CLDN9</i>	2	2	0	2	6
<i>ESAM</i>	2	2	0	2	6
<i>F11R</i>	1	0	3	2	6
<i>IFITM1</i>	1	1	1	3	6
<i>LDLRAP1</i>	1	1	1	3	6
<i>PCSK9</i>	1	1	1	3	6
<i>TJP1</i>	2	2	0	2	6
<i>CD9</i>	2	1	0	2	5
<i>CLDN11</i>	1	2	0	2	5
<i>CLDN17</i>	1	2	0	2	5
<i>CLDN2</i>	1	2	0	2	5
<i>CLDN5</i>	1	2	0	2	5
<i>IGSF8</i>	2	1	0	2	5
<i>MMP2</i>	2	1	0	2	5
<i>PDZK1</i>	2	1	0	2	5
<i>ADAM10</i>	1	1	0	2	4
<i>APOA2</i>	1	1	0	2	4
<i>C3</i>	0	1	1	2	4
<i>CLDN12</i>	1	1	0	2	4
<i>DAB1</i>	1	1	0	2	4
<i>GJB1</i>	1	1	0	2	4
<i>ITGB1</i>	1	1	0	2	4
<i>MYLIP</i>	1	1	0	2	4
<i>NEDD4L</i>	1	1	0	2	4
<i>PTGFRN</i>	1	1	0	2	4

тоциты. Клаудины (CLDN) – семейство трансмембранных белков, формирующих плотные контакты, которые контролируют транспорт ионов и молекул между клетками. Члены семейства клаудинов высококонсервативны, особенно в первой внеклеточной петле (EL1), которая, важна для взаимодействия с ВГС [13].

Известно, что *CLDN6* и *CLDN9* экспрессируются в печени, основном органе репликации ВГС, а также в периферических мононуклеарных клетках крови, дополнительном месте репликации вируса. Клаудины *CLDN6* и *CLDN9* способны обеспечить проникновение вируса в клетки, особенно в условиях отсутствия или подавления основного корецептора CLDN1, в от-

личие от *CLDN2*, *CLDN3*, *CLDN4*, *CLDN7*, *CLDN11*, *CLDN12*, *CLDN15*, *CLDN17* и *CLDN23* [14]. Однако клаудины, как и ключевые компоненты плотных контактов (ТЖ), играют важную роль в инициации и развитии ГЦК. Нарушение регуляции экспрессии клаудинов приводит к потере межклеточной адгезии и aberrантной клеточной сигнализации, которые тесно связаны с инвазией раковых клеток, миграцией и эпителиально-мезенхимальным переходом. Белки *CLDN1*, *CLDN3*, *CLDN4*, *CLDN5*, *CLDN6*, *CLDN7*, *CLDN9*, *CLDN10*, *CLDN11*, *CLDN14* и *CLDN17* аномально экспрессируются в ГЦК, что стимулирует прогрессирование заболевания [15] и косвенно указывает на участие в патогенезе ГС. Гены *TJP1* и *TJP2* (zonula occludens proteins) кодируют белки, связывающие компоненты плотных контактов с цитоскелетом, обеспечивают структурную стабильность барьера и участвуют в регуляции клеточной полярности. Данные белки участвуют на самых ранних стадиях проникновения ВГС в клетку [13, 16].

Ген *PDZK1* кодирует адаптерный белок, регулирующий локализацию и функцию белков плотных контактов, включая регуляцию транспортеров и рецепторов в печени. SR-BI является основным рецептором липопротеинов высокой плотности в печени, где его экспрессия в первую очередь контролируется на посттранскрипционном уровне путем взаимодействия с каркасным белком PDZK1. Стабильное подавление экспрессии *PDZK1* с помощью микроРНК в клетках гепатомы человека значительно снижает их восприимчивость к инфекции ГС. Результаты проводимого исследования указывают на косвенное участие *PDZK1* в проникновении ВГС в клетку, за счет взаимодействия с рецептором SR-BI и модуляции его функциональной активности как вирусного корецептора [17].

ESAM и *F11R* (JAM-A) – молекулы адгезии, регулирующие межклеточные контакты и миграцию иммунных клеток, что важно для воспалительного ответа при инфекции. Было обнаружено, что ген *ESAM* является одним из регуляторов дифференциации звездчатых клеток печени в миофибробласты [18]. Таким образом, при хроническом воспалении печени, вызванном ВГС, изменение экспрессии *ESAM* может способствовать развитию фиброза и нарушению сосудистой функции. Белок *F11R* локализован в плотных контактах между эндотелиальными и эпителиальными клетками, где регулирует межклеточную адгезию и барьерную функцию, что влияет на проницаемость сосудов и миграцию иммунных клеток в ткани, включая печень [19]. Показано, что *F11R* играет ключевую роль в регуляции лейкоцитарной инфильтрации при воспалении печени и фиброгенезе [20], что свидетельствует о важной роли *F11R* в поддержании сосудистой целостности и контроле воспаления при хроническом повреждении печени, включая ВГС-инфекцию.

Ген *MMP2* кодирует матриксную металлопротеиназу (ММП) 2. При ХГС патологическое накопление внеклеточного матрикса является основной характеристикой фиброза печени. ММП играют решающую

роль в ремоделировании внеклеточного матрикса, что позволяет рассматривать *MMP2* как потенциальный маркер воспаления печени. Было показано значительное повышение уровня *MMP2* у пациентов с ХГС по сравнению с контрольной группой [21]. Другое исследование показало, что избыточный синтез *MMP2* способствует воспалению и фиброзу печени при инфекции ГС [22].

Ген *DAB1* кодирует сигнальный адаптер рилина, участвующий в клеточной миграции и развитии, особенно в нейрональной дифференцировке. Рилин – это секретируемый внеклеточный гликопротеин, который играет важную роль в развитии мозга. В нескольких исследованиях была описана экспрессия рилина в звездчатых клетках печени человека [23]. Экспрессия рилина значительно коррелирует со стадиями фиброза печени и потенциально может вносить вклад в фиброгенез у пациентов с ХГС [24].

Данные прямой роли гена *IGSF8* в инфекции ГС ограничены, однако *IGSF8* известен как иммуноглобулиноподобный белок, участвующий в клеточной адгезии и иммунной коммуникации. Этот белок взаимодействует с тетраспанинами *CD81* и *CD9* и может регулировать их роль в определенных клеточных функциях, включая миграцию клеток, что может иметь значение и для вирусных инфекций [25].

Коннексин (*Cx32*), кодируемый геном *GJB1*, формирует каналы для межклеточной коммуникации и играет важную роль в регуляции роста и дифференцировки клеток печени, а также в контроле раковых стволовых клеток печени. Было показано, что *Cx32* регулирует расширение популяции стволовых клеток печени и влияет на прогрессирование ГЦК через сигнальный путь *PI3K/Akt* [26].

ВГС инфицирует гепатоциты, которые образуют плотные клеточные контакты, регулируемые белками, описанными выше. Нарушение структуры плотных контактов или изменение экспрессии *CLDN* и *TJP* может способствовать проникновению вируса в клетки и распространению инфекции. Кроме того, изменения в адгезивных молекулах и ремоделирующих ферментах (например, *MMP2*) влияют на воспаление и фиброз печени, характерные для ХГС. Таким образом, эта группа генов обеспечивает структурную и функциональную основу клеточных барьеров, которые ВГС использует и модифицирует для успешной репликации и персистенции в организме.

2. Гены, участвующие в сборке вирионов вируса гепатита С

В группу вошли гены (в скобках указаны соответствующие баллы ранжирования), кодирующие ферменты, рецепторы и регуляторы метаболизма липидов, а также аполипопротеины: *APOA1* (9), *APOE* (8), *LIPC* (8), *LRPAP1* (8), *APOB* (6), *PCSK9* (6), *LDLRAP1* (6), *APOA2* (4), *MYLIP* (4).

Вторая функциональная группа включает гены, связанные с липидным обменом и метаболизмом липопротеинов. Эти гены играют важную роль в формировании липовирусных частиц ВГС, а также в ре-

гуляции липидного обмена, что существенно влияет на жизненный цикл вируса и патогенез инфекции. Частицы ВГС секретируются как липовирусосты. Эти гибридные частицы обогащены триглицеридами и эфирами холестерина и состоят из структурных белков и человеческих аполипопротеинов, включая ApoB (продукт гена *APOB*), ApoE (продукт гена *APOE*), ApoA-I (продукт гена *APOA1*), ApoA-II (продукт гена *APOA2*) и ApoC-I [27]. Белок ApoE, по-видимому, имеет двойную функцию для ВГС. Во-первых, как неотъемлемая часть частиц ВГС, ApoE способствует проникновению вируса в гепатоцит, опосредуя высокоаффинные взаимодействия с молекулами клеточной поверхности, такими как рецепторы LDLR и SR-BI [28]. Во-вторых, ApoE необходим для производства инфекционных частиц ВГС [29].

Другой ген-кандидат, *PCSK9*, кодирующий протеинконвертазу субтилизин/кексин типа 9, демонстрирует противовирусный эффект на ВГС в клетках и подавляет уровень экспрессии мышиноного печеночного CD81 *in vivo*. Поэтому предполагается, что активность *PCSK9* может модулировать инфекционность ВГС у людей [30]. Также *PCSK9* контролирует количество LDLR на поверхности клеток, что влияет на метаболизм липидов [31], и потенциально может быть связан с патогенезом ГС.

Ген *LIPC* (липаза печени), кодирующий фермент, гидролизующий триглицериды и фосфолипиды в липопротеинах, влияет на метаболизм липидов и косвенно на вирусную инфекцию. Было показано, что липаза влияет на ход жизненного цикла ВГС, снижая уровни внутриклеточных триглицеридов, от которых зависит жизненный цикл вируса [32].

Несмотря на то что прямые доказательства участия генов *LDLRAP1*, *LRPAP1* и *MYLIP* в процессе проникновения ВГС в клетку в настоящее время отсутствуют, их функциональная связь с регуляцией активности рецептора LDLR позволяет предположить потенциальное косвенное влияние на механизмы вирусной инфекции.

Адаптерный белок *LDLRAP1* (LDL receptor adaptor protein 1) опосредует интернализацию LDL-рецепторов [33], что может влиять на внутренний транспорт вирусных частиц. Белок *MYLIP*, напротив, регулирует деградацию LDL-рецепторов, тем самым влияя на уровень холестерина и, возможно, на вирусный жизненный цикл [34]. Поскольку LDLR рассматривается как один из основных факторов проникновения ВГС, можно предположить, что изменения экспрессии или активности *LDLRAP1* и *MYLIP* могут модулировать доступность LDLR на клеточной поверхности, тем самым опосредованно влияя на эффективность вирусной инфекции. Ген *LRPAP1* кодирует белок, который взаимодействует с рецепторами липопротеинов и участвует в их правильном фолдинге и локализации. В контексте вирусных инфекций, включая ГС, последние исследования показывают, что *LRPAP1* может играть роль в подавлении врожденного иммунного ответа. Секретируемый *LRPAP1* связывается с рецептором *IFNAR1* и способствует его деградации,

что ослабляет интерферон-индуцированный антивирусный ответ. Это способствует усилению инфекции различных вирусов – как РНК, так и ДНК-содержащих, включая вирус гепатита В [35].

3. Гены, участвующие в иммунном ответе и хронизации гепатита С

В эту группу вошли гены (в скобках указаны соответствующие баллы ранжирования), связанные с иммунным ответом и взаимодействием с ВГС: *CD19* (6), *IFITM1* (6), *CD9* (5), *C3* (4), *PTGFRN* (4).

Эти гены играют ключевую роль в формировании противовирусного иммунитета и механизмах персистенции ВГС в организме человека, участвуют в распознавании вируса, активации иммунных клеток, опсонизации и подавлении вирусной репликации. Их функциональные особенности во многом определяют исход инфекции – спонтанное выздоровление или хронизацию процесса [36].

Ген *IFITM1*, кодирующий белок, индуцируемый интерферонами (IFN), который ограничивает проникновение вирусов в клетки, включая ВГС, за счет изменения структуры мембраны, значительно ограничивает проникновение ВГС в гепатоциты, нарушая последовательные взаимодействия между вирусом и основными корцепторами хозяина, в частности CD81 и OCLN. Кроме того, *IFITM1* оказывает противовирусное действие против ряда вирусов, включая ВГС на ранних стадиях инфекции [37].

Белок *C3* (бета-1-С-глобулин) – компонент системы комплемента, участвует в опсонизации вирусных частиц и активации воспалительного ответа, играет ключевую роль как в классическом, так и в альтернативном путях активации комплемента. Эта система является важной частью врожденного и адаптивного иммунитета, обеспечивая элиминацию патогенов [38, 39]. Многочисленные исследования подтверждают участие системы комплемента в патогенезе широкого спектра печеночных патологий, включая вирусные гепатиты, процессы повреждения и регенерации гепатоцитов, фиброгенез, алкоголь-ассоциированное поражение печени и ишемические/реперфузионные повреждения [38]. Особый интерес представляют данные последних исследований, демонстрирующие статистически значимое снижение концентрации комплемента *C3* у пациентов с ХГС, циррозом и внепеченочными проявлениями [39].

Тетраспанин *D19* является маркером В-клеток, играет ключевую роль в активации и дифференцировке В-лимфоцитов, что может быть важно для выработки антител против ВГС. Ген *CD9* кодирует тетраспанин, участвующий в формировании мембранных микродоменов и влияющий на клеточную адгезию, миграцию, и может участвовать в процессе вирусного проникновения и передачи. В настоящее время нет прямых исследований, которые показывали бы связь генов *CD9* и *CD19* с течением инфекции ГС. Однако известно, что ВГС способен поражать В-лимфоциты, которые экспрессируют *CD19*, а также другие клетки крови. Инфекция ГС может вызывать В-клеточные

лимфопротрофиеративные заболевания, что указывает на возможное взаимодействие вируса с В-клетками, экспрессирующими CD19. При ХГС преимущественная ассоциация ВГС с В-клетками опосредована системой комплемента, в основном через рецептор комплемента 2 (CD21), в сочетании с комплексом CD19 и CD81 [40]. Белок CD81 связывается с другими трансмембранными, в особенности с CD9. Этот комплекс влияет на индукцию IFN- α (член семейства интерферонов I типа) клетками, инфицированными ВГС [41].

В настоящее время ген *PTGFRN*, кодирующий белок, который регулирует рецептор простагландина F2 α , плохо описан. Предполагается, что он связан с метастазированием при некоторых типах рака [42]. Однако его роль в патогенезе ВГС пока не описана.

4. Гены, участвующие в регуляции сигнальных путей

Последняя группа генов (в скобках указаны соответствующие баллы ранжирования) связана с регуляцией сигнальных путей, протеолизом и цитоскелетными процессами, которые играют важную роль в клеточной адгезии, миграции, внутриклеточной передаче сигналов и потенциально в взаимодействии с ВГС: *CSNK1E* (7), *ADAM10* (4), *ITGB1* (4), *NEDD4L* (4).

Белок ITGB1 (Integrin beta-1) является компонентом интегриновых рецепторов, обеспечивает клеточную адгезию к внеклеточному матриксу и участвует в передаче сигналов, влияющих на миграцию и выживание клеток, а также на взаимодействие с вирусом. ITGB1 взаимодействует с CD81 и действует как кофактор входа во время проникновения ВГС. Также этот белок участвует в создании функционального комплекса для регулирования организации мембраны и подвижности рецепторов [5].

Ген *ADAM10* кодирует металлопротеиназу, основная функция которой – протеолиз различных клеточных белков, включая рецепторы и молекулы адгезии, что влияет на клеточную миграцию и может способствовать вирусному проникновению. ADAM10 ассоциируется с CD81, SR-B1 и действуют как кофактор входа [43].

Ген *NEDD4L* кодирует E3-убиквитин-лигазу (NEDD4), регулирующую деградацию белков, которые участвуют в клеточной сигнализации и гомеостазе, что может влиять на вирусный жизненный цикл и иммунный ответ. Несмотря на то что нет данных, подтверждающих участие NEDD4 в патогенезе ГС, он известен как значимый в фиброзировании печени у самок мышей [44] и хорошо описан в качестве необходимого белка для репликации некоторых РНК-вирусов. Например, NEDD4 взаимодействует с богатыми пролином мотивами в вирусных доменах позднего почкования вируса Эбола, вируса бешенства и ВИЧ [45]. Кроме того, NEDD4 положительно регулирует противовирусный врожденный иммунитет, способствует продукции интерферонов I типа и провоспалительных цитокинов, некоторые из которых, как известно, участвуют в развитии воспаления печени [46].

Ген *CSNK1E* (Casein kinase 1 epsilon) кодирует серин/треонин-протеинкиназу, участвующую в регу-

ляции клеточных циклов, циркадных ритмов и сигнальных путей, которые могут влиять на репликацию вируса и клеточный ответ на инфекцию. Известно, что CSNK1E участвует в контроле циркадных ритмов через фосфорилирование белков PER и CRY [47]. Нарушение циркадных ритмов может влиять на метаболизм гепатоцитов, создавая благоприятную среду для репликации ВГС. Также CSNK1E влияет на липидный обмен и развитие стеатоза печени [48], который часто сопутствует ХГС, ускоряя фиброгенез [49]. Таким образом, хотя нет данных, свидетельствующих о влиянии серин/треонин-протеинкиназы на течение инфекции ГС, она может принимать участие в патогенезе заболевания и иммунном ответе посредством вышеописанных механизмов.

Таким образом, гены 4-й группы регулируют ключевые клеточные процессы, которые ВГС использует для успешного проникновения, репликации и уклонения от иммунного ответа. Например, *ADAM10* может способствовать расщеплению рецепторов, необходимых для входа вируса, а *ITGB1* участвует в организации клеточного цитоскелета и миграции, что важно для распространения инфекции. *CSNK1E* и *NEDD4L* влияют на внутриклеточные сигнальные пути и протеолиз, регулируя стабильность и активность белков, участвующих в антивирусной защите и клеточном цикле.

Использование комплексного биоинформатического анализа позволило выявить гены-кандидаты, потенциально участвующие в инфицировании и прогрессировании ГС. Несмотря на то что методы *in silico* сыграли ключевую роль в предварительном отборе, приоритетной задачей настоящего исследования являлось обнаружение генов, критически важных для изучаемых биологических процессов. Особый интерес представляют гены-кандидаты, чей вклад в патогенез ГС ранее не был описан. Предположительно, продукты этих генов могут участвовать в инфекционном процессе опосредованно, что открывает новые направления для изучения механизмов заражения. Полученные результаты подчеркивают важность включения выявленных генов в исследование патогенеза ГС.

В качестве следующего этапа исследования представляется необходимым проведение комплексного биоинформатического анализа 35 выявленных генов, включающего оценку экспрессии, локализации продуктов выявленных генов на клеточном уровне, а также характеристику их функциональных взаимодействий и биологических путей. Такой подход позволит определить ключевые молекулярные детерминанты, модулирующие инфекционный процесс и патогенез. Также несомненный научный интерес представляет анализ патогенетической значимости полиморфных вариантов выявленных генов-кандидатов. В перспективе такие исследования будут способствовать установлению новых генетических факторов, влияющих на восприимчивость к ВГС, выявлению новых маркеров прогрессирования заболевания и расширению представления о фундаментальных механизмах ин-

фекции ГС. Заключительным этапом должна стать экспериментальная валидация функциональной роли выявленных генов-кандидатов в патогенезе ГС.

Заключение

В настоящем исследовании с использованием комплексного биоинформатического анализа и последующего ранжирования были выявлены 35 генов-кандидатов, связанных с белками, задействованными на стадиях прикрепления и проникновения вируса в клетку, и потенциально участвующих в патогенезе инфекции. Роль большинства выявленных генов в качестве корецепторов для ВГС уже известна, особый интерес представляют гены, продукты которых ранее не рассматривались как связанные с инфицированием ВГС. Полученные результаты свидетельствуют об их потенциальном вкладе в процессы вирусного проникновения и хронизации ГС. Детальное изучение функциональных особенностей и полиморфных вариантов выявленных генов с применением биоинформатических и экспериментальных методов может существенно расширить современные представления о генетических механизмах взаимодействия вируса и организма-хозяина и открыть новые перспективы для разработки терапевтических стратегий.

ЛИТЕРАТУРА

- Valutite D., Ostankova Y., Semenov A., Lyalina L., Totolian A. Distribution of primary resistance mutations in Saint Petersburg in patients with chronic hepatitis C. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12(5): 1054. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12051054>
- Guss D., Sherigar J., Rosen P., Mohanty S.R. Diagnosis and management of hepatitis C Infection in primary care settings. *J. Gen. Intern. Med.* 2018; 33(4): 551–7. <https://doi.org/10.1007/s11606-017-4280-y>
- Stanislovaitiene D., Lesauskaite V., Zaliuniene D., Smalinskiene A., Gustiene O., Zaliaduonyte-Peksiene D., et al. SCARB1 single nucleotide polymorphism (rs5888) is associated with serum lipid profile and myocardial infarction in an age- and gender-dependent manner. *Lipids Health Dis.* 2013; 12: 24. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-12-24>
- Itakura J., Nagayama K., Enomoto N., Sakamoto N., Tazawa J., Izumi N., et al. CD81 nucleotide mutation in hepatocellular carcinoma and lack of CD81 polymorphism in patients at stages of hepatitis C virus infection. *J. Med. Virol.* 2001; 63(1): 22–8.
- Gerold G., Moeller R., Pietschmann T. Hepatitis C virus entry: protein interactions and fusion determinants governing productive hepatocyte invasion. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2020; 10(2): a036830. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a036830>
- Zeisel M.B., Felmlee D.J., Baumert T.F. Hepatitis C virus entry. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2013; 369: 87–112. https://doi.org/10.1007/978-3-642-27340-7_4
- Carriqui-Madroñal B., Sheldon J., Duven M., Stegmann C., Cirk-sena K., Wyler E., et al. The matrix metalloproteinase ADAM10 supports hepatitis C virus entry and cell-to-cell spread via its shed-dase activity. *PLoS Pathog.* 2023; 19(11): e1011759. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1011759>
- Yamamoto S., Fukuhara T., Ono C., Uemura K., Kawachi Y., Shio-kawa M., et al. Lipoprotein receptors redundantly participate in entry of hepatitis C virus. *PLoS Pathog.* 2016; 12(5): e1005610. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005610>
- Давыденко В.С., Останкова Ю.В., Щемелев А.Н., Ануфриева Е.В., Кушнарева В.В., Тотолян А.А. Выявление генов человека, взаимодействующих с рецепторами прикрепления ВИЧ и потенциально участвующих в патогенезе заболевания, на основе мультигеномного биоинформатического анализа. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2024; 16(4): 28–44. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-28-44>
- Davydenko V.S., Ostankova Y.V., Schemelev A.N., Anufrieva E.V., Kushnareva V.V., Totolian A.A. Bioinformatically analyzed relationships between specific human genes associated with HIV attachment. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2024; 14(6): 1153–68. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-BAR-17830>
- Colpitts C.C., Tsai P.L., Zeisel M.B. Hepatitis C virus entry: an intriguingly complex and highly regulated process. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(6): 2091. <https://doi.org/10.3390/ijms21062091>
- Gumbiner B.M. Breaking through the tight junction barrier. *J. Cell. Biol.* 1993; 123(6 Pt. 2): 1631–3. <https://doi.org/10.1083/jcb.123.6.1631>
- Maily L., Baumert T.F. Hepatitis C virus infection and tight junction proteins: The ties that bind. *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.* 2020; 1862(7): 183296. <https://doi.org/10.1016/j.bbmem.2020.183296>
- Zheng A., Yuan F., Li Y., Zhu F., Hou P., Li J., et al. Claudin-6 and claudin-9 function as additional coreceptors for hepatitis C virus. *J. Virol.* 2007; 81(22): 12465–71. <https://doi.org/10.1128/JVI.01457-07>
- Wang W., Zhou Y., Li W., Quan C., Li Y. Claudins and hepatocellular carcinoma. *Biomed. Pharmacother.* 2024; 171: 116109. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.116109>
- Park J.H., Park S., Yang J.S., Kwon O.S., Kim S., Jang S.K. Discovery of cellular proteins required for the early steps of HCV infection using integrative genomics. *PLoS One*. 2013; 8(4): e60333. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060333>
- Eyre N.S., Drummer H.E., Beard M.R. The SR-BI partner PDZK1 facilitates hepatitis C virus entry. *PLoS Pathog.* 2010; 6(10): e1001130. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001130>
- Li X., Wang Q., Ai L., Cheng K. Unraveling the activation process and core driver genes of HSCs during cirrhosis by single-cell transcriptome. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2023; 248(16): 1414–24. <https://doi.org/10.1177/15353702231191109>
- Rosager A.M., Sørensen M.D., Dahlrot R.H., Boldt H.B., Hansen S., Lathia J.D., et al. Expression and prognostic value of JAM-A in gliomas. *J. Neurooncol.* 2017; 135(1): 107–17. <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2555-0>
- Brozat J.F., Brandt E.F., Stark M., Fischer P., Wirtz T.H., Flaßhove A., et al. JAM-A is a multifaceted regulator in hepatic fibrogenesis, supporting LSEC integrity and stellate cell quiescence. *Liver Int.* 2022; 42(5): 1185–203. <https://doi.org/10.1111/liv.15187>
- Abdel-Latif M.S. Plasma levels of matrix metalloproteinase (MMP)-2, MMP-9 and tumor necrosis factor- α in chronic hepatitis C virus patients. *Open Microbiol. J.* 2015; 9: 136–40. <https://doi.org/10.2174/1874285801509010136>
- Neuman M.G., Schmilovitz-Weiss H., Hilzenrat N., Bourliere M., Marcellin P., Trepo C., et al. Markers of inflammation and fibrosis in alcoholic hepatitis and viral hepatitis C. *Int. J. Hepatol.* 2012; 2012: 231210. <https://doi.org/10.1155/2012/231210>
- Samama B., Boehm N. Reelin immunoreactivity in lymphatics and liver during development and adult life. *Anat. Rec. A Discov. Mol. Cell. Evol. Biol.* 2005; 285(1): 595–9. <https://doi.org/10.1002/ar.a.20202>
- Carotti S., Perrone G., Amato M., Vespasiani Gentilucci U., Righi D., Francesconi M., et al. Reelin expression in human liver of patients with chronic hepatitis C infection. *Eur. J. Histochem.* 2017; 61(1): 2745. <https://doi.org/10.4081/ejh.2017.2745>
- Fan Y., Pionneau C., Cocozza F., Boëlle P.Y., Chardonnet S., Char-rin S., et al. Differential proteomics argues against a general role for CD9, CD81 or CD63 in the sorting of proteins into extracellular vesicles. *J. Extracell. Vesicles.* 2023; 12(8): e12352. <https://doi.org/10.1002/jev2.12352>
- Li H., Wang B., Qi B., Jiang G., Qin M., Yu M. Connexin32 regulates expansion of liver cancer stem cells via the PI3K/Akt signaling pathway. *Oncol. Rep.* 2022; 48(3): 166. <https://doi.org/10.3892/or.2022.8381>
- Lee J.Y., Acosta E.G., Stoeck I.K., Long G., Hiet M.S., Mueller B., et al. Apolipoprotein E likely contributes to a maturation step of infectious hepatitis C virus particles and interacts with viral envelope glycoproteins. *J. Virol.* 2014; 88(21): 12422–37. <https://doi.org/10.1128/JVI.01660-14>
- Zeisel M.B., Felmlee D.J., Baumert T.F. Hepatitis C virus entry. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2013; 369: 87–112. https://doi.org/10.1007/978-3-642-27340-7_4
- Jiang J., Luo G. Apolipoprotein E but not B is required for the formation of infectious hepatitis C virus particles. *J. Virol.* 2009; 83(24): 12680–91. <https://doi.org/10.1128/JVI.01476-09>

30. Labonté P., Begley S., Guévin C., Asselin M.C., Nassoury N., Mayer G., et al. PCSK9 impedes hepatitis C virus infection in vitro and modulates liver CD81 expression. *Hepatology*. 2009; 50(1): 17–24. <https://doi.org/10.1002/hep.22911>
31. Маляревская О.В., Намитокоев А.М., Кручинова С.В., Космачева Е.Д. Ингибиторы PCSK9: роль в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022; 3(2): 32–40. <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2022-3-2-32-40>
32. Desrochers G.F., Filip R., Bastianelli M., Stern T., Pezacki J.P. microRNA-27b regulates hepatic lipase enzyme LIPC and reduces triglyceride degradation during hepatitis C virus infection. *J. Biol. Chem.* 2022; 298(6): 101983. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.101983>
33. Hubacek J.A., Hyatt T. ARH missense polymorphisms and plasma cholesterol levels. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2004; 42(9): 989–90. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2004.200>
34. Lindholm D., Bornhauser B.C., Korhonen L. Mylip makes an Idol turn into regulation of LDL receptor. *Cell. Mol. Life Sci.* 2009; 66(21): 3399–402. <https://doi.org/10.1007/s00018-009-0127-y>
35. Останкова Ю.В., Серикова Е.Н., Ануфриева Е.В., Басина В.В., Машков И.А., Ширшова Н.Ю. и др. Прогностическая оценка развития гепатоцеллюлярной карциномы на основе определения полиморфизма гена человека IFNAR-1 и/или его экспрессии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2024; 69(7): 349–57. <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-7-349-357> <https://elibrary.ru/lcckcx>
36. Rehermann B. Hepatitis C virus versus innate and adaptive immune responses: a tale of coevolution and coexistence. *J. Clin. Invest.* 2009; 119(7): 1745–54. <https://doi.org/10.1172/JCI39133>
37. Narayana S.K., Helbig K.J., McCartney E.M., Eyre N.S., Bull R.A., Eltahlia A., et al. The interferon-induced transmembrane proteins, IFITM1, IFITM2, and IFITM3 inhibit hepatitis C virus entry. *J. Biol. Chem.* 2015; 290(43): 25946–59. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.657346>
38. Mazumdar B., Kim H., Meyer K., Bose S.K., Di Bisceglie A.M., Ray R.B., et al. Hepatitis C virus proteins inhibit C3 complement production. *J. Virol.* 2012; 86(4): 2221–8. <https://doi.org/10.1128/JVI.06577-11>
39. Assem N.M., Mohammed A.I., Barry H.M.A., El Sayed I.E.T., Elmadbouh I. Serum cystatin C is an early renal dysfunction biomarker in patients with hepatitis C virus. *Egypt Liver J.* 2022; 12(1): 67. <https://doi.org/10.1186/s43066-022-00231-x>
40. Wang R.Y., Bare P., De Giorgi V., Matsuura K., Salam K.A., Grandinetti T., et al. Preferential association of hepatitis C virus with CD19+ B cells is mediated by complement system. *Hepatology*. 2016; 64(6): 1900–10. <https://doi.org/10.1002/hep.28842>
41. Zhang S., Kodys K., Babcock G.J., Szabo G. CD81/CD9 tetraspanins aid plasmacytoid dendritic cells in recognition of hepatitis C virus-infected cells and induction of interferon- α . *Hepatology*. 2013; 58(3): 940–9. <https://doi.org/10.1002/hep.25827>
42. Marquez J., Dong J., Hayashi J., Serrero G. Prostaglandin F2 receptor negative regulator (PTGFRN) expression correlates with a metastatic-like phenotype in epidermoid carcinoma, pediatric medulloblastoma, and mesothelioma. *J. Cell. Biochem.* 2024; 125(8): e30616. <https://doi.org/10.1002/jcb.30616>
43. Carriqui-Madroñal B., Sheldon J., Duven M., Stegmann C., Cirk-sena K., Wyler E., et al. The matrix metalloproteinase ADAM10 supports hepatitis C virus entry and cell-to-cell spread via its shed-dase activity. *PLoS Pathog.* 2023; 19(11): e1011759. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1011759>
44. Chen C., Bi Y., Chen B., He S. Nedd4L signaling contributes to carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in female mice and is associated with enteric dysbacteriosis. *Gastroenterol. Rep. (Oxf.)*. 2025; 13: goaf022. <https://doi.org/10.1093/gastro/goaf022>
45. Chesarino N.M., McMichael T.M., Yount J.S. E3 ubiquitin ligase NEDD4 promotes influenza virus infection by decreasing levels of the antiviral protein IFITM3. *PLoS Pathog.* 2015; 11(8): e1005095. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005095>
46. Gao P., Ma X., Yuan M., Yi Y., Liu G., Wen M., et al. E3 ligase Nedd4l promotes antiviral innate immunity by catalyzing K29-linked cysteine ubiquitination of TRAF3. *Nat. Commun.* 2021; 12(1): 1194. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21456-1>
47. Zhou L., Fitzpatrick K., Olker C., Vitaterna M.H., Turek F.W. Casein kinase 1 epsilon and circadian misalignment impact affective behaviours in mice. *Eur J Neurosci.* 2022; 55(9-10): 2939-2954. <https://doi.org/10.1111/ejn.15456>
48. Leya M., Jeong H., Yang D., Ton Nu Bao T.H., Pandeya P.R., Oh S.I., et al. Hepatocyte-specific casein kinase 1 epsilon ablation ameliorates metabolic dysfunction-associated steatohepatitis by up-regulating tumor necrosis factor receptor-associated factor 3 in mice. *Am. J. Pathol.* 2024; 194(11): 2106–27. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2024.08.003>
49. Harrison S.A. Steatosis and chronic hepatitis C infection: mechanisms and significance. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 3(10 Suppl. 2): S92–6. [https://doi.org/10.1016/s1542-3565\(05\)00706-8](https://doi.org/10.1016/s1542-3565(05)00706-8)

REFERENCES

- Valutite D., Ostankova Y., Semenov A., Lyalina L., Totolian A. Distribution of primary resistance mutations in Saint Petersburg in patients with chronic hepatitis C. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12(5): 1054. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12051054>
- Guss D., Sherigar J., Rosen P., Mohanty S.R. Diagnosis and management of hepatitis C infection in primary care settings. *J. Gen. Intern. Med.* 2018; 33(4): 551–7. <https://doi.org/10.1007/s11606-017-4280-y>
- Stanislovaite D., Lesauskaite V., Zaliuniene D., Smalinskienė A., Gustiene O., Zaliaduonyte-Peksiene D., et al. SCARB1 single nucleotide polymorphism (rs5888) is associated with serum lipid profile and myocardial infarction in an age- and gender-dependent manner. *Lipids Health Dis.* 2013; 12: 24. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-12-24>
- Itakura J., Nagayama K., Nomoto N., Sakamoto N., Tazawa J., Izumi N., et al. CD81 nucleotide mutation in hepatocellular carcinoma and lack of CD81 polymorphism in patients at stages of hepatitis C virus infection. *J. Med. Virol.* 2001; 63(1): 22–8.
- Gerold G., Moeller R., Pietschmann T. Hepatitis C virus entry: protein interactions and fusion determinants governing productive hepatocyte invasion. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2020; 10(2): a036830. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a036830>
- Zeisel M.B., Felmlee D.J., Baumert T.F. Hepatitis C virus entry. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2013; 369: 87–112. https://doi.org/10.1007/978-3-642-27340-7_4
- Carriqui-Madroñal B., Sheldon J., Duven M., Stegmann C., Cirk-sena K., Wyler E., et al. The matrix metalloproteinase ADAM10 supports hepatitis C virus entry and cell-to-cell spread via its shed-dase activity. *PLoS Pathog.* 2023; 19(11): e1011759. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1011759>
- Yamamoto S., Fukuhara T., Ono C., Uemura K., Kawachi Y., Shio-kawa M., et al. Lipoprotein receptors redundantly participate in entry of hepatitis C virus. *PLoS Pathog.* 2016; 12(5): e1005610. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005610>
- Davydenko V.S., Ostankova Y.V., Shchemelev A.N., Anufrieva E.V., Kushnareva V.V., Totolian A.A. Identification of human genes interacting with HIV attachment receptors and potentially involved in disease pathogenesis based on multi-network bioinformatics analysis. *VICH-infektsiya i immunosupressii*. 2024; 16(4): 28–44. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-28-44> (in Russian)
- Davydenko V.S., Ostankova Y.V., Schemelev A.N., Anufrieva E.V., Kushnareva V.V., Totolian A.A. Bioinformatically analyzed relationships between specific human genes associated with HIV attachment. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2024; 14(6): 1153–68. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-BAR-17830>
- Colpitts C.C., Tsai P.L., Zeisel M.B. Hepatitis C virus entry: an intriguingly complex and highly regulated process. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(6): 2091. <https://doi.org/10.3390/ijms21062091>
- Gumbiner B.M. Breaking through the tight junction barrier. *J. Cell. Biol.* 1993; 123(6 Pt. 2): 1631–3. <https://doi.org/10.1083/jcb.123.6.1631>
- Maily L., Baumert T.F. Hepatitis C virus infection and tight junction proteins: The ties that bind. *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.* 2020; 1862(7): 183296. <https://doi.org/10.1016/j.bbmem.2020.183296>
- Zheng A., Yuan F., Li Y., Zhu F., Hou P., Li J., et al. Claudin-6 and claudin-9 function as additional coreceptors for hepatitis C virus. *J. Virol.* 2007; 81(22): 12465–71. <https://doi.org/10.1128/JVI.01457-07>
- Wang W., Zhou Y., Li W., Quan C., Li Y. Claudins and hepatocellular carcinoma. *Biomed. Pharmacother.* 2024; 171: 116109. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.116109>

16. Park J.H., Park S., Yang J.S., Kwon O.S., Kim S., Jang S.K. Discovery of cellular proteins required for the early steps of HCV infection using integrative genomics. *PLoS One*. 2013; 8(4): e60333. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060333>
17. Eyre N.S., Drummer H.E., Beard M.R. The SR-BI partner PDZK1 facilitates hepatitis C virus entry. *PLoS Pathog*. 2010; 6(10): e1001130. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001130>
18. Li X., Wang Q., Ai L., Cheng K. Unraveling the activation process and core driver genes of HSCs during cirrhosis by single-cell transcriptome. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2023; 248(16): 1414–24. <https://doi.org/10.1177/15353702231191109>
19. Rosager A.M., Sørensen M.D., Dahlrot R.H., Boldt H.B., Hansen S., Lathia J.D., et al. Expression and prognostic value of JAM-A in gliomas. *J. Neurooncol*. 2017; 135(1): 107–17. <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2555-0>
20. Brozat J.F., Brandt E.F., Stark M., Fischer P., Wirtz T.H., Flaßhove A., et al. JAM-A is a multifaceted regulator in hepatic fibrogenesis, supporting LSEC integrity and stellate cell quiescence. *Liver Int*. 2022; 42(5): 1185–203. <https://doi.org/10.1111/liv.15187>
21. Abdel-Latif M.S. Plasma levels of matrix metalloproteinase (MMP)-2, MMP-9 and tumor necrosis factor- α in chronic hepatitis C virus patients. *Open Microbiol. J*. 2015; 9: 136–40. <https://doi.org/10.2174/1874285801509010136>
22. Neuman M.G., Schmilovitz-Weiss H., Hilzenrat N., Bourliere M., Marcellin P., Trepo C., et al. Markers of inflammation and fibrosis in alcoholic hepatitis and viral hepatitis C. *Int. J. Hepatol*. 2012; 2012: 231210. <https://doi.org/10.1155/2012/231210>
23. Samama B., Boehm N. Reelin immunoreactivity in lymphatics and liver during development and adult life. *Anat. Rec. A Discov. Mol. Cell. Evol. Biol*. 2005; 285(1): 595–9. <https://doi.org/10.1002/ar.a.20202>
24. Carotti S., Perrone G., Amato M., Vespasiani Gentiluoci U., Righi D., Francesconi M., et al. Reelin expression in human liver of patients with chronic hepatitis C infection. *Eur. J. Histochem*. 2017; 61(1): 2745. <https://doi.org/10.4081/ejh.2017.2745>
25. Fan Y., Pionneau C., Cocozza F., Boëlle P.Y., Chardonnet S., Charin S., et al. Differential proteomics argues against a general role for CD9, CD81 or CD63 in the sorting of proteins into extracellular vesicles. *J. Extracell. Vesicles*. 2023; 12(8): e12352. <https://doi.org/10.1002/jev2.12352>
26. Li H., Wang B., Qi B., Jiang G., Qin M., Yu M. Connexin32 regulates expansion of liver cancer stem cells via the PI3K/Akt signaling pathway. *Oncol. Rep*. 2022; 48(3): 166. <https://doi.org/10.3892/or.2022.8381>
27. Lee J.Y., Acosta E.G., Stoeck I.K., Long G., Hiet M.S., Mueller B., et al. Apolipoprotein E likely contributes to a maturation step of infectious hepatitis C virus particles and interacts with viral envelope glycoproteins. *J. Virol*. 2014; 88(21): 12422–37. <https://doi.org/10.1128/JVI.01660-14>
28. Zeisel M.B., Felmler D.J., Baumert T.F. Hepatitis C virus entry. *Curr. Top. Microbiol. Immunol*. 2013; 369: 87–112. https://doi.org/10.1007/978-3-642-27340-7_4
29. Jiang J., Luo G. Apolipoprotein E but not B is required for the formation of infectious hepatitis C virus particles. *J. Virol*. 2009; 83(24): 12680–91. <https://doi.org/10.1128/JVI.01476-09>
30. Labonté P., Begley S., Guévin C., Asselin M.C., Nassoury N., Mayer G., et al. PCSK9 impedes hepatitis C virus infection in vitro and modulates liver CD81 expression. *Hepatology*. 2009; 50(1): 17–24. <https://doi.org/10.1002/hep.22911>
31. Malyarevskaya O.V., Namitokov A.M., Kruchinova S.V., Kosmacheva E.D. PCSK9 inhibitors: role in reducing cardiovascular diseases. *Yuzhno-Rossiiskii zhurnal terapevticheskoi praktiki*. 2022; 3(2): 32–40. <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2022-3-2-32-40> (in Russian)
32. Desrochers G.F., Filip R., Bastianelli M., Stern T., Pezacki J.P. microRNA-27b regulates hepatic lipase enzyme LIPC and reduces triglyceride degradation during hepatitis C virus infection. *J. Biol. Chem*. 2022; 298(6): 101983. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.101983>
33. Hubacek J.A., Hyatt T. ARH missense polymorphisms and plasma cholesterol levels. *Clin. Chem. Lab. Med*. 2004; 42(9): 989–90. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2004.200>
34. Lindholm D., Bornhauser B.C., Korhonen L. Mylip makes an Idol turn into regulation of LDL receptor. *Cell. Mol. Life Sci*. 2009; 66(21): 3399–402. <https://doi.org/10.1007/s00018-009-0127-y>
35. Ostankova Y.V., Serikova E.N., Anufrieva E.V., Basina V.V., Mashkov I.A., Shirshova N.Yu., et al. Prognostic assessment of hepatocellular carcinoma development based on the determination of human IFNAR-1 gene polymorphism and/or its expression. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2024; 69(7): 349–57. <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-7-349-357> <https://elibrary.ru/leckcx> (in Russian)
36. Rehermann B. Hepatitis C virus versus innate and adaptive immune responses: a tale of coevolution and coexistence. *J. Clin. Invest*. 2009; 119(7): 1745–54. <https://doi.org/10.1172/JCI39133>
37. Narayana S.K., Helbig K.J., McCartney E.M., Eyre N.S., Bull R.A., Eltahla A., et al. The interferon-induced transmembrane proteins, IFITM1, IFITM2, and IFITM3 inhibit hepatitis C virus entry. *J. Biol. Chem*. 2015; 290(43): 25946–59. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.657346>
38. Mazumdar B., Kim H., Meyer K., Bose S.K., Di Bisceglie A.M., Ray R.B., et al. Hepatitis C virus proteins inhibit C3 complement production. *J. Virol*. 2012; 86(4): 2221–8. <https://doi.org/10.1128/JVI.06577-11>
39. Assem N.M., Mohammed A.I., Barry H.M.A., El Sayed I.E.T., Elmadbouh I. Serum cystatin C is an early renal dysfunction biomarker in patients with hepatitis C virus. *Egypt Liver J*. 2022; 12(1): 67. <https://doi.org/10.1186/s43066-022-00231-x>
40. Wang R.Y., Bare P., De Giorgi V., Matsuura K., Salam K.A., Grandinetti T., et al. Preferential association of hepatitis C virus with CD19+ B cells is mediated by complement system. *Hepatology*. 2016; 64(6): 1900–10. <https://doi.org/10.1002/hep.28842>
41. Zhang S., Kodys K., Babcock G.J., Szabo G. CD81/CD9 tetraspanins aid plasmacytoid dendritic cells in recognition of hepatitis C virus-infected cells and induction of interferon- α . *Hepatology*. 2013; 58(3): 940–9. <https://doi.org/10.1002/hep.25827>
42. Marquez J., Dong J., Hayashi J., Serrero G. Prostaglandin F2 receptor negative regulator (PTGFRN) expression correlates with a metastatic-like phenotype in epidermoid carcinoma, pediatric medulloblastoma, and mesothelioma. *J. Cell. Biochem*. 2024; 125(8): e30616. <https://doi.org/10.1002/jcb.30616>
43. Carriqui-Madroñal B., Sheldon J., Duven M., Stegmann C., Cirksena K., Wyler E., et al. The matrix metalloproteinase ADAM10 supports hepatitis C virus entry and cell-to-cell spread via its sheddase activity. *PLoS Pathog*. 2023; 19(11): e1011759. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1011759>
44. Chen C., Bi Y., Chen B., He S. Nedd4L signaling contributes to carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in female mice and is associated with enteric dysbacteriosis. *Gastroenterol. Rep. (Oxf)*. 2025; 13: goaf022. <https://doi.org/10.1093/gastro/goaf022>
45. Chesarino N.M., McMichael T.M., Yount J.S. E3 ubiquitin ligase NEDD4 promotes influenza virus infection by decreasing levels of the antiviral protein IFITM3. *PLoS Pathog*. 2015; 11(8): e1005095. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005095>
46. Gao P., Ma X., Yuan M., Yi Y., Liu G., Wen M., et al. E3 ligase Nedd4l promotes antiviral innate immunity by catalyzing K29-linked cysteine ubiquitination of TRAF3. *Nat. Commun*. 2021; 12(1): 1194. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21456-1>
47. Zhou L., Fitzpatrick K., Olker C., Vitaterna M.H., Turek F.W. Casein kinase 1 epsilon and circadian misalignment impact affective behaviours in mice. *Eur J Neurosci*. 2022; 55(9-10): 2939-2954. <https://doi.org/10.1111/ejn.15456>
48. Leya M., Jeong H., Yang D., Ton Nu Bao T.H., Pandeya P.R., Oh S.I., et al. Hepatocyte-specific casein kinase 1 epsilon ablation ameliorates metabolic dysfunction-associated steatohepatitis by up-regulating tumor necrosis factor receptor-associated factor 3 in mice. *Am. J. Pathol*. 2024; 194(11): 2106–27. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2024.08.003>
49. Harrison S.A. Steatosis and chronic hepatitis C infection: mechanisms and significance. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2005; 3(10 Suppl. 2): S92–6. [https://doi.org/10.1016/s1542-3565\(05\)00706-8](https://doi.org/10.1016/s1542-3565(05)00706-8)

Информация об авторах:

Ануфриева Екатерина Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции, аспирант ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: kate.an21@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0002-1882-529X>

Останкова Юлия Владимировна✉ – канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии, заведующая лабораторией иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: shenna1@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2270-8897>

Давыденко Владимир Сергеевич – младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: vladimir_david@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0078-9681>

Щемелев Александр Николаевич – канд. биол. наук, младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции, аспирант ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: tvildorm@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3139-3674>

Тотolian Арег Артемович – академик РАН, д-р. мед. наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярной иммунологии, директор ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора, заведующий кафедрой иммунологии Первого Санкт-Петербургского медицинского университета имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: totolian@pasteurorg.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4571-8799>

Участие авторов: Ануфриева Е.В. – проведение исследования, подбор литературы, подготовка иллюстраций, разработка метода балльного ранжирования, написание статьи; Останкова Ю.В. – планирование исследования, написание статьи; Давыденко В.С. – проведение исследований, разработка метода балльного ранжирования; Щемелев А.Н. – проведение исследований; Тотolian А.А. – общее руководство, написание статьи.

Поступила 12.05.2025

Принята в печать 23.06.2025

Опубликована 30.06.2025

Information about the authors:

Ekaterina V. Anufrieva – Junior Researcher, Laboratory of Immunology and Virology HIV Infection, Postgraduate Student St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia. E-mail: kate.an21@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0002-1882-529X>

Yulia V. Ostankova✉ – PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Molecular Immunology, Head of the Laboratory of Immunology and Virology HIV Infection St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia. E-mail: shenna1@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2270-8897>

Vladimir S. Davydenko – Junior Researcher, Laboratory of Immunology and Virology HIV Infection, Postgraduate Student St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia. E-mail: vladimir_david@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0078-9681>

Alexandr N. Schemelev – PhD, Junior Researcher, Laboratory of Immunology and Virology HIV Infection, Postgraduate Student St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia. E-mail: tvildorm@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3139-3674>

Areg A. Totolian – Academician of the Russian Academy of Sciences, PhD, MD (Medicine), Professor, Head at the Laboratory of Molecular Immunology, Director of the St. Petersburg Pasteur Institute; head Department of Immunology, First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, St. Petersburg, Russia. E-mail: totolian@pasteurorg.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4571-8799>

Contribution: Anufrieva E.V. – conducting research, selecting literature, preparing illustrations, developing a scoring method, article writing; Ostankova Yu.V. – planning the research, article writing; Davydenko V.S. – conducting research, developing a scoring method; Schemelev A.N. – conducting research; Totolian A.A. – general guidance, writing an article.

Received 12 May 2025

Accepted 23 June 2025

Published 30 June 2025

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-316>

© ЛАПИН В.А., НОВИКОВ Д.В., КАШНИКОВ А.Ю., ЕПИФАНОВА Н.В., НОВИКОВА Н.А., МОХОНОВА Е.В., МЕЛЕНТЬЕВ Д.А., ЦЫГАНОВА М.И., ЗАЙЦЕВ Д.Е., НОВИКОВ В.В., 2025



Рекомбинантный VP1 норовируса генотипа GII.4 (Caliciviridae: *Norovirus*) способен индуцировать выработку перекрестно-реагирующих антител

Лапин В.А.✉, Новиков Д.В., Кашников А.Ю., Епифанова Н.В., Новикова Н.А., Мохонова Е.В., Мелентьев Д.А., Цыганова М.И., Зайцев Д.Е., Новиков В.В.

ФБУН «Нижегородский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор), 603950, г. Нижний Новгород, Россия

Резюме

Введение. Норовирусы (НВ) являются одной из основных причин острого гастроэнтерита. В настоящее время отсутствует лицензированная вакцина против норовирусной инфекции. Разрабатываемые вакцины основаны на капсидном белке VP1, способном к формированию вирусоподобных частиц.

Целью настоящей работы стала характеристика иммуногенных свойств рекомбинантного VP1 НВ и оценка перекрестной реактивности антител против него с различными геновариантами НВ.

Материалы и методы. В сыворотке крови животных, иммунизированных полученным авторами рекомбинантным белком VP1, с помощью иммуноферментного анализа определяли титры и avidность суммарных антител и антител класса М (IgM) против VP1 НВ. Способность полученных антител взаимодействовать с НВ разных генотипов оценивали с помощью иммуноэлектронной микроскопии.

Результаты. Рекомбинантный белок VP1 индуцировал образование у животных антител в высоких титрах. Суммарные антитела против VP1 имели высокую avidность, достигающую 100%, что предполагает наличие у них вируснейтрализующей активности. Антитела класса IgM обладали низкой avidностью. Методом иммуноэлектронной микроскопии показано, что IgG-антитела против VP1 генотипа GII.4 взаимодействуют с НВ генотипа GII.7 и GII.17.

Заключение. Полученный рекомбинантный белок индуцирует выраженный иммунный ответ с формированием высокоавидных поликлональных перекрестно-реагирующих антител, что позволяет рассматривать его как антигенный компонент прототипа кандидатной вакцины против НВ человека.

Ключевые слова: норовирус; рекомбинантный VP1 норовируса; антитела против VP1 норовируса; вакцина

Для цитирования: Лапин В.А., Новиков Д.В., Кашников А.Ю., Епифанова Н.В., Новикова Н.А., Мохонова Е.В., Мелентьев Д.А., Цыганова М.И., Зайцев Д.Е., Новиков В.В. Рекомбинантный VP1 норовируса генотипа GII.4 (Caliciviridae: *Norovirus*) способен индуцировать выработку перекрестно-реагирующих антител. *Вопросы вирусологии*. 2025; 70(3): 282–290. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-316> EDN: <https://elibrary.ru/hhckyl>

Этическое утверждение. Авторы подтверждают соблюдение институциональных и национальных стандартов по использованию лабораторных животных в соответствии с Consensus Author Guideline for Animal Use (IAVES, 23.07.2010). Протокол исследования одобрен решением Локального этического комитета ННИИЭМ им. акад. И.Н. Блохиной (№ 4 от 25.11.2021).

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ORIGINAL STUDY ARTICLE

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-316>

Recombinant VP1 protein of norovirus GII.4 (Caliciviridae: *Norovirus*) is capable to induce the production of cross-reacting antibodies

Vladislav A. Lapin✉, Dmitry V. Novikov, Alexander Yu. Kashnikov, Natalia V. Epifanova, Nadezhda A. Novikova, Ekaterina V. Mokhonova, Dmitry A. Melentev, Maria I. Tsyganova, Dmitry E. Zaitsev, Viktor V. Novikov

Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare (Rosпотребнадзор), 603950, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract

Introduction. Norovirus (NoV) is one of the main causes of acute gastroenteritis. Currently, there is no vaccine to prevent norovirus infection. Vaccines under development are based on the capsid protein VP1, which is capable of forming virus-like particles.

The aim of the work was to analyze the immunogenic properties of the recombinant VP1 protein of NoV GII.4.

Materials and methods. In the blood serum of animals immunized with the recombinant VP1 protein obtained by the authors, titers and avidity of total antibodies and IgM antibodies against NoV VP1 were determined using enzyme immunoassay. The ability of the obtained antibodies to interact with NoV of different genotypes was assessed using immunoelectron microscopy.

Results. The recombinant VP1 protein induced high titer antibody production in animals. Total antibodies against VP1 had a high avidity, reaching 100%, which suggests that they have viral neutralizing activity. IgM antibodies had low avidity. Immunoelectron microscopy showed that IgG antibodies against VP1 protein of genotype GII.4 interact with wild-type NoV of genotype GII.7 and GII.17.

Conclusion. The obtained recombinant protein induces a sufficiently strong immune response with the formation of high avidity polyclonal cross-reacting antibodies, which allows us to consider it as an antigen component of a NoV vaccine candidate.

Keywords: *norovirus; recombinant norovirus VP1; antibodies against norovirus VP1; vaccine*

For citation: Lapin V.A., Novikov D.V., Kashnikov A.Yu., Epifanova N.V., Novikova N.A., Mokhonova E.V., Melentev D.A., Tsyganova M.I., Zaitsev D.E., Novikov V.V. Recombinant VP1 protein of norovirus GII.4 (Caliciviridae: *Norovirus*) is capable to induce the production of cross-reacting antibodies. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2025; 70(3): 282–290. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-316> EDN: <https://elibrary.ru/hhckyl>

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Ethics approval. The authors confirm compliance with institutional and national standards for the use of laboratory animals in accordance with the Consensus Author Guideline for Animal Use (IAVES, 23.07.2010). The study protocol was approved by the decision of the Local Ethics Committee of NNIIEM named after academician I.N. Blokhina (No. 4 dated 25.11.2021).

Введение

Норовирусы (НВ) являются второй по значимости причиной острого гастроэнтерита, уступая только ротавирусу. В странах, где проводится массовая вакцинация против ротавирусной инфекции, наблюдается увеличение доли НВ в этиологической структуре острых кишечных инфекций на фоне снижения заболеваемости ротавирусным гастроэнтеритом. В результате норовирусная инфекция постепенно занимает лидирующую позицию [1]. Вирус обладает высокой контагиозностью, инфицирующая доза составляет 18–2800 вирусных частиц [2]. Ежегодно в мире регистрируется около 700 млн случаев инфицирования НВ и более 200 тыс. смертельных исходов. Лицензированной вакцины для профилактики норовирусной

инфекции до настоящего времени не существуют ни в одной стране мира [3]. Всемирная организация здравоохранения включила в 2024 г. норовирусную инфекцию в список приоритетных инфекций, против которых необходима в ближайшее время разработка вакцины [4].

НВ относится к группе безоболочечных вирусов, входящих в семейство Caliciviridae, род *Norovirus*. Геном вируса представляет собой одноцепочечную РНК позитивной полярности, которая кодирует неструктурные белки (ORF1), основной структурный белок VP1 (ORF2) и минорный белок капсида VP2 (ORF3). Капсид вируса имеет икосаэдрическую симметрию и состоит из 180 копий белка VP1, которые дополняются одной или двумя копиями минорного белка VP2 [5].

Выделено 10 геногрупп НВ и несколько десятков генотипов, различающихся по аминокислотным последовательностям белка VP1. Для человека патогенны представители 5 геногрупп (GI, GII, GIV, GVIII и GIX). Наиболее распространенным и клинически значимым является НВ генотипа GII.4, ответственный в мире в последние три десятилетия за 70–80% вспышек норовирусной инфекции [6].

VP1 НВ способен образовывать вирусоподобные частицы (ВпЧ), морфологически не отличающиеся от природного вируса, но не содержащие нуклеиновую кислоту. Это позволяет использовать такие ВпЧ в качестве безопасных компонентов вакцины. VP1 состоит из двух доменов – S и P. Домен S (от англ. shell – оболочка) отвечает за самосборку капсида и расположен внутри вирусной частицы. Домен P (от англ. protruding – выступающий) расположен на поверхности, дополнительно стабилизирует структуру вириона и представлен двумя субдоменами – P1 и P2, которые несут антигенные сайты, и отвечает за связывание вируса со структурами организма хозяина (антигены групп крови человека HBGA). Наряду с полноразмерным VP1, составляющие его домены также способны образовывать ВпЧ разного размера [7–9].

Разрабатывается несколько вариантов вакцин для профилактики норовирусной инфекции человека. Большинство из них основаны на использовании VP1 и образуемых этим белком или его Р-доменом ВпЧ, которые повышают иммунный ответ на VP1 [10]. Однако в понимании естественного иммунитета к НВ человека остается много пробелов, что затрудняет разработку вакцин. Способность вызывать иммунитет к широкому спектру часто циркулирующих генотипов и защищать от будущих появляющихся штаммов определяет эффективность вакцины. В то же время остается малоизученной возможность перекрестного иммунитета к различным геногруппам или генотипам внутри одной геногруппы НВ [11].

Ранее нами был получен рекомбинантный VP1 НВ генотипа GII.4, циркулирующего на территории Центральной части России. Показано, что он формирует ВпЧ, и кратко описаны его свойства [12].

Целью настоящей работы стала характеристика иммуногенных свойств рекомбинантного VP1 НВ и оценка перекрестной реактивности антител (АТ) против него с различными геновариантами НВ.

Материалы и методы

Экспрессию, очистку и ренатурацию рекомбинантного VP1 НВ генотипа GII.4 осуществляли согласно описанным ранее методам [12]. Для иммунизации использовали самок мышей линии BALB/c возрастом 8 нед и массой 16–18 г. Животных содержали в условиях вивария в соответствии с межгосударственными стандартами ГОСТ 33216-2014 и ГОСТ 33215-2014. Биоматериал для исследования брали у мышей с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕС). Исследования проводили согласно биоэтическим и этическим принципам, установленным Хельсинк-

ской декларацией (принята в июне 1964 г. и пересмотрена в октябре 2013 г.).

Авторы подтверждают соблюдение институциональных и национальных стандартов по использованию лабораторных животных в соответствии с Consensus Author Guideline for Animal Use (IAVES, 23.07.2010). Протокол исследования одобрен решением Локального этического комитета ННИИЭМ им. акад. И.Н. Блохиной (№ 4 от 25.11.2021).

Животные были разделены на 3 группы по 10 особей: 1-я группа получала внутрибрюшинно 0,5 мл физиологического раствора; 2-я группа – 10 мкг VP1 в 0,5 мл физиологического раствора; 3-я группа – 10 мкг VP1 в 0,5 мл физиологического раствора с добавлением 100 мкг гидроокиси алюминия. Животных иммунизировали дважды с интервалом 2 нед. Через 3 нед после второй иммунизации забирали кровь и получали сыворотку крови. Определение АТ к VP1 НВ в сыворотке крови иммунизированных мышей проводили с помощью твердофазного иммуноферментного анализа. VP1 сорбировали в лунки планшетов в концентрации 1 мкг/мл в течение 18 ч при температуре 4 °С. Планшеты трижды отмывали в фосфатно-солевом буфере, содержащем 0,1% Твин-20 (ФСБ-Т). 1 мкл сыворотки крови разводили ФСБ-Т, содержащим 10% осветленного лизата клеток *Escherichia coli* Rosetta 2 (DE3) с шагом 2 и вносили в лунки планшетов в объеме 100 мкл с последующей инкубацией в течение 1 ч при 37 °С. Затем лунки планшетов отмывали ФСБ-Т и вносили по 100 мкл раствора конъюгированных с пероксидазой корня хрена кроличьих АТ против суммарной фракции иммуноглобулинов мыши (ИМТЕК, Россия) или против иммуноглобулинов класса М (IgM) (Elabscience, Китай), инкубировали 1 ч при 37 °С и отмывали ФСБ-Т. Реакцию визуализировали добавлением 100 мкл раствора 0,04% тетраметилбензидаина, содержащего 0,002 перекиси водорода при pH 5,0. Оставляли планшет на 10 мин в темном месте. Во все лунки добавляли по 50 мкл 1N H₂SO₄ и измеряли оптическую плотность (ОП) в двухволновом режиме, при основной длине волны 450 нм и при референсной длине волны 620 нм в микропланшетном ридере Infinite M200 Pro (TECAN, Австрия) с программным обеспечением Magellan 7.2 (TECAN, Австрия). В качестве отрицательного контроля использовали сыворотку крови мышей, получавших внутрибрюшинно физиологический раствор в объеме 0,5 мл. Все тесты выполняли в трех повторах. За положительную реакцию принимали значение ОП, превышающее среднее значение отрицательного контроля, умноженное на 3.

Для определения авидности АТ образцы сыворотки крови тестировали в дублях иммуноферментным методом с описанными ниже модификациями. Перед добавлением конъюгата в одну из двух лунок каждого из образцов вносили 100 мкл раствора 8М мочевины в ФСБ-Т, инкубировали в течение 3 мин, отмывали 5 раз и проводили анализ, как описано выше. Индекс авидности рассчитывали как отношение величины ОП в лунках с 8М мочевиной к величине ОП

в лунках без мочевины, полученных для одной сыворотки крови, выраженное в процентах.

Для проведения иммуноэлектронной микроскопии получали АТ морских свинок к VP1 НВ. Подкожно иммунизировали морскую свинку дважды с интервалом 2 нед. Вводили по 500 мкг рекомбинантного VP1 НВ в смеси с 5 мг гидроокиси алюминия. Через 21 сут после повторной иммунизации производили забор крови и выделяли суммарную фракцию иммуноглобулинов путем высаливания 33% сульфатом аммония с последующим диализом осадка против дистиллированной воды; 50 мкл выделенных АТ сорбировали в течение 60 мин на медные сеточки для электронной микроскопии (ЭМ), покрытые парлодиевой подложкой. Сеточки отмывали дистиллированной водой и помещали на капли копрофильтратов, содержащих НВ генотипов GII.4, GII.7, GII.17, GI.3 или echovirus 30 в качестве отрицательного контроля. Инкубировали в течение 60 мин при 37 °С, окрашивали водным раствором 2% уранилацетата (рН 4,5) и анализировали на наличие вирусных частиц с помощью микроскопа NT7700 (Hitachi, Япония). В работе использовали хранящиеся в исследовательской коллекции Нижегородского НИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной копрофильтраты с подтвержденным методами электронной микроскопии и полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией наличием вирусов.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программного обеспечения Prism (GraphPad Software) и Microsoft Excel. Различия считали статистически достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты

У всех иммунизированных животных в сыворотке крови присутствовали АТ против белка VP1 НВ в разных титрах. У мышей, которым вводили физиологический раствор, АТ против VP1 не обнаруживались. Титры IgM на 21-е сутки после двукратной иммунизации мышей рекомбинантным VP1 колебались от 1 : 256 до 1 : 1024. Средний арифметический титр составил 1 : 474 (рис. 1). У мышей, иммунизированных VP1 в смеси с гидроокисью алюминия, титр АТ был в 2 раза выше, однако различия не были статистически значимы.

Еще более высокие титры АТ были получены при анализе их суммарной фракции. Как видно из рис. 2, средний титр суммарных АТ составил 1 : 1869. При этом в отдельных образцах значения титра достигали 1 : 8000. Иммунизация животных рекомбинантным белком с добавлением адьюванта еще более повышала титры АТ. В этом случае они колебались у животных от 1 : 512 до 1 : 32 768. Средний арифметический титр составил 1 : 13158. Характеризующие напряженность популяционного иммунитета средние геометрические титры составили соответственно 1 : 1024 и 1 : 9410.

Была проведена оценка специфичности как суммарных АТ против рекомбинантного VP1, так и АТ класса IgM. В конкурентной реакции, когда АТ против VP1 преинкубировали с рекомбинантным VP1 в повышающихся концентрациях, было показано, что мышинные АТ нейтрализуются рекомбинантным белком на 95% при концентрации белка, превышаю-

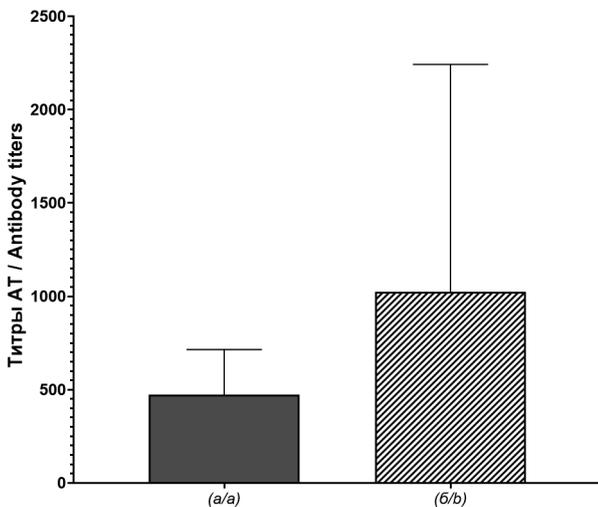


Рис. 1. Титры IgM-антител у мышей, иммунизированных рекомбинантным VP1 в отсутствие (а) и в присутствии (б) гидроокиси алюминия.

* – статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Fig. 1. IgM antibody titers in mice immunized with recombinant VP1 protein in the absence (a) and presence (b) of aluminium hydroxide.

* – statistically significant differences ($p < 0.05$).

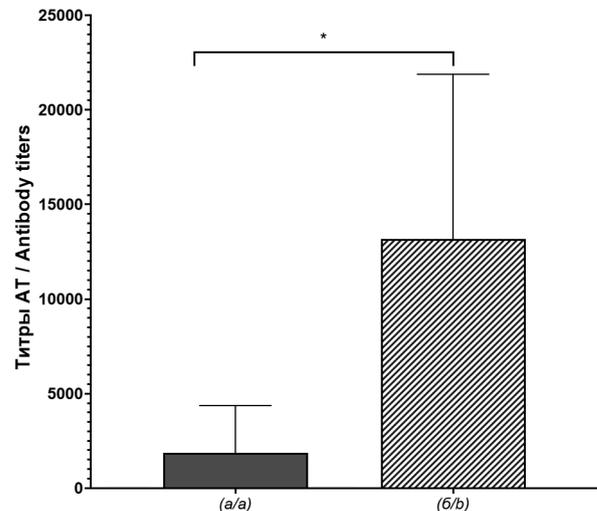


Рис. 2. Титры суммарных антител у мышей, иммунизированных рекомбинантным VP1 в отсутствие (а) и в присутствии (б) гидроокиси алюминия.

* – статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Fig. 2. Titers of total antibodies in mice immunized with recombinant VP1 protein in the absence (a) and presence (b) of aluminium hydroxide.

* – statistically significant differences ($p < 0.05$).

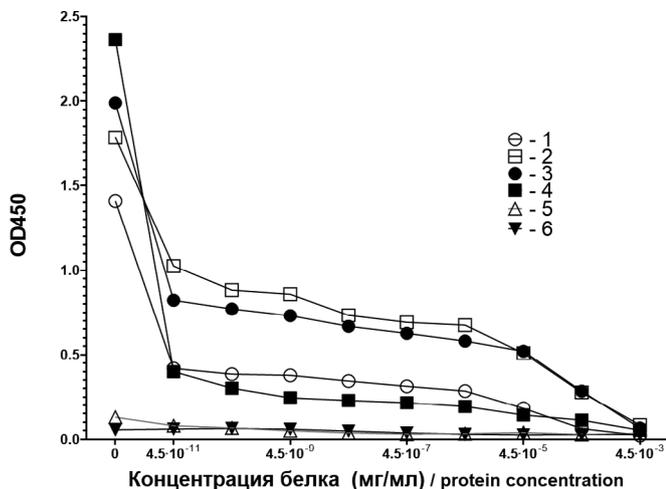


Рис. 3. Нейтрализация рекомбинантным VP1 мышинных суммарных антител (АТ) и АТ класса IgM.

1 – суммарные АТ после иммунизации без адьюванта; 2 – то же с адьювантом; 3 – IgM-АТ после иммунизации без адьюванта; 4 – то же с адьювантом; 5 – суммарные АТ неиммунизированных мышей; 6 – IgM-АТ неиммунизированных мышей.

Fig. 3. Neutralization of mouse total antibodies (AB) and IgM AB by recombinant VP1 protein.

1 – total AB after immunization without adjuvant; 2 – same with adjuvant; 3 – IgM AB after immunization without adjuvant; 4 – same with adjuvant; 5 – total AB of unimmunized mice; 6 – IgM-AB of unimmunized mice.

щей $4,5 \times 10^{-4}$ мг/мл (рис. 3). Кривые нейтрализации суммарных АТ и IgM, наработанных мышами после иммунизации в отсутствие и в присутствии использованного адьюванта, представлены на рис. 3.

При определении avidности АТ против VP1 показано, что суммарные АТ против VP1, полученные после иммунизации мышей без адьюванта, имели индекс avidности, равный 55,22%. Применение адьюванта приводило к повышению индекса avidности АТ до 83,99%. Близкий к 100% индекс avidности свидетельствует о высокой вероятности продукции животными вируснейтрализующих АТ. IgM-АТ против VP1 имели намного меньший индекс avidности, составивший 9,08% у мышей, иммунизированных VP1 с адьювантом. Индекс avidности IgM АТ после иммунизации рекомбинантным VP1 без адьюванта составил 8,11%.

Возможность перекрестных взаимодействий сывороточных АТ против VP1 с НВ разных генотипов изучали с помощью твердофазной иммуоэлектронной микроскопии. Использовали вирусы, выделенные из фекалий больных норовирусным гастроэнтеритом и энтеровирусным менингитом, собранные на территории Российской Федерации. Сетки для ЭМ сенсibilизировали АТ против VP1 НВ генотипа GII.4 и тестировали на взаимодействие с НВ других генотипов. ЭМ показала наличие вирусных частиц диаметром 40–50 нм при нанесении копрофильтратов, содержащих НВ генотипов GII.4, GII.7, GII.17, но не GI.3, на сетки, покрытые иммуноглобулинами (рис. 5). В качестве контроля специфичности связывания использовали копрофильтрат, содержащий *Echovirus 30*, в котором с использованием сеточек,

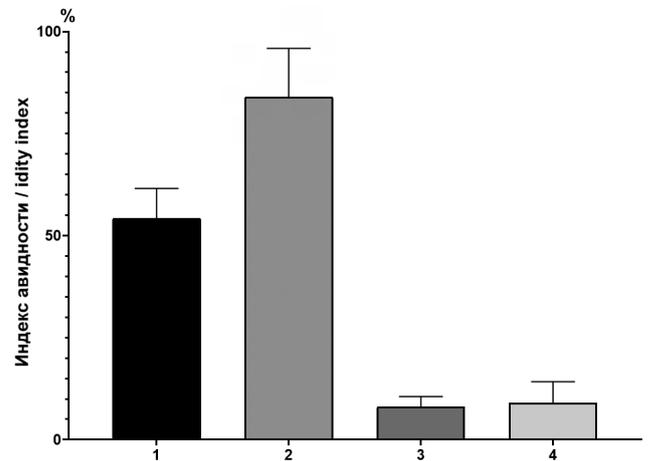


Рис. 4. Сравнение индексов avidности суммарных АТ (1 – иммунизация только VP1, 2 – VP1 совместно с адьювантом) и АТ класса IgM (3 – иммунизация только VP1, 4 – VP1 совместно с адьювантом).

Fig. 4. Comparison of avidity indices of total antibodies (1 – immunization with VP1 alone, 2 – VP1 together with adjuvant) and IgM class antibodies (3 – immunization with VP1 alone, 4 – VP1 together with adjuvant).

покрытых иммуноглобулинами против VP1 НВ, вирусных частиц обнаружено не было. Полученные результаты указывают на связывание сывороточных поликлональных IgG против VP1 генотипа GII.4 с НВ генотипов GII.7, GII.17, но не с НВ генотипа GI.3, т.е. НВ геногруппы GI.

Обсуждение

Белок VP1 НВ содержит ряд антигенных детерминант (эпитопов), которые определяют его иммуногенные свойства. Домен S образован N-концевыми остатками от 1 до 225 аминокислоты. Остатки от 50 до 225 сворачиваются в 8-цепочечную антипараллельную β -структуру, характерную для капсидных белков многих вирусов. Полипептидная цепь, начинающаяся от 225-й аминокислоты, образует субдомены P1 и P2. С помощью моноклональных АТ в N-концевой части домена S VP1 НВ геногруппы II обнаружен достаточно консервативный участок, построенный из 60 аминокислот и содержащий В-клеточные антигенные детерминанты [13, 14]. Также было описано и охарактеризовано несколько перекрестно-реактивных АТ, нацеленных на консервативную область домена Р [15–20]. Среди них обнаружены АТ, реагирующие как с линейными, так и конформационными эпитопами [16]. Показано, что к части выявленных эпитопов могут образовываться нейтрализующие АТ, что важно для реализации антивирусного В-клеточного ответа [21, 22]. Идентифицировано 5 антигенных участков, построенных из переменных В-клеточных эпитопов и локализованных в структуре P2 субдомена на его внешней по-

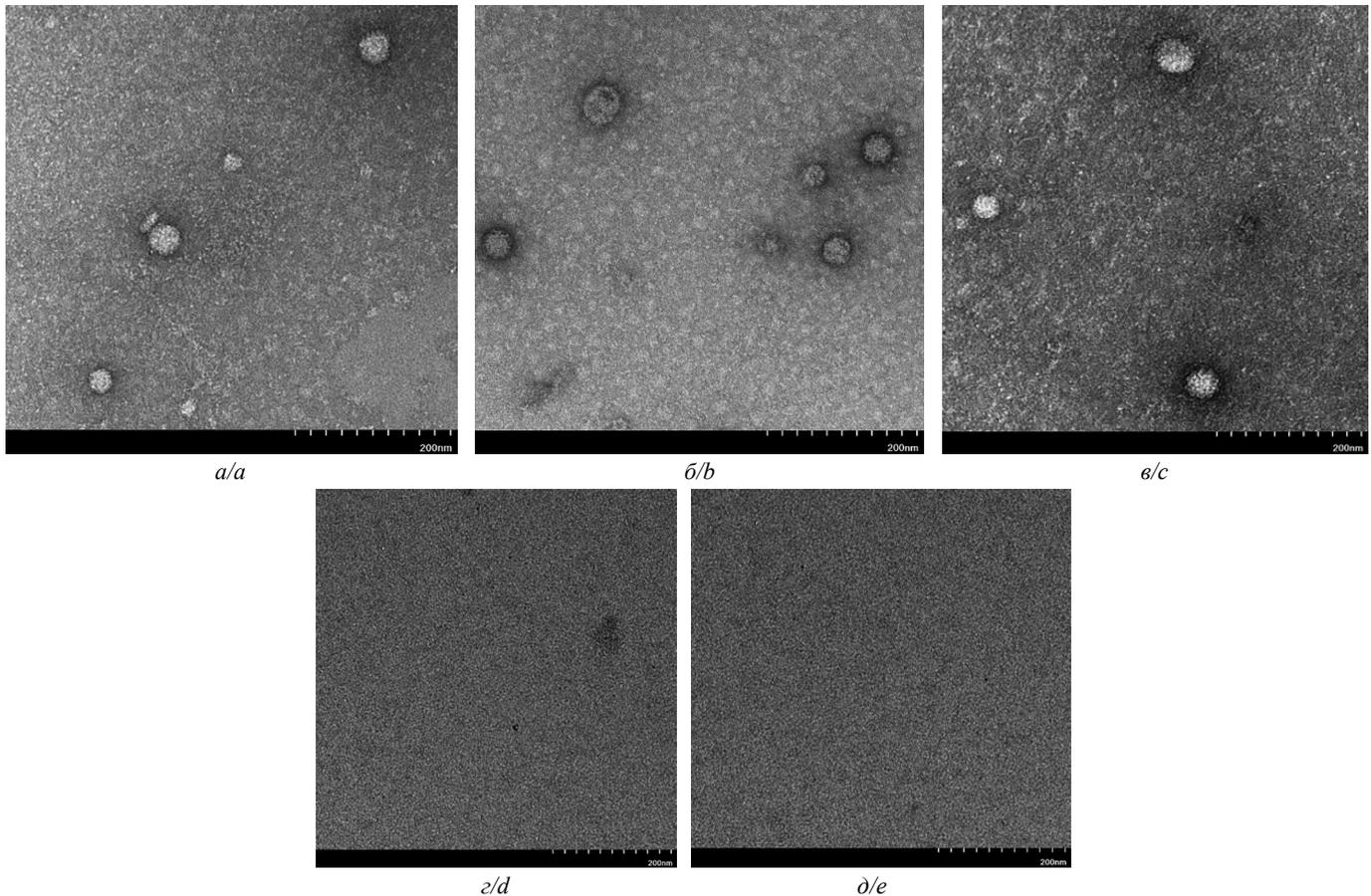


Рис. 5. Электронные микрофотографии норовирусных частиц, взаимодействующих с антителами против VP1 норовируса.

a – норовирус (НВ) генотипа GII.4; *б* – НВ генотипа GII.17; *в* – НВ генотипа GII.7; *г* – GI.3; *д* – *Echovirus 30*.

Fig. 5. Electron micrographs of norovirus particles interacting with antibodies against norovirus VP1 protein.

a – norovirus (NoV) genotype GII.4; *b* – NoV genotype GII.17. *c* – NoV genotype GII.7; *d* – GI.3; *e* – *Echovirus 30*.

верхности [23]. Эта область P2 субдомена характеризуется высокой частотой мутаций, что, вероятно, является результатом селективного давления со стороны иммунитета хозяина и содержит эпитопы, индуцирующие образование нейтрализующих АТ [24].

В наших исследованиях с применением анализа *in silico* в составе VP1 НВ генотипа GII.4 Sydney [P16], циркулирующего на территории России и воспроизведенного нами в виде рекомбинантного белка, идентифицирован ряд возможных Т-клеточных эпитопов, презентуемых молекулами HLA I и II классов, т.е. способных активировать как цитотоксический ответ Т-клеток, так и Т-хелперный ответ. Моделирование структуры и ее анализ позволили обнаружить также 2 линейных и 47 конформационных В-клеточных эпитопов VP1 при отсутствии его аллергенности [25].

Наличие указанных эпитопов обеспечивает формирование В-клеточного ответа, которое и было зарегистрировано в нашем исследовании. Суммарные АТ, вырабатываемые в высоких титрах в ответ на иммунизацию рекомбинантным VP1, обладали высокой авидностью, что с высокой вероятностью предполагает их вируснейтрализующие свойства.

Использование адьюванта приближало индекс авидности к 100%. Заметим, что высокая иммуногенность обусловлена также способностью VP1 формировать ВпЧ, что продемонстрировано нами ранее [12]. Ожидаемыми оказались менее высокие по сравнению с суммарными АТ титры и авидность IgM АТ, образующихся при иммунизации животных рекомбинантным VP1. Вероятно, это связано с относительно короткими сроками иммунизации животных и, как следствие, недостаточной зрелостью выработанного иммунного ответа.

Для исследования перекрестных взаимодействий АТ против VP1 НВ в основном используются суррогатные модели, основанные на взаимодействии АТ с ВпЧ, сформированными VP1 разных генотипов НВ. В недавних исследованиях было показано, что моноклональные IgM были способны связывать ВпЧ, относящиеся к геногруппам GI (GI.1, GI.2, GI.3) и GII (GII.3, GII.4, GII.6, GII.13 или GII.17). Перекрестная реактивность моноклональных IgA регистрировалась только между генотипами внутри геногруппы GII. Моноклональные IgG обладали перекрестной реактивностью с ВпЧ, полученными из VP1 разных генотипов GII и одного генотипа GI.3 [26, 27].

Нами для исследования перекрестной реактивности АТ против VP1 GII.4 был применен оригинальный подход, основанный на использовании для иммуно-электронной микроскопии, выделенных от больных норовирусным гастроэнтеритом. Полученные результаты подтверждают перекрестную реактивность IgG АТ против VP1 GII.4 с другими генотипами. Однако остается неясной их нейтрализующая активность. Ранее при исследовании иммунного ответа на иммунизацию ВпЧ НВ было показано, что в сыворотке крови человека присутствуют как перекрестно реактивные, но не нейтрализующие АТ, так и более узко реактивные нейтрализующие АТ [28].

Заключение

Таким образом, полученный нами рекомбинантный VP1, образующий ВпЧ и индуцирующий выраженный иммунный ответ с формированием высоко-авидных поликлональных перекрестно-реагирующих АТ, можно рассматривать как антигенный компонент прототипа кандидатной вакцины против НВ человека наиболее распространенной геногруппы GII.

ЛИТЕРАТУРА

- Сергеевич В.И. Современные тенденции в многолетней динамике заболеваемости острыми кишечными инфекциями бактериальной и вирусной этиологии. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2020; 19(4): 14–9. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-4-14-19> <https://elibrary.ru/zejihk>
- Hall A.J., Wikswo M.E., Pringle K. Vital signs: foodborne norovirus outbreaks – United States, 2009–2012. *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep*. 2014; 63(22): 491–5.
- Netzler N.E., Enosi Tuipulotu D., White P.A. Norovirus antivirals: Where are we now? *Med. Res. Rev*. 2019; 39(3): 860–86. <https://doi.org/10.1002/med.21545>
- Hasso-Agopsowicz M., Hwang A., Hollm-Delgado M.G., Umbelino-Walker I., Karron R.A., Rao R., et al. Identifying WHO global priority endemic pathogens for vaccine research and development using multi-criteria decision analysis. *EBioMedicine*. 2024; 110: 105424. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.105424>
- Prasad B.V., Hardy M.E., Dokland T., Bella J., Rossmann M.G., Estes M.K. X-ray crystallographic structure of the Norwalk virus capsid. *Science*. 1999; 286(5438): 287–90. <https://doi.org/10.1126/science.286.5438.287>
- Chhabra P., de Graaf M., Parra G.I., Chan M.C., Green K., Martella V., et al. Updated classification of norovirus genogroups and genotypes. *J. Gen. Virol*. 2019; 100(10): 1393–406. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001318>
- Tan M., Jiang X. The p domain of norovirus capsid protein forms a subviral particle that binds to histo-blood group antigen receptors. *J. Virol*. 2005; 79(22): 14017–30. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.22.14017-14030.2005>
- Bertolotti-Ciarlet A., White L.J., Chen R., Prasad B.V., Estes M.K. Structural requirements for the assembly of Norwalk virus-like particles. *J. Virol*. 2002; 76(8): 4044–55. <https://doi.org/10.1128/JVI.76.8.4044-4055.2002>
- Fang H., Tan M., Xia M., Wang L., Jiang X. Norovirus P particle efficiently elicits innate, humoral and cellular immunity. *PLoS One*. 2013; 8(5): e63269. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063269>
- Mohsen M.O., Gomes A.C., Vogel M., Bachmann M.F. Interaction of viral capsid-derived virus-like particles with the innate immune system. *Vaccines (Basel)*. 2018; 6(3): 37. <https://doi.org/10.3390/vaccines6030037>
- Cates J.E., Vinjé J., Parashar U., Hall A.J. Recent advances in human norovirus research and implications for candidate vaccines. *Expert. Rev. Vaccines*. 2020; 19(6): 539–48. <https://doi.org/10.1080/14760584.2020.1777860>
- Лапин В.А., Новиков Д.В., Мохонова Е.В., Мелентьев Д.А., Цыганова М.И., Новиков В.В. и др. Получение рекомбинантного белка VP1 норовируса и его антигенные и иммуногенные свойства. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2024; 101(5): 661–7. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-552> <https://elibrary.ru/ubmktf>
- Parra G.I., Azure J., Fischer R., Bok K., Sandoval-Jaime C., Sosnovtsev S.V., et al. Identification of a broadly cross-reactive epitope in the inner shell of the norovirus capsid. *PLoS One*. 2013; 8(6): e67592. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067592>
- Li X., Zhou R., Tian X., Li H., Zhou Z. Characterization of a cross-reactive monoclonal antibody against Norovirus genogroups I, II, III and V. *Virus Res*. 2010; 151(2): 142–7. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2010.04.005>
- Parra G.I., Abente E.J., Sandoval-Jaime C., Sosnovtsev S.V., Bok K., Green K.Y. Multiple antigenic sites are involved in blocking the interaction of GII.4 Norovirus capsid with ABH histo-blood group antigens. *J. Virol*. 2012; 86(13): 7414–26. <https://doi.org/10.1128/JVI.06729-11>
- Parker T.D., Kitamoto N., Tanaka T., Hutson A.M., Estes M.K. Identification of Genogroup I and Genogroup II broadly reactive epitopes on the norovirus capsid. *J. Virol*. 2005; 79(11): 7402–9. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.11.7402-7409.2005>
- Shiota T., Okame M., Takanashi S., Khamrin P., Takagi M., Satou K., et al. Characterization of a broadly reactive monoclonal antibody against norovirus genogroups I and II: recognition of a novel conformational epitope. *J. Virol*. 2007; 81(21): 12298–306. <https://doi.org/10.1128/JVI.01196-07>
- Li X., Zhou R., Wang Y., Sheng H., Tian X., Li H., et al. Identification and characterization of a native epitope common to norovirus strains GII/4, GII/7 and GII/8. *Virus Res*. 2009; 140(1-2): 188–93. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2009.01.015>
- Yoda T., Terano Y., Suzuki Y., Yamazaki K., Oishi I., Utagawa E., et al. Characterization of monoclonal antibodies generated against Norwalk virus GII capsid protein expressed in *Escherichia coli*. *Microbiol. Immunol*. 2000; 44(11): 905–14. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2000.tb02579.x>
- Almanza H., Cubillos C., Angulo I., Mateos F., Castón J.R., van der Poel W.H., et al. Self-assembly of the recombinant capsid protein of a swine norovirus into virus-like particles and evaluation of monoclonal antibodies cross-reactive with a human strain from genogroup II. *J. Clin. Microbiol*. 2008; 46(12): 3971–9. <https://doi.org/10.1128/jcm.01204-08>
- Lindesmith L.C., McDaniel J.R., Changela A., Verardi R., Kerr S.A., Costantini V., et al. Sera antibody repertoire analyses reveal mechanisms of broad and pandemic strain neutralizing responses after human norovirus vaccination. *Immunity*. 2019; 50(6): 1530–41. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.05.007>
- Hansman G.S., Taylor D.W., McLellan J.S., Smith T.J., Georgiev I., Tame J.R., et al. Structural basis for broad detection of genogroup II noroviruses by a monoclonal antibody that binds to a site occluded in the viral particle. *J. Virol*. 2012; 86(7): 3635–46. <https://doi.org/10.1128/JVI.06868-11>
- Ford-Siltz L.A., Tohma K., Parra G.I. Understanding the relationship between norovirus diversity and immunity. *Gut Microbes*. 2021; 13(1): 1–13. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1900994>
- Winder N., Gohar S., Muthana M. Norovirus: An overview of virology and preventative measures. *Viruses*. 2022; 14(12): 2811. <https://doi.org/10.3390/v14122811>
- Zharova A.M.D., Talayev V.Yu., Perenkov A.D., Zaichenko I.Ye., Svetlova M.V., Babaykina O.N., et al. In silico analysis of the antigenic properties of norovirus GII.4 Sydney [P16] VP1 protein. *Opera Med. Physiol*. 2023; 10(3): 140–51. <https://doi.org/10.24412/2500-2295-2023-3-140-151>
- Alvarado G., Salmen W., Ettayebi K., Hu L., Sankaran B., Estes M.K., et al. Broadly cross-reactive human antibodies that inhibit genogroup I and II noroviruses. *Nat. Commun*. 2021; 12(1): 4320. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24649-w>
- Park J., Lindesmith L.C., Ollia A.S., Costantini V.P., Brewer-Jensen P.D., Mallory M.L., et al. Broadly neutralizing antibodies targeting pandemic GII.4 variants or seven GII genotypes of human norovirus. *Sci. Transl. Med*. 2025; 17(788): eads8214. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.ads8214>
- Lindesmith L.C., McDaniel J.R., Changela A., Verardi R., Kerr S.A., Costantini V., et al. Sera antibody repertoire analyses reveal mechanisms of broad and pandemic strain neutralizing responses after human norovirus vaccination. *Immunity*. 2019; 50(6): 1530–41.e8. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.05.007>

REFERENCES

- Sergevnin V.I. Modern trends in long-term dynamics of the acute intestinal infections incidence of bacterial and viral etiology. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika*. 2020; 19(4): 14–9. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-4-14-19> <https://elibrary.ru/zejihk> (in Russian)
- Hall A.J., Wikswo M.E., Pringle K. Vital signs: foodborne norovirus outbreaks – United States, 2009–2012. *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep*. 2014; 63(22): 491–5.
- Netzler N.E., Enosi Tuipulotu D., White P.A. Norovirus antivirals: Where are we now? *Med. Res. Rev*. 2019; 39(3): 860–86. <https://doi.org/10.1002/med.21545>
- Hasso-Agopowicz M., Hwang A., Hollm-Delgado M.G., Umbelino-Walker I., Karron R.A., Rao R., et al. Identifying WHO global priority endemic pathogens for vaccine research and development using multi-criteria decision analysis. *EBioMedicine*. 2024; 110: 105424. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.105424>
- Prasad B.V., Hardy M.E., Dokland T., Bella J., Rossmann M.G., Estes M.K. X-ray crystallographic structure of the Norwalk virus capsid. *Science*. 1999; 286(5438): 287–90. <https://doi.org/10.1126/science.286.5438.287>
- Chhabra P., de Graaf M., Parra G.I., Chan M.C., Green K., Martella V., et al. Updated classification of norovirus genogroups and genotypes. *J. Gen. Virol*. 2019; 100(10): 1393–406. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001318>
- Tan M., Jiang X. The p domain of norovirus capsid protein forms a subviral particle that binds to histo-blood group antigen receptors. *J. Virol*. 2005; 79(22): 14017–30. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.22.14017-14030.2005>
- Bertolotti-Ciarlet A., White L.J., Chen R., Prasad B.V., Estes M.K. Structural requirements for the assembly of Norwalk virus-like particles. *J. Virol*. 2002; 76(8): 4044–55. <https://doi.org/10.1128/JVI.76.8.4044-4055.2002>
- Fang H., Tan M., Xia M., Wang L., Jiang X. Norovirus P particle efficiently elicits innate, humoral and cellular immunity. *PLoS One*. 2013; 8(5): e63269. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063269>
- Mohsen M.O., Gomes A.C., Vogel M., Bachmann M.F. Interaction of viral capsid-derived virus-like particles with the innate immune system. *Vaccines (Basel)*. 2018; 6(3): 37. <https://doi.org/10.3390/vaccines6030037>
- Cates J.E., Vinjé J., Parashar U., Hall A.J. Recent advances in human norovirus research and implications for candidate vaccines. *Expert. Rev. Vaccines*. 2020; 19(6): 539–48. <https://doi.org/10.1080/14760584.2020.1777860>
- Lapin V.A., Novikov D.V., Mokhonova E.V., Melentyev D.A., Tsyganova M.I., Zaitsev D.E., et al. Production of recombinant norovirus VP1 protein and its antigenic and immunogenic properties. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2024; 101(5): 661–7. 2024; 101(5): 661–7. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-552> <https://elibrary.ru/ubmktf> (in Russian)
- Parra G.I., Azure J., Fischer R., Bok K., Sandoval-Jaime C., Sosnovtsev S.V., et al. Identification of a broadly cross-reactive epitope in the inner shell of the norovirus capsid. *PLoS One*. 2013; 8(6): e67592. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067592>
- Li X., Zhou R., Tian X., Li H., Zhou Z. Characterization of a cross-reactive monoclonal antibody against Norovirus genogroups I, II, III and V. *Virus Res*. 2010; 151(2): 142–7. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2010.04.005>
- Parra G.I., Abente E.J., Sandoval-Jaime C., Sosnovtsev S.V., Bok K., Green K.Y. Multiple antigenic sites are involved in blocking the interaction of GII.4 Norovirus capsid with ABH histo-blood group antigens. *J. Virol*. 2012; 86(13): 7414–26. <https://doi.org/10.1128/JVI.06729-11>
- Parker T.D., Kitamoto N., Tanaka T., Hutson A.M., Estes M.K. Identification of Genogroup I and Genogroup II broadly reactive epitopes on the norovirus capsid. *J. Virol*. 2005; 79(11): 7402–9. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.11.7402-7409.2005>
- Shiota T., Okame M., Takahashi S., Khamrin P., Takagi M., Saito K., et al. Characterization of a broadly reactive monoclonal antibody against norovirus genogroups I and II: recognition of a novel conformational epitope. *J. Virol*. 2007; 81(21): 12298–306. <https://doi.org/10.1128/JVI.01196-07>
- Li X., Zhou R., Wang Y., Sheng H., Tian X., Li H., et al. Identification and characterization of a native epitope common to norovirus strains GII/4, GII/7 and GII/8. *Virus Res*. 2009; 140(1–2): 188–93. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2009.01.015>
- Yoda T., Terano Y., Suzuki Y., Yamazaki K., Oishi I., Utagawa E., et al. Characterization of monoclonal antibodies generated against Norwalk virus GII capsid protein expressed in *Escherichia coli*. *Microbiol. Immunol*. 2000; 44(11): 905–14. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2000.tb02579.x>
- Almanza H., Cubillos C., Angulo I., Mateos F., Castón J.R., van der Poel W.H., et al. Self-assembly of the recombinant capsid protein of a swine norovirus into virus-like particles and evaluation of monoclonal antibodies cross-reactive with a human strain from genogroup II. *J. Clin. Microbiol*. 2008; 46(12): 3971–9. <https://doi.org/10.1128/jcm.01204-08>
- Lindesmith L.C., McDaniel J.R., Changela A., Verardi R., Kerr S.A., Costantini V., et al. Sera antibody repertoire analyses reveal mechanisms of broad and pandemic strain neutralizing responses after human norovirus vaccination. *Immunity*. 2019; 50(6): 1530–41. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.05.007>
- Hansman G.S., Taylor D.W., McLellan J.S., Smith T.J., Georgiev I., Tame J.R., et al. Structural basis for broad detection of genogroup II noroviruses by a monoclonal antibody that binds to a site occluded in the viral particle. *J. Virol*. 2012; 86(7): 3635–46. <https://doi.org/10.1128/JVI.06868-11>
- Ford-Siltz L.A., Tohma K., Parra G.I. Understanding the relationship between norovirus diversity and immunity. *Gut Microbes*. 2021; 13(1): 1–13. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1900994>
- Winder N., Gohar S., Muthana M. Norovirus: An overview of virology and preventative measures. *Viruses*. 2022; 14(12): 2811. <https://doi.org/10.3390/v14122811>
- Zharova A.M.D., Talayev V.Yu., Perenkov A.D., Zaichenko I.Ye., Svetlova M.V., Babaykina O.N., et al. In silico analysis of the antigenic properties of norovirus GII.4 Sydney [P16] VP1 protein. *Opera Med. Physiol*. 2023; 10(3): 140–51. <https://doi.org/10.24412/2500-2295-2023-3-140-151>
- Alvarado G., Salmen W., Ettayebi K., Hu L., Sankaran B., Estes M.K., et al. Broadly cross-reactive human antibodies that inhibit genogroup I and II noroviruses. *Nat. Commun*. 2021; 12(1): 4320. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24649-w>
- Park J., Lindesmith L.C., Ollia A.S., Costantini V.P., Brewer-Jensen P.D., Mallory M.L., et al. Broadly neutralizing antibodies targeting pandemic GII.4 variants or seven GII genotypes of human norovirus. *Sci. Transl. Med*. 2025; 17(788): eads8214. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.ads8214>
- Lindesmith L.C., McDaniel J.R., Changela A., Verardi R., Kerr S.A., Costantini V., et al. Sera antibody repertoire analyses reveal mechanisms of broad and pandemic strain neutralizing responses after human norovirus vaccination. *Immunity*. 2019; 50(6): 1530–41.e8. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.05.007>

Информация об авторах:

Лapин Владислав Александрович ✉ – младший научный сотрудник лаборатории иммунохимии Нижегородского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, Нижний Новгород, Россия. E-mail: fridens.95@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5905-5722>

Новиков Дмитрий Викторович – канд. биол. наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунохимии Нижегородского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, Нижний Новгород, Россия. E-mail: novikov.dv75@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7049-6935>

Кашников Александр Юрьевич – научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии вирусных инфекций Нижегородского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, Нижний Новгород, Россия. E-mail: mevircf@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1033-7347>

Епифанова Наталия Владимировна – канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии вирусных инфекций Нижегородского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. академика, Нижний Новгород, Россия. E-mail: epifanovanv@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7679-8029>

Новикова Надежда Алексеевна – д-р биол. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией молекулярной эпидемиологии вирусных инфекций Нижегородского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, Нижний Новгород, Россия. E-mail: novikova_na@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3710-6648>

Мохонова Екатерина Валерьевна – научный сотрудник лаборатории иммунохимии Нижегородского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, Нижний Новгород, Россия. E-mail: ekaterinamohonova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9742-7646>

Мелентьев Дмитрий Александрович – младший научный сотрудник лаборатории иммунохимии Нижегородского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, Нижний Новгород, Россия. E-mail: dim-melente@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2441-6874>

Цыганова Мария Игоревна – канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунохимии Нижегородского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, Нижний Новгород, Россия. E-mail: maria_che@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2811-6844>

Зайцев Дмитрий Евгеньевич – старший лаборант лаборатории иммунохимии Нижегородского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, Нижний Новгород, Россия. E-mail: mitya.zaitseff@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7663-6924>

Новиков Виктор Владимирович – д-р биол. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией иммунохимии Нижегородского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, Нижний Новгород, Россия. E-mail: mbre@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2449-7213>

Участие авторов: Лапин В.А. – проведение экспериментов, сбор и анализ данных, написание и оформление рукописи; Новиков Д.В. – дизайн эксперимента, анализ экспериментальных данных; Новикова Н.А., Мохонова Е.В., Мелентьев Д.А., Цыганова М.А., Зайцев Д.Е., Кашников А.Ю., Епифанова Н.В. – проведение экспериментов; Новиков В.В. – концепция и дизайн исследования, редактирование рукописи.

Поступила 25.04.2025
Принята в печать 16.06.2025
Опубликована 30.06.2025

Information about the authors:

Vladislav A. Lapin ✉ – Junior Researcher, laboratory of immunochemistry I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russia. E-mail: fridens.95@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5905-5722>

Dmitry V. Novikov – PhD, Leading Researcher, laboratory of immunochemistry I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russia. E-mail: novikov.dv75@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7049-6935>

Alexander Yu. Kashnikov – Researcher, laboratory of molecular epidemiology of viral infections I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russia. E-mail: mevirc@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1033-7347>

Natalia V. Epifanova – PhD, Leading Researcher, laboratory of molecular epidemiology of viral infections I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russia. E-mail: epifanovanv@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7679-8029>

Nadezhda A. Novikova – Professor. Head of the laboratory of molecular epidemiology of viral infections I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russia. E-mail: novikova_na@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3710-6648>

Ekaterina V. Mokhonova – Researcher, laboratory of immunochemistry I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russia. E-mail: ekaterinamohonova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9742-7646>

Dmitry A. Melentev – Junior Researcher, laboratory of immunochemistry I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russia. E-mail: dim-melente@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2441-6874>

Maria I. Tsyganova – PhD, Leading Researcher, laboratory of immunochemistry I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russia. E-mail: maria_che@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2811-6844>

Dmitry E. Zaitsev – Senior Lab Assistant, laboratory of immunochemistry I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russia. E-mail: mitya.zaitseff@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7663-6924>

Viktor V. Novikov – Professor. Head of the laboratory of immunochemistry I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russia. E-mail: mbre@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2449-7213>

Contribution: Lapin V.A. – conducting the experiments, collecting and analyzing data, writing and designing the manuscript; Novikov D.V. – design of the experiment, analysis of experimental data; Novikova N.A., Mokhonova E.V., Melentev D.A., Tsyganova M.A., Zaitsev D.E., Kashnikov A.Yu., Epifanova N.V. – conducting the experiments; Novikov V.V. – concept and design of the study, editing the manuscript.

Received 25 April 2025
Accepted 16 June 2025
Published 30 June 2025

ИНФОРМАЦИЯ

Некоторые результаты выборов членов РАН в 2025 году

На сессии Российской академии наук (РАН) 26–30 мая 2025 г. избраны в состав академии следующие члены редакционной коллегии и редакционного совета журнала «Вопросы вирусологии»:

1. Научный редактор журнала: академик РАН Алексей Дмитриевич Забережный (отделение сельскохозяйственных наук, «зоотехника и ветеринария»).

2. Член редакционной коллегии журнала: академик РАН Оксана Анатольевна Свитич (отделение медицинских наук, «вакцинология»).

3. Член редакционного совета журнала: академик РАН Михаил Иванович Махайлов (отделение медицинских наук, «эпидемиология, микробиология, включая вирусологию»).

4. Член редакционного совета журнала: академик РАН Алексей Викторович Тутельян (отделение медицинских наук, «общая патология, в том числе молекулярная медицина»).

5. Член редакционного совета журнала: академик РАН Петр Михайлович Чумаков (отделение биотехнологических наук, «молекулярная вирусология»).

6. Член редакционного совета журнала: член-корреспондент РАН Александр Александрович Кузин (отделение медицинских наук, «эпидемиология, включая военную эпидемиологию»).

7. Член редакционного совета журнала: член-корреспондент РАН Михаил Юрьевич Щелканов (дальневосточное отделение РАН, «микробиология, включая вирусологию»);

8. Член редакционного совета журнала: член-корреспондент РАН Александр Гаврилович Гловтов (сибирское отделение РАН, «ветеринария»).

Редакция журнала сердечно поздравляет избранных членов РАН и рассчитывает на дальнейшее плодотворное сотрудничество.

Problems
of Virology

Voprosy
Virusologii