

УДК 576.8.097.31

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma354241>

Обзорная статья



ЭВОЛЮЦИОННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИЗМЕНЧИВОСТИ ВИРУСОВ

А.В. Москалев¹, Б.Ю. Гумилевский¹, В.Я. Апчел^{1, 2}, В.Н. Цыган¹

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

² Российский государственный педагогический университет имени А.И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Эволюционные изменения вирусов в первую очередь связаны с процессами репликации вирусов, содержащих дезоксирибонуклеиновую и рибонуклеиновую кислоты, которые значительно отличаются. Геномы большинства вирусов, содержащих рибонуклеиновую кислоту, реплицируются с гораздо меньшей точностью по сравнению с геномами вирусов, содержащих дезоксирибонуклеиновую кислоту. Сравнение количества мутаций в инфицированной клетке отражает обратную зависимость между размером генома и частотой мутаций, осуществляемых этими двумя видами вирусов. Для вирусов с двухцепочечными геномами дезоксирибонуклеиновой кислоты характерна низкая частота мутаций по сравнению с одноцепочечными геномами. Геном вирусов представляет собой не стабильную уникальную структуру, а скорее всего усредненное, переменное количество различных аминокислотных последовательностей. Именно в популяции вирусов поддерживается высокая частота мутаций, а низкая изменчивость является невыгодной для сохранения вирусов в природе. Некоторые виды животных могут быть промежуточными хозяевами при появлении новых эпидемических вирусов. Введение невирусной нуклеиновой кислоты в вирусный геном может также способствовать эволюционным изменениям вируса, приводить к образованию дефектных геномов или появлению гипервирулентных штаммов. Вирусные геномы кодируют многочисленные молекулы, модулирующие широкий спектр защитных иммунных механизмов. Переменности вирусов способствует и одновременная интеграция нескольких провирусных геномов в одну клетку, что активизирует процессы рекомбинации и генетического сдвига. Важным эволюционным моментом может быть превращение рибозы рибонуклеиновой кислоты в дезоксирибозу дезоксирибонуклеиновой кислоты, что увеличивает стабильность нуклеиновых кислот более чем в 100 раз. Горизонтальный перенос генов между вирусами, которые заражают различных хозяев, является центральной особенностью эволюции вирусов, содержащих рибонуклеиновую кислоту. Вирусы эукариотов с одноцепочечной дезоксирибонуклеиновой кислотой, вероятно, эволюционировали из бактериальных плазмид после приобретения ими генов капсидных белков из (+) цепи вирусов, содержащих рибонуклеиновую кислоту. Кроме мегавирусов и аденовирусов полинтоны являются вероятными предшественниками биднавирусов и вирофагов.

Ключевые слова: вирусы; эволюция вирусов; ген; провирусные геномы; гипервирулентные штаммы; иммунная система; мутации; нуклеиновые кислоты; одноцепочечная дезоксирибонуклеиновая кислота.

Как цитировать:

Москалев А.В., Гумилевский Б.Ю., Апчел В.Я., Цыган В.Н. Эволюционные механизмы изменчивости вирусов // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2023. Т. 25, № 2. С. 301–316. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma354241>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma354241>

Review Article

EVOLUTIONARY MECHANISMS OF VIRUS VARIABILITY

A.V. Moskalev¹, B.Yu. Gumilevskiy¹, V.Ya. Apchel^{1, 2}, V.N. Tsygan¹¹ Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia² A.I. Herzen Russian State Pedagogical University of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT. The evolutionary changes of viruses are primarily associated with the replication processes of viruses containing deoxyribonucleic and ribonucleic acids, which differ significantly. The genomes of most viruses containing ribonucleic acid are replicated with much less accuracy compared to the genomes of viruses containing deoxyribonucleic acid. Comparing the number of mutations in an infected cell reflects an inverse relationship between genome size and the frequency of mutations carried out by these two categories of viruses. Viruses with double-stranded deoxyribonucleic acid genomes have a low mutation rate compared to single-stranded genomes. The genome of viruses is not a stable unique structure, but rather an average, variable number of different amino acid sequences. It is in the virus population that a high mutation rate is maintained, and low variability is not beneficial for the preservation of viruses in nature. Some animal species may be intermediate hosts when new epidemic viruses appear. The introduction of non-viral nucleic acid into the viral genome can also contribute to the evolutionary changes of the virus, lead to the formation of defective genomes or to the emergence of hypervirulent strains. Viral genomes encode numerous molecules that modulate a wide range of protective immune mechanisms. The variability of viruses is also facilitated by the simultaneous integration of several proviral genomes into one cell, which activates the processes of recombination and genetic shift. An important evolutionary point may be the conversion of ribonucleic acid ribose into deoxyribose of deoxyribonucleic acid, which increases the stability of nucleic acids by more than 100 times. Horizontal gene transfer between viruses that infect different hosts is a central feature of the evolution of viruses containing ribonucleic acid. Eukaryote viruses with single-stranded deoxyribonucleic acid probably evolved from bacterial plasmids after they acquired capsid protein genes from the (+) ribonucleic acid chain of viruses. In addition to megaviruses and adenoviruses, polintons are likely precursors to bidnaviruses and virophages.

Keywords: viruses; evolution of viruses; gene; proviral genomes; hypervirulent strains; immune system; mutations; nucleic acids; single-stranded deoxyribonucleic acid.

To cite this article:

Moskalev AV, Gumilevskiy BYu, Apchel VYa, Tsygan VN. Evolutionary mechanisms of virus variability. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2023;25(2):301–316. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma354241>

Received: 29.03.2023

Accepted: 16.05.2023

Published: 15.06.2023

ВВЕДЕНИЕ

Исследователей не одно столетие волнует вопрос, какие эволюционные механизмы позволяют вирусам уходить от контроля иммунной системы (ИС). Почему иммунологическая память не является достаточно эффективной, чтобы элиминировать вирус из макроорганизма? Благодаря усовершенствованию методик быстрого секвенирования мы в настоящее время имеем сведения об изменчивости вирусов, об особенностях иммунопатогенеза вирусных инфекций. Сегодня исследователи могут обнаружить следы вирусов не только в природе, но и в дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК) живых организмов. Эволюционные изменения касаются не только вирусов, но и их хозяев, в результате отбираются вирусы, которые успешно преодолевают сформировавшиеся механизмы иммунологической защиты. По сути дела, эволюцию вирусов можно рассматривать как своеобразную «гонку вооружений», в которой отбираются гены вирусов из клеток их хозяев. Несмотря на то, что вирусы циркулируют в огромной генетически изменчивой популяции хозяев и в постоянно изменяющихся условиях, благодаря своему генетическому разнообразию, обусловленному мутациями, рекомбинациями вирусных генов, сохраняются с наиболее выгодными свойствами их геномов. При вирусных инфекциях могут образовываться сотни и тысячи вирусных частиц с различными характеристиками даже после единственного цикла репродукции в одной клетке. Это разнообразие в популяции вирусов и обеспечивает их выживание в самых неблагоприятных условиях. В результате формируется значимо отличающийся генотип вируса даже после одного селективного события. Положительный и отрицательный отбор ранее существовавших генотипов вирусов в популяции может происходить на любом этапе жизненного цикла вируса. На это влияют необходимость распространения вирусов в организме хозяина, плотность населения, состояние иммунного гомеостаза, иммунологическая память. Выделяют две общие стратегии выживания вирусов. Первая — стратегия *r*-размножения, характеризующаяся короткими репродуктивными циклами и высоким репродуктивным результатом. Вторая — стратегия *K*-размножения с низким выходом вирусных частиц при репродукции с развитием латентных вариантов течения инфекций. В этих условиях вирусный геном находится в стабильной среде, а сам вирус может существовать, пока живет его хозяин. При отдельных инфекциях, вызванных вирусом простого герпеса (ВПГ) и вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), имеют место и *r*-стратегия размножения (при продуктивной инфекции), и *K*-стратегия, характеризующая латентное течение инфекции с низкой репродукцией.

Установлено, что геномы вирусов, содержащих рибонуклеиновую кислоту (РНК), часто реплицируются с ошибками, близкими к пороговым. Напротив, репликации ДНК-вирусов протекают с более высокой точностью,

что значительно ниже порога ошибки. Причем мутации накапливаются при каждом цикле репликации вируса и при их высокой частоте вирусы одного и того же вида, типа в популяции могут значимо отличаться по антигенным свойствам. Особенности эволюции вирусов надо рассматривать в свете двух гипотез происхождения вирусов. Первая — вирусы возникли раньше клеток и могли участвовать в их организации. Вторая — вирусы возникли после клеток как их генетические элементы и приобрели способность к автономной репликации. Полученная информация об аминокислотных последовательностях вирусов в геномах клеток хозяев дает важную информацию о последствиях взаимодействия вируса и клеток ИС хозяина на протяжении эволюционного времени. В течение последнего десятилетия передовые вычислительные методы и расширенная база данных вирусных геномов, создание которой стало возможным благодаря метагеномным исследованиям, позволили правдоподобно очертить основные общие тенденции в эволюции вирусов. Все рассмотренное выше и обуславливает нашу заинтересованность в рассмотрении эволюционных особенностей изменения антигенных структур вирусов.

Целью исследования — обобщить новые литературные данные о механизмах изменчивости вирусов и особенностях их ухода от контроля ИС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучена современная научная литература, посвященная оценке эволюционных механизмов изменчивости вирусов, обеспечивающих их жизнедеятельность.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

R-стратегия размножения обеспечивает выработку до 10 000 вирусных частиц одной клеткой, инфицированной полиовирусом за 8 ч. Такая скорость размножения вирусов за 3–4 цикла размножения может обеспечить продукцию достаточного количества вирусных частиц, чтобы инфицировать каждую клетку организма. Но этого не происходит по целому ряду причин: контроль со стороны ИС, вирусы могут размножаться только в определенных тканях и типах клеток. Тем не менее *r*-стратегия размножения характерна для многих инфекций, а высокие темпы выработки вирусных частиц могут сохраняться годами. Так, на поздних стадиях ВИЧ-инфекции время выхода тысяч вирусных частиц из клетки и до проникновения их в другие Т-лимфоциты с последующим лизисом этих клеток осуществляется всего за 1,6 суток. Мутации, сопровождающие репликацию генома, накапливаются, хотя эти погрешности пока еще непросто оценить количественно, к тому же они зависят от особенностей проведения эксперимента [1].

Репликации ДНК- и РНК-вирусов значительно отличаются. Геномы большинства РНК-вирусов реплицируются

с гораздо меньшей точностью по сравнению с геномами ДНК-вирусов. Средняя частота ошибок геномов РНК-вирусов составляет примерно одну неправильную интеграцию на 104–105 полимеризованных нуклеотидов, что соответствует в среднем одной мутации в каждом реплицированном геноме. Однако не всем геномам вирусных РНК присуща одинаковая частота мутаций. У вирусов с более крупными геномами РНК-репликации протекают с более высокой точностью. Это касается и коронавируса, однако инактивация корректирующей экзонуклеазы приводит к 15–20-кратному увеличению частоты вирусных мутаций, как *in vitro*, так и в мышинной модели [2].

Частота ошибок репликаций вирусной ДНК оценивается от 10^{-6} до 10^{-8} , что ближе к скорости репликации геномов клеток хозяина, чем для большинства геномов РНК-вирусов. Одна из причин такого различия в том, что большинство ДНК-зависимых полимераз могут иссекать и заменять неправильно инкорпорированные нуклеотиды, в то время как многие РНК-полимеразы не имеют таких механизмов исправления ошибок. Сравнение количества мутаций в инфицированной клетке отражает обратную зависимость между размером генома и частотой мутаций, осуществляемых как в РНК-, так и в ДНК-вирусах. Но эти значения могут быть и выше, так как не учитываются частота ошибок полимераз, вызванных редактированием РНК или спонтанным повреждением вирусных нуклеиновых кислот (НК) кислородными радикалами или ионизирующим излучением. Для ДНК-вирусов с двухцепочечными (дц) геномами характерна низкая частота мутаций, так как комплементарные нити обеспечивают восстановление измененных участков. Репликация небольших одноцепочечных (оц) геномов ДНК-вирусов (*Parvoviridae*, *Circoviridae*) сопровождается более выраженными мутационными изменениями, чем ДНК-геномов более крупных вирусов [3].

При изучении РНК популяции бактериофагов Q β был сделан уникальный вывод. Несмотря на то, что популяция бактериофагов Q β находится в динамическом равновесии, вирусные мутанты возникают с высокой скоростью. Поэтому геном фага Q β представляет собой не стабильную уникальную структуру, а скорее всего усредненное, переменное количество различных аминокислотных последовательностей. В дальнейшем этот вывод был подтвержден для многих популяций вирусов. Теперь понятно, что популяции вирусов существуют как динамическое распределение неидентичных, но связанных репликонов, называемых квазивидами. Такая конкретная популяция вирусных квазивидов должна содержать очень большое количество вирусных частиц, так как такое равновесие не может быть достигнуто в небольших популяциях. В этих условиях возможны экстремальные колебания гено- и фенотипа [4].

Для популяции РНК-вирусов характерно то, что их геном представляет собой усредненные, консенсусные последовательности, но практически каждый геном

отличается от другого. Редкие мутационные изменения генома могут сохраняться во всех геномах вирусного потомства. В геноме, как правило, сохраняются и другие мутации. Поэтому продуктом отбора после репликации является новая, достаточно разнообразная популяция геномов, в которой сохранены избранные и тесно связанные мутации. Эта концепция квазивидов показывает, что вирусная популяция — это не просто набор разнообразных мутантов, а группа интерактивных вариантов, характеризующих конкретную популяцию. Также была высказана идея, что разнообразие населения имеет решающее значение для выживания вирусов и что именно популяции вирусов, а не отдельные мутанты, являются объектами отбора, ограничивая вирусное разнообразие. Так, некоторые спонтанные мутанты ВИЧ 1-го типа, устойчивые к ингибитору обратной транскриптазы ламивудину, демонстрируют 3,2-кратное снижение частоты ошибок. Еще одним примером может быть полиовирус, репликация которого сопровождается ошибками и производством вариативной популяции. Так, для устойчивых мутантных полиовирусных штаммов к рибавирину характерна сниженная примерно в 6 раз изменчивость, но такие мутанты низкопатогенны для животных по сравнению с родительскими вирусами. Такое снижение разнообразия привело к ослаблению и потере полиовирусами нейротропизма. Таким образом, в генетически разнообразной популяции вирусные мутанты дополняют друг друга, т. е. развивается именно популяция, а не индивидуум. Именно в популяции вирусов поддерживается высокая частота мутаций, а низкая изменчивость является невыгодной для сохранения вирусов в природе. Однако противоположным результатом динамики квазивидов может быть то, что вирусы с низкой мутационной способностью оказываются более приспособленными к выживанию и размножению в определенной среде, в которой находятся вирусы, способные к высокой мутационной изменчивости. Для такой популяции характерен так называемый квазивидовый эффект [5, 6].

Однако, несмотря на высокую частоту мутаций, не все последовательности вирусного генома изменяются. Так, например, цис-регуляторные элементы РНК-вирусов во время размножения изменяются мало. Эти последовательности включают сигналы, необходимые для репликации генома, синтеза матричной РНК (мРНК) и упаковки генома. Они часто являются участками связывания для одного или нескольких вирусных или клеточных белков. Мутационный геном, кодирующий соответствующий связывающий вирусный белок, может вообще не реплицироваться. Для восстановления функции необходимы изменения в обоих взаимодействующих компонентах: связывающего белка и последовательностей мутационного генома. Их тесная функциональная связь заметно снижает эволюционные изменения. На репродукцию и выживаемость вирусов влияют многие биологические параметры. В природе важными из них являются динамика

численности населения и сезонные колебания температуры, влажности и др. [7].

M.A. Takata, D. Gonçalves-Carneiro, T.M. Zang et al. [8] в эксперименте в среду инфицированных полиовирусом клеток добавляли повышенную концентрацию рибавирина, а другая часть клеток оставалась интактной. Извлеченную РНК вирусов полученного потомства вводили в новые клетки-хозяева путем трансфекции. Оценивался показатель 50 % потери инфекционности (LI50). При LI50 — 2 мутации на геном, 50 % вирусных геномов мутируют летально. Это практически в 2 раза выше естественно протекающих мутаций. Ухудшения жизнеспособности геномов при нормальной частоте мутаций в популяции (около 10 %) не происходит. При 1,5 мутации на геном не происходит значительной потери функции. Две мутации на геном снижают инфекционность РНК диких штаммов вирусов до 30 %, 7 мутаций на геном делают РНК вируса авирулентной, а сам полиовирус находится на грани жизнеспособности.

Таким образом, генетическое разнообразие в вирусной популяции путем рекомбинации или реассортации облегчает образование геномов с минимальными мутационными изменениями, что компенсирует наличие вредных мутаций. Такое явление встречается довольно редко, но потомство этого редкого вируса в конечном итоге будет преобладать в популяции.

Генерацию разнообразия в вирусных популяциях обеспечивают два механизма — генетический дрейф и генетический сдвиг (шифт). Разнообразие, возникающее из-за ошибок репликации генома и иммунного отбора односайтовых мутантов, — дрейф — отличается от рекомбинации между геномами или рекомбинаций сегментов генома — сдвига. Дрейф происходит каждый раз, когда геном реплицируется, а сдвиг относительно редок. Эпизодические пандемии гриппа этот вывод подтверждают. Так, существует только 6 установленных случаев генетического сдвига гемагглютинаина (Н) вируса гриппа с 1889 г. Тем не менее сочетание дрейфа и сдвига вместе с наличием промежуточных видов вирусов вносит значительный вклад в ежегодные вспышки гриппозной инфекции (рис. 1) [9].

Основные пандемии гриппа, как следует из рисунка 1, характеризуются вирусными реассортантами. Реассортанты несли гены гемагглютинаина (Н) и нейраминидазы (N), которые не были в циркуляции у людей в течение некоторого времени, и, следовательно, иммунитет был низким или отсутствовал. С появлением нового подтипа мир переживал пандемию гриппа, характеризующуюся новым Н, или новой комбинацией Н и N. Сегменты вирусного генома проиллюстрированы тремя различными цветами, каждый из которых представляет определенный вирусный генотип. Сегменты и генные продукты пандемических штаммов обозначены в каждом силуэте человека. Цифры рядом со стрелками показывают, сколько сегментов вирусного генома было заменено в каждом эпизоде.

Новые штаммы вируса гриппа типа А могут появиться после рекомбинации человеческого и птичьего вирусов гриппа в организме свиней. Такие пандемические штаммы являются результатом обмена сегментами геномов вирусов гриппа человека, свиньи и птиц. Как оказалось, вирусы гриппа человека и птиц хорошо реплицируются в организме свиней независимо от состава Н и N. Это объясняется тем, что эпителий слизистой оболочки верхних дыхательных путей свиней содержит те же рецепторы, что эпителий птиц и человека. Такая рекомбинация Н и N сегментов вирусов гриппа бывает нечастой, но высокая плотность населения создает условия появления новых пандемических штаммов. Так, вирусологи подтвердили, что штаммы вируса пандемического гриппа типа А 1957 и 1968 г., возникшие в Китае, циркулируют в популяциях диких птиц. Исследования в конце 80-х гг. в Италии подтвердили процессы реассортации в организме свиней вирусов гриппа птиц и человека. Методики секвенирования и филогенетического анализа подтвердили, что свиньи могут быть промежуточным хозяином при появлении новых вирусов пандемического гриппа. Действительно, такая рекомбинация привела к возникновению в 2009 г. пандемии «свиного гриппа» типа А — H1N1 [10].

Вирус гриппа H1N1, вероятно, стал причиной летального исхода от 105 700 до 400 000 человек по всему миру только за первый год, от 46 тыс. до 179 тыс. человек, вероятно, умерли от сердечно-сосудистых осложнений. Пандемия официально закончилась в 2010 г., и теперь H1N1 считается вирусом сезонного гриппа. Такой тип

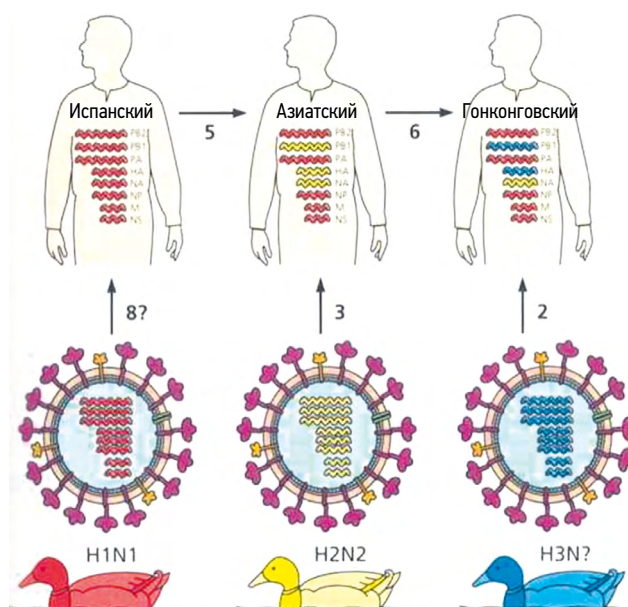


Рис. 1. Появление и передача различных серотипов вируса гриппа А при пандемиях в XX в. (по Дж. Флинту, В. Раканьелло, Г. Ралла и др. Принципы вирусологии. 5-е изд. Т. II. 2020)

Fig. 1. Appearance and transmission of distinct serotypes of influenza A virus in human pandemics in the 20th century (on J. Flint, V. Racaniello, G. Rall et al. Principles of Virology. Fifth edition. Vol. II. 2020)

генетического обмена является важным источником вариаций, что подтверждают реовирусы и ортопоксвирусы. Введение невирусной НК в вирусный геном может также способствовать эволюционным изменениям вируса, приводить к образованию дефектных геномов или к появлению гипервирулентных штаммов. Так, в результате процессов рекомбинации в популяции непатогенных вирусов диареи крупного рогатого скота могут появляться цитопатические вирусы, а после заражения неонкогенными штаммами — онкогенные вирусы. Это является следствием приобретения вирусными генами генетического материала клетки-хозяина, что, в частности, характерно для трансформирующихся ретровирусов, таких как вирус саркомы Рousa [11, 12].

Уникальным явлением в жизнедеятельности вирусов является то, что их основные свойства являются барьерами для выраженных генетических изменений. Так, только геномы ретровирусов могут быть преобразованы в ДНК, и наоборот. Это связано с тем, что в ходе эволюции отбираются механизмы, обеспечивающие процессы репликации и экспрессии генома, а при экстремальных воздействиях вирусы чаще всего погибают. Кроме того, каждый этап размножения вируса требует его тесного взаимодействия с клеткой-хозяина. Любое изменение вирусного компонента, не поддержанное компенсирующими изменениями клеточного механизма, может привести к нарушениям репродукции и распространения вируса в организме хозяина. Еще одним ограничением эволюционных изменений является природа капсида, необходимого для трансмиссии генома. Именно капсиды определяют размеры НК, которые в них упаковываются. Наконец, вирусные геномы кодируют многочисленные молекулы, модулирующие широкий спектр иммунных механизмов [13].

Эволюционным изменениям способствует и то, что вирусы могут занимать более широкие ниши, заражая нескольких промежуточных хозяев. При элиминировании вируса из одного организма популяция вируса может выжить в другом, что больше характерно для РНК-вирусов. Высокая вирулентность также способствует более легкому инфицированию широкого круга лиц. Примером могут быть вспышки инфекций 2013–2016 гг. в Западной Африке, вызванных вирусами Эбола, которым присуща чрезвычайно высокая контагиозность. Вариабельности вирусов способствует и одновременная интеграция нескольких провирусных геномов в одну клетку, что способствует процессам рекомбинации и генетическому сдвигу. При электронной микроскопии бактериофагов лямбда и родственных бактериофагов было обнаружено, что различные пары вирусных последовательностей ДНК образуют гетеродуплексы, когда гомологичные дц-участки были соединены с соответствующими негомологичными оц-областями. Геномы этой группы фагов были мозаичными, содержали блоки генов, перетасованных рекомбинационными процессами в ходе эволюции. Такая

негомологичная рекомбинация генетического материала бактерий и бактериофагов является центральной особенностью в эволюции обоих. Это позволило установить, что геномы бактериофагов имеют наследственные связи с вирусами *Eukarya* и *Archaea* [14].

Как полагают, важным эволюционным моментом может быть изменение рибозы РНК в дезоксирибозу ДНК, что увеличивает стабильность НК более чем в 100 раз. Это важно, так как ДНК может сохранять гораздо большее количество информации. Кроме того, наличие комплементарной нити для восстановления оц-разрывов обеспечивает дополнительное преимущество для дц-геномов ДНК (дцДНК). Можно предположить, что переход от РНК к ДНК-геномам стал возможен благодаря эволюции генов, кодирующих обратную транскриптазу и ферментов, необходимых для синтеза дезоксинуклеотидов (например, рибонуклеотидредуктазы и тимидилатсинтетазы) [14].

На сегодняшний день известны последовательности миллионов вирусных геномов, и их количество постоянно увеличивается. Кроме того, теперь можно взять образец из экосистемы и определить природу и разнообразие вирусных геномов. Метагеномный анализ позволил выявить удивительное разнообразие среди известных семейств вирусов. Еще более удивительным является тот факт, что подавляющее большинство установленных вирусных последовательностей представляет собой ранее неизвестные вирусные геномы. Хотя изначальное происхождение вирусов остается в значительной степени неясным, достижения метагеномного анализа и биоинформатики позволили получить данные о предках современных семейств вирусов эукариот. Изучение белков, необходимых для репликации генома (например, РНК-зависимые РНК-полимеразы), позволили проследить родословную вирусов, поражающих эукариотические организмы. Такие филогеномные реконструкции позволили получить новое представление о вероятных последовательностях, которые привели к возникновению различных семейств вирусов эукариот [15].

РНК-вирусы редко встречаются у бактерий и архей, но с высокой частотой выявляются у эукариот. Высказано предположение, что физические барьеры, связанные с компартиментализацией эукариотических клеток, частично объясняют это поразительное различие. Геномы многих РНК-вирусов эукариот реплицируются в цитоплазме либо в вирусных компартаментах, либо на мембранах клеток. Вирусам, содержащим РНК (+) цепь, присуща простейшая стратегия размножения, так как их геномы могут быть преобразованы в белок. Эти вирусы стали основным пулом для изучения эволюции РНК-вирусов у эукариот. Филогенетические сравнения последовательностей генов полимеразы показали, что бактериальный лививирус является вероятным предшественником эукариотических (+) нить репликонов РНК, таких как митовирусы и нарнавирсы, репродуцирующиеся в митохондриях. Миграция

в цитоплазму одного из таких репликонов, приобретение им пикорнавирусного капсида является правдоподобным объяснением происхождения растительных урмиавирусов. Изучена филогения, т. е. взаимоотношения между различными группами организмов и их эволюционное развитие, вплоть до вирусов-предшественников, содержащих РНК (+) цепь других РНК-вирусов эукариот. Эти предшественники дают 4 ветви. Первая ветвь включает широко распространенные пикорнавирусы, вторая включает семейства флавивирусов и альфавирусов. Сравнение последовательностей их РНК-зависимых РНК-полимераз также предполагает, что вирусы с дц-геномами РНК эволюционировали из двух отдельных ветвей (+) нити РНК-вирусов [16–17].

Одна группа дцРНК-вирусов возникла из той же ветви, что и пикорнавирусы, в то время как вторая группа вирусов может быть прослежена непосредственно до предка первичной (+) цепи РНК. В этой схеме вирусы с (–) цепью геномами РНК, такие как буньявирусы, филовirusы и ортомиксовirusы, являются одними из последних, которые появляются, через потерю (+) цепи дцРНК-вирусов в этой второй группе. Анализ геномов филогенетического дерева отражает растущее накопление дополнительных генов, кодирующих хеликазы и обширную замену функциональных модулей. Горизонтальный перенос генов между вирусами, которые заражают различных хозяев, является центральной особенностью эволюции РНК-вирусов и согласуется с предложенной филогенетической схемой [18].

После заражения ферменты ретровирусной обратной транскриптазы и интегразы превращают геномы РНК в копию ДНК, которая вставляется в ДНК хозяина с образованием провируса и ретроэлементов. Ретроэлементы, протовirusы приобретают новые последовательности клеточных генов, кодирующих рибонуклеазу H (RNase), интегразу, структурные гены, и становятся инфекционными вирусными частицами. Филогенетические сравнения показывают, что обратные транскриптазы самосрачивающихся интронов II группы в этих одноклеточных организмах и длинные вкрапления ядерных элементов (long interspersed nuclear elements — LINE) эукариотических клеток являются эволюционными предками ретровирусной обратной транскриптазы. Сравнение последовательностей геномов ретровирусов показывает, что имеет место обширная перетасовка с геномами других вирусов, с геномами клеток хозяина и их транспонируемыми генетическими элементами. Геномы эукариотических параретровирусов, вирусов *Hepadnaviridae* позвоночных и *Caulimoviridae* растений также реплицируются с помощью обратной транскрипции. Однако эти вирусы вставляют в капсид ДНК, которую не нужно интегрировать в геном хозяина для размножения вируса. Гепаднавирусы также не имеют нескольких характерных особенностей ретровирусов и других параретровирусов. Филогенетическое сравнение всех известных вирусов с обратной транскрипцией вывело их за пределы порядка *Orterviales* (рис. 2) [19].

В происхождении же ДНК-вирусов выделяют следующие особенности. Так, сравнение последовательностей показывает, что вирусы эукариотов, содержащих оцДНК, вероятно, эволюционировали из бактериальных плазмид после приобретения ими генов капсидных белков из (+) цепи РНК-вирусов. Как это произошло, неизвестно. Возможно, что некоторые оцДНК, такие как широко распространенные парвовirusы, могли возникнуть до формирования основных эукариотических царств. Другие линии вирусов, по-видимому, имеют более позднюю историю. Сравнение геномов показывает, что дцДНК-вирусы, такие как полиомавирусы и папилломавирусы, скорее всего, возникли из оцДНК-вирусов через инкапсидацию промежуточного продукта репликации ДНК. Понятно, что обширная перетасовка генов между функциональными модулями из различных групп плазмид и вирусов усложняет отслеживание предков этих вирусов. Тем не менее геномные исследования поддерживают общую схему происхождения основных линий эукариотических оцДНК- и дцДНК-вирусов, включающую приобретение генов различных ферментов, связанных с репликацией и структурными белками. Размеры геномов эукариотических дцДНК-вирусов значительно варьируют. Самая большая и распространенная группа — ядерно-цитоплазматические ДНК-вирусы. В эту группу входят вирусы позвоночных: поксвирусы, асфарвирусы, придовирусы, асковирусы беспозвоночных, вирусы, заражающие амёб и другие протисты [20, 21].

Анализ набора генов показывает, что крупные вирусы, вероятно, эволюционировали из более мелких, получая гены из различных источников, в том числе от клеток-хозяев путем дупликации генов. Эти же исследования свидетельствуют, что мегавирусы и герпесвирусы позвоночных принадлежат к двум отдельным эволюционным ветвям, возникшим из двух неродственных семейств вирусов, заражающих бактерии. Происхождение мегавирусов можно проследить до членов семейства бактериофагов *Tectiviridae*. При геномных реконструкциях мегавирусной ветви тективвирусоподобный предок попадает в примитивную эукариотическую клетку-хозяина в бактериальном эндосимбионте. Этот вирус впоследствии образует большие транспозоны ДНК (от 15 до 20 тыс. пар оснований (килобаз — кб)), называемые полинтонами. Это крупные и сложно устроенные ДНК-транспозоны, открыты в середине 2000-х гг. Один полинтон кодирует до 10 различных белков, которые распространены у многих одноклеточных и многоклеточных эукариот. Полинтон кодирует белково-праймированную ДНК-полимеразу и ретровирусоподобную интегразу, от которой и происходит их название. Большинство из них также кодируют аденовирусоподобную цистеиновую протеазу и белки икосаэдральных вирусных капсидов [22–24].

Так как полинтонны находятся в ядре, скорее всего, появление цитоплазматических плазмид и вирусов от этих предшественников связано с транскрипционными

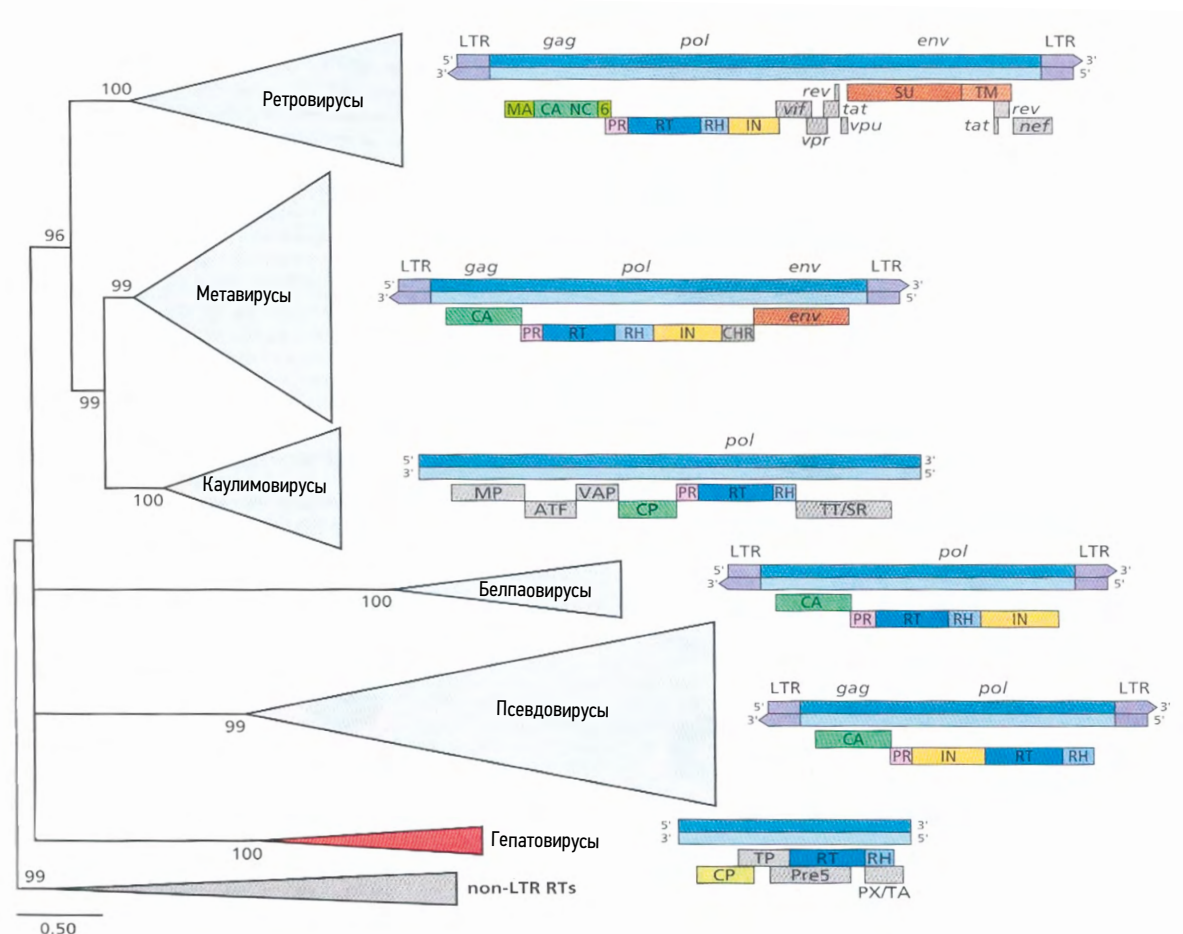


Рис. 2. Филогения обратных транскриптаз ретровирусов и параретровирусов: env — гены оболочки; gag — группоспецифический антиген; IN — интеграз; LTR — длинный терминальный повтор; MA — матричный белок; MP — белок движения; NC — нуклеокапсид; nef tat, rev, vif, vpr, vpu — гены вируса иммунодефицита человека 1-го типа, которые экспрессируют регуляторные белки через мРНК; P — полимераз; pol — гены полимеразы; PR — протеаза; PreS — предповерхностный белок (оболочечный); PX/TA — активатор белка X/транскрипции; RH — RNase H; RT — обратная транскриптаза; SU — поверхностный гликопротеин; TM — трансмембранный гликопротеин; TP — РНКазы H; TT/SR — трансляционный трансаактиватор/супрессор РНК-интерференции; VAP — вирион-ассоциированный белок (адаптировано из M. Krupovic et al. 2018. J. Virol 92:e00515-18)

Fig. 2. Phylogeny of reverse transcriptases in retroviruses and pararetroviruses: env — envelope genes; gag — group-specific antigen; IN — integrase; LTR — long terminal repeat; MA — matrix protein; MP — motion protein; NC — nucleocapsid; nef tat, rev, vif, vpr, vpu — human immunodeficiency virus type 1 genes that express regulatory proteins via mRNA; P — polymerase; pol — polymerase genes; PR — protease; PreS — pre-surface protein (shell); PX/TA — activator of protein X/transcription; RH — RNase H; RT — reverse transcriptase; SU — surface glycoprotein; TM — transmembrane glycoprotein; TP — RNase H; TT/SR — translational transactivator/suppressor of RNA interference; VAP — virion-associated protein (adapted from M. Krupovic et al. 2018. J. Virol 92:e00515-18)

механизмами. Кроме мегавирусов и аденовирусов полинтоны являются вероятными предшественниками бидна-вирусов и вирофагов. Эволюционное происхождение некоторых крупных дцДНК-вирусов, таких как бакуловирусы и другие вирусы насекомых, еще предстоит определить. Хотя есть сведения о том, что многие из них представляют собой отдаленное ответвление от мегавирусов. Вероятным предком *Herpesvirales* является хвостатый бактериофаг с икосаэдрической головкой, принадлежащий к отряду *Caudovirales*, это самый распространенный вирус на Земле (рис. 2) [25].

Из рисунка 2 видно, что филогенетическое дерево построено на основе анализа всех обратно транскрибирующих вирусов и ретротранспозонов LTR, образующих

вирусоподобные частицы, признанные Международным комитетом по таксономии вирусов. Схема включает последовательности невирусных, бактериальных интронов II группы и эукариотические длинные вкрапленные последовательности (не-LTR LINEs), обозначены серым треугольником. Геномные организации ДНК кодируемых белков примыкают к соответствующим ветвям. Семейства в отряде *Ortervirales* обозначены синими треугольниками, с размерами, пропорциональными числу членов. К *Belpaoviridae* относятся ретротранспозоны Bel и Poa LTR; *Metaviridae* включают дрожжи Ty3; *Pseudoviridae* включают дрожжи Ty1. Параретровирусы *Hepadnaviridae* обозначены красным треугольником, а репрезентативный круговой геном вируса гепатита В показан как линейный белок 6,6 кДа.

Интересна история открытия гигантских вирусов. Так, при вспышке пневмонии в Брэдфорде (Англия, 1992 г.) был изолирован крупнейший на тот момент вирус. Исследователи выделили из больничных градирий патогенов амёб, которые оказались грамположительными бактериями и не заражали людей, соответственно, они не имели никакого отношения к болезни. Электронная микроскопия инфицированных этим агентом *Acanthamoeba polyphaga* выявила 400-нм икосаэдрические вирусные частицы в цитоплазме. Зрелые частицы окружены обилием волокон, основания которых образуют внешний белковый капсид. Вирус был назван мимивирусом, потому что он имитировал микроб. Сейчас это — *Acanthamoeba polyphaga mimivirus*. Через 10 лет были открыты 2 других патогена амёб. Один был выделен из морских отложений у побережья центрального Чили, а второй — из пресноводного пруда недалеко от Мельбурна. Эти новые гигантские вирусные частицы не имели ни морфологического, ни геномного сходства с какими-либо ранее известными семействами вирусов. Было предложено отнести их к первым членам нового рода *Pandoravirus*. Четвертый гигантский вирус был обнаружен в 2014 г. в образце из вечной мерзлоты в Сибири, его возраст составлял более 30 000 лет. Удивительно, но этот вирус все еще был способен заражать культивируемых амёб. Этот древний вирус чем-то похож на пандоравирусы, но цикл репликации и геномные особенности были больше похожи на икосаэдрические ДНК-вирусы. Геном этих вирусов содержал большую долю (21,2 %) множественных, регулярно перемежающихся копий длиной 2 нуклеотидных оснований (н. о.) в tandemных массивах законсервированного палиндрома. Эти гигантские вирусы *Pithovirus sibericum* амёб и протистов в настоящее время широко распространены [26, 27].

Хотя изначальная эволюция вирусов все же неизвестна, анализ последовательностей НК выявил множество эволюционных отношений между современными вирусами, их предшественниками и хозяевами. Тем не менее многие дополнительные экологические ниши еще предстоит изучить для уточнения или корректировки эволюционных ветвей. Кроме того, возможно, что будущие поиски источников жизни на Земле будут стимулировать новые или уточненные гипотезы о происхождении вирусов и их месте в биосфере.

Козволюция с хозяином характерна для небольших ДНК-вирусов эукариот, парвовирусов, полиомавирусов и папилломавирусов. Доказательства козволюции исходят из обнаружения тесной связи последовательностей вирусной ДНК с определенной группой хозяев. Эта связь была особенно поразительной, когда сравнивались распределения вирусов папилломы человека 16-го и 18-го типов. Варианты каждого типа были связаны с конкретным расовым и географическим распределением в человеческой популяции. Еще одним примером является полиомавирус человека JC, вызывающий тяжелое поражение олигодендроцитов головного мозга, нередко с летальным

исходом. У этого вируса выявлено 5 генотипов, которые идентифицированы в Соединенных Штатах Америки, Африке, некоторых странах Европы и Азии. Анализ последовательностей НК подтипов вирусов JC показывает, что они не только эволюционировали совместно с людьми, но и в конкретных человеческих подгруппах [28].

Возникает вопрос: как эволюция вирусов может быть связана с конкретными популяциями людей? На этот вопрос частично отвечает необычный патогенез вирусов папилломы человека. Инфицирование базальных кератиноцитов кожи взрослого человека приводит к размножению вируса, координирующееся с клеточной дифференцировкой. А сборка вирусных частиц происходит только тогда, когда клетки подвергаются терминальной дифференцировке в поверхностных слоях кожи. В этом случае при беременности реактивация и персистенция вируса способствуют очень высокой вероятности передачи вируса по вертикали. Этот способ передачи является преобладающим механизмом для папилломавирусов [29].

Три основных подсемейства (*Alphaherpesvirinae*, *Betaherpesvirinae* и *Gammapherpesvirinae*) вирусов семейства *Herpesviridae* в настоящее время легко различаются по особенностям последовательностей генома. Хотя первоначальное таксономическое разделение этих семейств было основано на общих, часто достаточно произвольных биологических характеристиках. Проведенные исследования выявили эволюционную шкалу изменений генома герпесвирусов сопоставимую со шкалой изменений у хозяев. Напрашивается вывод, что ранний герпесвирус попал в организм прародителя современного человека. А последующие вирусы развивались путем козволюции со своими хозяевами. Этот вывод подтвержден секвенированием геномов всех членов трех основных подсемейств. Их геномы содержали основной блок генов, часто организованный в аналогичные кластеры в геноме. Считается, что 3 основные группы герпесвирусов возникли от 180 до 220 млн лет назад. То есть эти 3 подсемейства должны были существовать задолго до млекопитающих, которые появились на Земле около 60–80 млн лет назад. Герпесвирусы рыб, устриц и амфибий имеют практически идентичную архитектуру, но мало или вообще не имеют гомологии последовательностей геномов герпесвирусов основных подсемейств. Скорее всего, они представляют собой очень раннюю ветвь этого древнего семейства [30].

В отличие от крупных геномов ДНК-вирусов геномы РНК-вирусов небольшие и содержат мало генов, которые имеют общие характеристики с геномом клеток хозяина и которые могут быть использованы в корреляции эволюционных процессов вируса и хозяина. Однако при сравнении нуклеотидных последовательностей многих (+) и (–) цепей вирусных геномов РНК могут быть идентифицированы блоки генов, кодирующих белки с аналогичными функциями. Исходя из этого выводятся общие стратегии кодирования, предполагающие и общую родословную. Особенностью последовательностей многих геномов (–)

нить РНК-вирусов является ограниченное число генов, кодирующих от 4 до 13 белков. Большинство этих белков можно отнести к трем функциональным классам: основные белки, взаимодействующие с геномом РНК; гликопротеины оболочки, необходимые для адгезии и проникновения вирусных частиц; полимеразы, необходимые для репликации и синтеза мРНК (рис. 3) [31].

Из рисунка 3 видно, что карты генов *Rhabdoviridae*, *Paramyxoviridae*, *Bunyaviridae*, *Arenaviridae* и *Orthomyxoviridae* иллюстрируют сходство генных продуктов. Отдельные сегменты генов *Orthomyxoviridae* расположены в соответствии с функциональным сходством с двумя другими группами сегментированных вирусов. В пределах данного генома гены должны быть масштабированы. Для сегментированных геномов гены с синим контуром — это те, которые кодируют несколько белков из разных открытых рамок чтения. Гены с красными очертаниями — амбисенсы, на что указывает стрелка.

Изучение экологических и биологических особенностей вирусов гриппа показало, что одна и та же популяция вируса может заражать множество различных видов-хозяев. В организме каждого нового хозяина вирусы гриппа подвергаются селекционным процессам, необходимым для их размножения и распространения. В результате генофонд этого (–) цепь РНК-вируса огромен, с мощнейшими изменениями генетической информации. Крупномасштабное секвенирование генома позволило получить информацию о состоянии вирусного генофонда вируса гриппа во время его передачи от человека животным, от животных к человеку и от человека к человеку. В исследовании E.A. Hemann, R. Green, J.B. Turnbull et al. [32] были секвенированы геномы от более 200 изолятов вируса гриппа и изучены почти 3 млн нуклеотидных последовательностей. Важнейшим выводом было то, что данная популяция вирусов гриппа в любое время содержит несколько линий. Кроме того, альтернативные второстепенные линии обмениваются информацией с доминирующей. По мере изменения условий число иммунных мутантов может либо повышаться, либо снижаться. Также изменяется и количество мутантов тропных к рецепторам клеток хозяина. Важные ключи к пониманию эпидемиологических особенностей вирусов гриппа были получены в результате секвенирования и анализа геномов более 1300 изолятов из различных географических мест. Стало понятным, что вирусный геном изменяется в результате частой рекомбинации генов с появлением подтипов с другими антигенами и различной динамикой. Однако все они подчинялись классической вирусной модели распространения вирусов гриппа.

Самую большую группу вирусов образуют (+) цепь РНК-вирусы (за исключением ретровирусов). Так же как и (–) цепь РНК-вирусы, они кодируют от 3 до 12 белков. Большинство белков так же можно подразделить на 3 функциональные группы, хотя организация их геномов не обязательно идентична. Геномы (+) цепь

РНК-вирусов содержат несколько генов, обеспечивающих репликативные функции. С течением времени гены были смешаны и сопоставлены в выбранных комбинациях. Репликативные функции обеспечивали геликаза, геном-связанный белок, химотрипсинподобная протеаза, полимераз, папаин-подобная протеаза I, метилтрансфераза. Различия в гене полимеразы выделили 3 супергруппы. Каждая из этих супергрупп содержала вирусы, заражающие широкий спектр животных и растений. Эти вирусы могли заразить хозяев во всех ветвях эволюционных периодов (рис. 4) [5].

Из рисунка 4 видно, что геномы (+) нить РНК-вирусов содержат несколько генов репликативных функций, которые смешаны и сопоставлены в выбранных комбинациях с течением времени. Эти функции включают геликазу (Hel), геном-связанный белок (VPg), химотрипсинподобную протеазу (C- или S-pro), полимеразу (Pol), папаин-подобную протеазу I (P-pro), метилтрансферазу (Mtr) и область неизвестной функции (X). Различия в гене полимеразы определяют 3 супергруппы. На рисунке гены не масштабируются, а структурные белки опущены.

Можно с уверенностью предположить, что гены хозяев, связанные с противовирусной защитой, также были отобраны. Люди, кодирующие неэффективные аллели, погибали от вирусных инфекций и устранялись из популяции. Затем возникали вирусы с компенсаторными мутациями. Конститутивно экспрессированные гены клеток-хозяев кодируют противовирусные белки, функционирующие клеточно-автономным образом. Эти белки способствуют внутренней клеточной защите, ингибируя размножение заражающих вирусов на различных стадиях. К ним относятся семейство цитидиновых дезаминаз APOBEC3, которые индуцируют мутации в вирусных ДНК; белки трехстороннего мотива, взаимодействующие с капсидами инфицирующих ретровирусов, и мембранный белок тетерин. Точки взаимодействия противовирусных белков хозяина с вирусными белками могут быть идентифицированы путем изучения ортологичных генов у родственных видов-хозяев, кодоны которых демонстрируют более высокую долю нуклеотидных замен (dN-замещение). Неизменяющиеся кодоны называются синонимными (dS). Соотношение dN/dS > 1 на конкретном участке указывает на высокую вероятность положительного отбора. Изучение многочисленных клеточных белков, взаимодействующих с вирусами, показало, что при этом происходит более 30 % изменений кодонов в генах людей и млекопитающих [33].

Расположенный на поверхности клетки белок димерного рецептора трансферрина (TFR1) контролирует различные функции живых клеток. Этот белок также является рецептором для различных вирусов. Противоположные функции этого белка: уход от инфекции, поддержание функции поглощения железа — видимо, были сбалансированы во время эволюции гена *TFR1*. Анализ этого гена у ряда эволюционно родственных видов грызунов

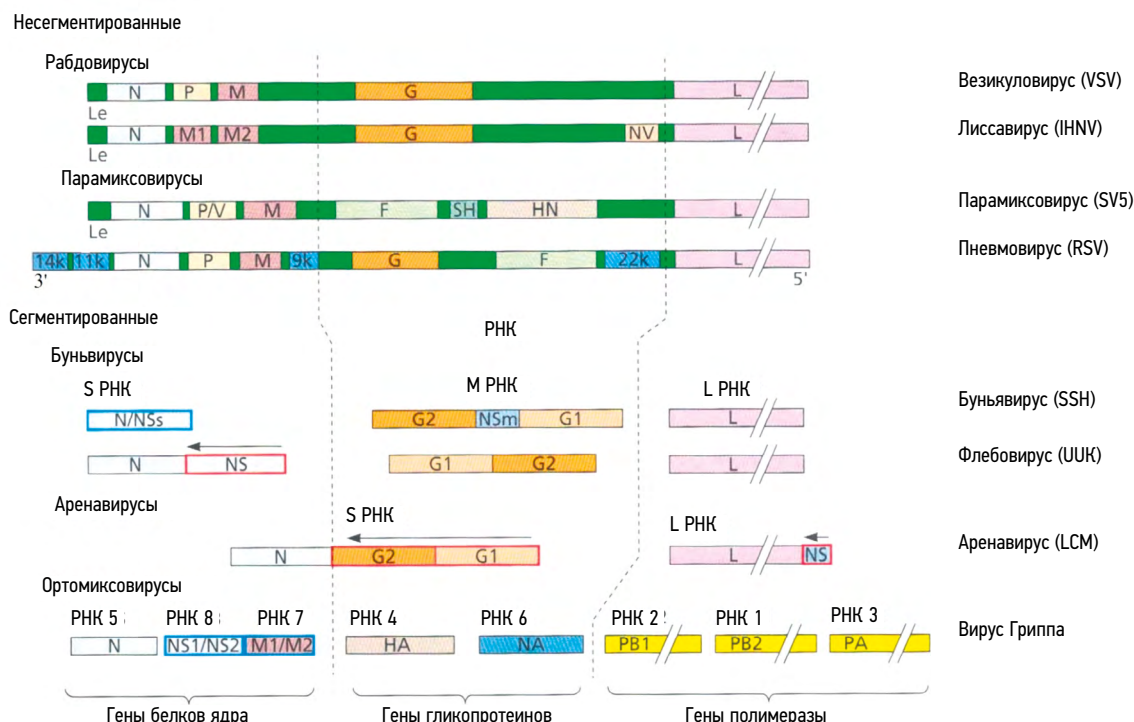


Рис. 3. Генетические карты выделенных (–) нить РНК-вирусов (по Дж. Флинту, В. Раканьелло, Г. Ралла и др. Принципы вирусологии. 5-е изд. Т. II. 2020)
Fig. 3. Genetic maps of selected (–) strand RNA viral genomes (on J. Flint, V. Racaniello, G. Rall et al. Principles of Virology. Fifth edition. Vol. II. 2020)

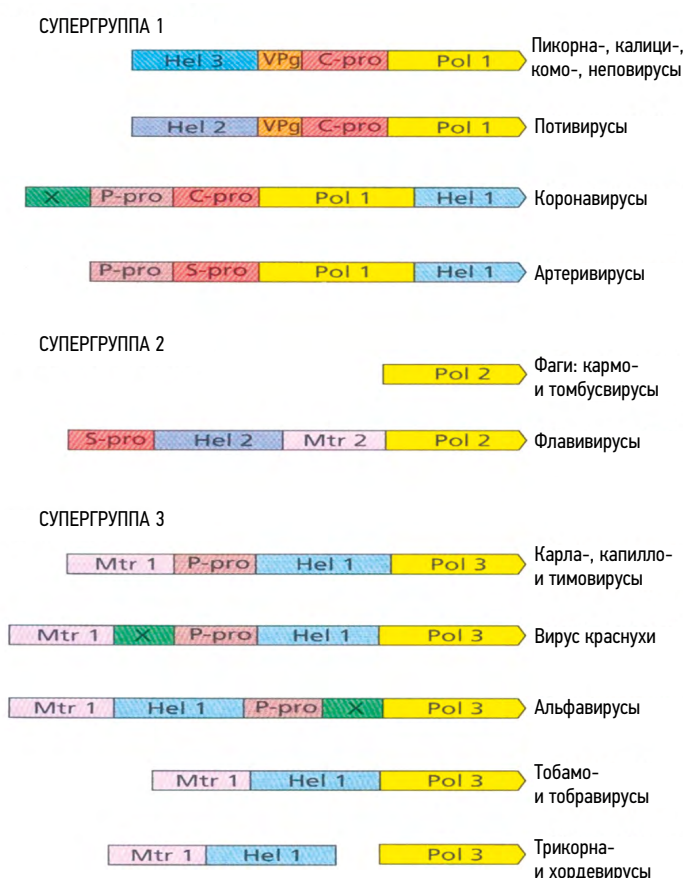


Рис. 4. Эволюция геномов РНК-вирусов (по Дж. Флинту, В. Раканьелло, Г. Ралла и др. Принципы вирусологии. 5-е изд. Т. II. 2020)
Fig. 4. RNA virus genomes and evolution (on J. Flint, V. Racaniello, G. Rall et al. Principles of Virology. Fifth edition. Vol. II. 2020)

показал, что, хотя большинство аминокислот в кодируемых белках были сохранены, несколько остатков были довольно вариабельными, причем $dN/dS > 1$, что указывает на высокую вероятность положительного отбора. Структуры эктодомена человека TFR1 включены в сайты связывания аренавирусов, вируса опухоли молочной железы мыши, но отделены от трансферрин-связывающего сайта. В эксперименте было показано, что естественные замены этих остатков блокируют проникновение вируса, сохраняя при этом поглощение TFR1 железа как грызунами, так и человеком [34].

Современная палеовирусология позволила установить следы последовательностей вирусов, которые являются реликтами древних вирусных инфекций у многих видов животных. Сегодня известно, что эндогенные ретровирусные последовательности в 6–14 % случаев выявляются в геномах позвоночных. У людей эти эндогенные последовательности составляют до 8 % геномной ДНК. Эндогенные ретровирусные последовательности являются следствием интеграции провирусных ДНК в геномы клеток зародышевой линии хозяина, которые передаются последующим поколениям. Следовательно, сравнение ортологичных эндогенных ретровирусных последовательностей современных видов позвоночных и знание эволюции вида могут позволить оценить, когда общие вирусные последовательности были вставлены в предковую зародышевую линию хозяина. Так, было установлено, что большинству эндогенных провирусов человека от 10 до 50 млн лет, и они были получены из ретровирусов, циркулирующих на Земле задолго до появления *Homo sapiens*. Возраст вирусов подсемейства *Spumaretrovirinae* около 460–550 млн лет назад, т. е. они относятся к палеозойской эре. В 2012 г. представлен филогенетический анализ эндогенного вирусоподобного элемента (for coelacanth endogenous foamy-like virus — CoeEFV) в геноме *Latimeria chalumnae*, что позволило предположить древнее океанское происхождение пенящихся вирусов. Видимо, эти вирусы сопровождали своих позвоночных хозяев в эволюционном переходе от воды к суше более 400 млн лет назад. Использование обратной транскриптазы CoeEFV в качестве зонда позволило идентифицировать дополнительные пенистые вирусоподобные последовательности в геномах амфибий, рыб, саламандр, лягушек, лучеперых и лопастных плавниковых рыб и акул в 2017 г. Различия последовательностей в длинных концевых повторах (long terminal repeat — LTR) позволило предположить, что скорость мутации соответствует скорости мутационных изменений генома хозяина. В итоге был сделан вывод, что ретровирусы появились вместе со своими позвоночными хозяевами в океане около 460–550 млн лет назад, в начале палеозойской эры, если не раньше [28, 31].

Большинство эндогенных ретровирусных провирусов дефектны. Однако некоторые сохраняют функциональные гены и, если их транскрипция не подавляется,

они могут вновь появиться в качестве инфекционных агентов. Так, высокая частота спонтанного лейкогенеза у мышей линии AKR была связана с образованием репликационно-компетентных лейкемических вирусов, появившихся в результате рекомбинации между геномами трех различных эндогенных ретровирусов мышей. Такие эндогенные последовательности могут служить и генетическими резервуарами для рекомбинации с экзогенно заражающими вирусами. Эндогенные ретровирусные последовательности могут оказывать выраженное влияние на эволюцию и функции генома их хозяина. Например, рекомбинация между последовательностями, интегрированными в разные локусы, может объяснить несколько крупномасштабных делеций, дублирование и другие типы хромосомных перестановок, которые произошли во время эволюции геномов у приматов. У людей такая рекомбинация способствовала широкой дупликации генных блоков, которые составляют основной локус главного комплекса гистосовместимости I класса. Разнообразие, возникшее в таких дупликациях, а также гетерозиготность локуса дают сильное селективное преимущество против циркулирующих патогенов в популяциях людей [35].

Процессы транскрипции приводят к тому, что гены клеток-хозяина перепрофилируют эндогенные провирусы для выполнения ими новых функций. Так, устойчивость к ретровирусной инфекции некоторых штаммов мышей обеспечивается экспрессией эндогенных последовательностей, связанных с геном ретровирусного капсида *Fv-1*. Другой капсидный ген *Ty3/gypsy*, древний трансмиссивный ретротранспозон LTR, является прародителем гена млекопитающих *Arc*, который экспрессируется в мозге и необходим для хранения информации [17].

К сожалению, возраст других РНК-вирусов остается изученным недостаточно. Однако в геномах хозяев были обнаружены последовательности, связанные с другими РНК-вирусами. Оказалось, что эти последовательности были связаны с флавивирусами, пикорнавирусами и включены в геномы растений и насекомых. Присопоставлении последовательностей геномов известных РНК-вирусов с библиотекой геномов позвоночных было установлено, что их возраст от 30 до 40 млн лет. Среди них были вирусы, вызывающие тяжелые геморрагические лихорадки [16].

Изучение эволюционных изменений ДНК-вирусов также позволило выявить древние ассоциации циркулирующих парвовирусов с геномами позвоночных. Некоторым вставкам более 50 млн лет, но другие произошли совсем недавно. Эти вирусы имеют крошечные геномы, кодирующие только две рамки считывания: гер и сар. Ферменты хозяина рекрутируют белки, кодируемые геном *Rep* (*Rep* 78/68) в область шпильки вирусных геномов, где иницируется их синтез. Установлено, что последовательности ДНК парвовирусного и аденоассоциированного вирусов вставляются в геном хозяина, которые распознаются вирусным белком *Rep*. При отсутствии вируса-помощника

интегрированные парвовирусные геномы могут переходить в латентное состояние, которое активируется, когда клетка-хозяин впоследствии заражается помощником. Поэтому вполне вероятно, что вставки зародышевой линии приводят к формированию эндогенных последовательностей в разное время во время эволюции их хозяев и являются результатом случайного копирования ДНК циркулирующего и парвовируса в локусах геномов их хозяев, которые напоминают области шпильки вирусной репликации [13].

Еще один механизм объясняет существование эндогенных последовательностей геномов гепадновирусов у некоторых видов птиц. Современные геномы гепаднавирусов могут находиться в виде мини-хромосом в ядрах клеток-хозяев и иногда могут вставляться в ДНК хозяина посредством негомологичной рекомбинации в случайных местах. Вирусы этого семейства заражают птиц, и у них обнаруживаются эндогенные последовательности, связанные с вирусным геномом дцДНК. Филогенетический анализ эндогенных вирусных последовательностей птиц показывает, что птицы были предками-хозяевами вирусов семейства *Hepadnaviridae* и что этому семейству вирусов более 82 млн лет. Поскольку эндогенные гепаднавирусные последовательности птиц не обнаруживаются в геномах млекопитающих, высказано предположение, что гепаднавирусы млекопитающих появились гораздо позже, после межвидового обмена между птицами и млекопитающими [36].

К сожалению, сегодня еще непонятно, почему НК вирусов, интегрированные в ДНК эукариотического хозяина миллионы лет назад, не сильно отличаются от современных НК. Частота ошибок репликации геномов, циркулирующих в настоящее время РНК-вирусов и некоторых небольших оцДНК-вирусов довольно высока (от 10^{-2} до 10^{-5} мутаций на сайт/раунд репликации) по сравнению с ДНК-хозяев (10^{-7} – 10^{-9} нуклеотидных замен). При сравнении вирусных последовательностей, измерении скорости изменения в течение нескольких лет у конкретного хозяина оказалось, что эти показатели некоторых вирусных геномов соответствовали первоначальным оценкам. Поэтому из полученных результатов был сделан вывод, что многие из этих вирусных линий возникли относительно недавно в эволюционное время, порядка сотен или тысяч лет назад. Однако было обнаружено, что древние эндогенные последовательности, связанные с некоторыми оцДНК- и РНК-вирусами, отличными от ретровирусов, циркулировали в организме различных хозяев много миллионов лет назад. Например, два независимых филогенетических анализа циркулирующих в настоящее время филовирсов (включая вирусы Эбола и Марбург) показали, что этому семейству было от 10 тыс. до 150 тыс. лет, а палеовирусологические анализы показали, что им более 40 млн лет. Расхождение между такими оценками еще больше для циркулирующих: от < 500 лет и более 40 млн лет с момента идентификации и анализа

родственных эндогенных вирусных последовательностей. Благодаря палеовирусологическому анализу установлено, что вирусные геномы изменяются гораздо медленнее [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Считается установленным фактом, что взаимоотношения между вирусами и их хозяевами постоянно изменяются. Поэтому, чтобы лучше понять динамику эволюционных вирусных изменений, нужны объединенные усилия эволюционных биологов, экологов и вирусологов. К сожалению, несмотря на большие достижения в изучении эволюционных механизмов, взаимодействие популяций вирусов и их хозяев в значительной степени остаются неизвестными. Понятно, что быстрая репродукция вирусов с образованием большого количества потомства, адаптация к изменениям в популяциях хозяев и способность к огромному генетическому разнообразию обеспечивают их выживание. Напротив, состояние хозяина, в том числе и его выживание, зависит от состояния эволюционных механизмов врожденного и адаптивного иммунитета, которые способны распознавать, а затем блокировать размножение или уничтожать внедрившиеся вирусы. По сути дела, современные хозяева представляют собой потомство выживших после древних инфекций. Представленный обзор касается рассмотрения эволюции вирусов и хозяев главным образом в контексте циркулирующих в настоящее время популяций, к которым есть доступ. Поэтому, за исключением ретровирусов, не выявлено информации о других вирусных семействах, чтобы оценить, сколько им может быть лет или как они могли измениться за эволюционные периоды. Расширяющиеся сведения об изменении ДНК вирусов на протяжении огромных отрезков эволюционного времени сочетаются с изменением генофонда выживших хозяев. К сожалению, до настоящего времени многие «интимные» механизмы эволюции и изменчивости вирусов полностью не исследованы и не изучены, именно поэтому мы и не можем дать однозначный ответ или выделить какие-то стандартные схемы изменения вирусных геномов. Известных механизмов и схем хоть и не так много, но на них влияют многочисленные факторы окружающей среды и особенности биологии клеток-хозяев, делая непредсказуемыми результаты изменчивости. В клетке-хозяине происходят столкновения генетических программ клетки и вируса. Это объясняет и сама природа вирусов. Так, вирусы — субмикроскопические надмолекулярные неклеточные формы жизни, способные воспроизводиться только в клетке. Паразитологи считают вирусы внутриклеточными генетическими паразитами; биохимики — белково-нуклеиновыми комплексами; молекулярные генетики — мобильными генетическими элементами. На основании того, что известно на сегодняшний день можно выделить следующие перспективные направления: разработка противовирусных препаратов, с использованием вирусов в качестве

векторов экспрессии, а также создание потенциально самых эффективных живых ослабленных вакцин. В целом мы понимаем, что вирусные инфекции сопровождаются серьезными последствиями от активации и адаптивирования ИС хозяина до гибели целых вирусных популяций.

Однако, учитывая постоянно изменяющиеся вирусные популяции и радикальные модификации экосистем Земли, изменения ИС хозяев, в том числе и человека, очень непросто понять, какие вирусы будут преобладать в будущем.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Katze M.G., Korth M.J., Law G.L., et al. Viral pathogenesis: From basics to systems biology. San Diego: Academic Press, 2016. 422 p.
2. Ahmad L., Mostowy S., Sancho-Shimizu S. Autophagy-virus interplay: From cell biology to human disease // *Front Cell Dev Biol.* 2018. Vol. 19. ID 155. DOI: 10.3389/fcell.2018.00155
3. Luo L.Y., Hahn W.C. Oncogenic signaling adaptor proteins // *J Genet Genomics.* 2015. Vol. 42, No. 10. P. 521–529. DOI: 10.1016/j.jgg.2015.09.001
4. Griffin D.E. The immune response in measles: Virus control, clearance and protective immunity // *Viruses.* 2016. Vol. 10, No. 8. P. 282–291. DOI: 10.3390/v8100282
5. Gong B.-L., Mao R.-Q., Xiao Y., et al. Improvement of enzyme activity and soluble expression of an alkaline protease isolated from oil-polluted mud flat metagenome by random mutagenesis // *Enzyme Microb Technol.* 2017. Vol. 106. P. 97–105. DOI: 10.1016/j.enzmictec.2017.06.015
6. Domingo E., Perales C. Quasispecies and virus // *Eur Biophys J.* 2018. Vol. 4, No. 47. P. 443–457. DOI:10.1007/s00249-018-1282-6
7. Guo Y.-J., Pan W.-W., Liu S.-B., et al. ERK/MAPK signaling pathway and tumorigenesis // *Exp Ther Med.* 2020. Vol. 19, No. 3. P. 1997–2007. DOI: 10.3892/etm.2020.8454
8. Takata M.A., Gonçalves-Carneiro D., Zang T.M., et al. CG dinucleotide suppression enables antiviral defence targeting non-self RNA // *Nature.* 2017. Vol. 550, No. 7674. P. 124–127. DOI: 10.1038/nature24039
9. Thapa R.J., Ingram J.P., Ragan K.B., et al. DAI senses influenza A virus genomic RNA and activates RIPK3-Dependent cell death // *Cell Host Microbe.* 2016. Vol. 20, No. 5. P. 674–681. DOI: 10.1016/j.chom.2016.09.014
10. Hemann E.A., Green R., Turnbull J.B., et al. Interferon- λ modulates dendritic cells to facilitate T cell immunity in influenza A virus // *Nat Immunol.* 2019. Vol. 20. P. 1035–1045. DOI: 10.1038/s41590-019-0408-z
11. Stecca B., Roviola E. Impact of ERK5 on the hallmarks of cancer // *Int J Mol Sci.* 2019. Vol. 20, No. 6. ID 1426. DOI: 10.3390/ijms20061426
12. Yang L., Shi P., Zhao G., et al. Targeting cancer stem cell pathways for cancer therapy // *Signal Transduct Target Ther.* 2020. Vol. 5, No. 8. ID 8. DOI: 10.1038/s41392-020-0110-5
13. Burrell C., Howard C., Murphy F. Fenner and White's medical virology. 5th edition. San Diego: Academic Press, 2016. 454 p.
14. Nash A., Dalziel R., Fitzgerald J. Mims' pathogenesis of infectious disease. 6th edition. San Diego: Academic Press, 2015. 348 p.
15. Maillard P.V., van der Veen A.G., Poirier E.Z., et al. Slicing and dicing viruses: antiviral RNA interference in mammals // *EMBO J.* 2019. Vol. 38, No. 8. ID e100941. DOI: 10.15252/embj.2018100941
16. Hayward A. Origin of the retroviruses: when, where, and how? // *Curr Opin Virol.* 2017. Vol. 25. P. 23–27. DOI:10.1016/j.coviro.2017.06.006
17. Krupovic M., Koonin E.V. Multiple origins of viral capsid proteins from cellular ancestors // *PNAS USA.* 2017. Vol. 114, No. 12. P. E2401–E2410. DOI: 10.1073/pnas.1621061114
18. Lee S., Liu H., Wilen C.B., et al. A secreted viral non-structural protein deters intestinal norovirus pathogenesis // *Cell Host Microbe.* 2019. Vol. 25, No. 6. P. 179–187. DOI: 10.1016/j.chom.2019.04.005845–857
19. Horie M. The biological significance of bornavirus-derived genes in mammals // *Curr Opin Virol.* 2017. Vol. 25. P. 1–6. DOI: 10.1016/j.coviro.2017.06.004
20. Hadjidi R., Badis A., Mechri S., et al. Purification, biochemical, and molecular characterization of novel protease from *Bacillus licheniformis* strain K7A // *Int J Biol Macromol.* 2018. Vol. 114. P. 1033–1048. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.03.167
21. Jeong Y.J., Baek S.C., Kim H. Cloning and characterization of a novel intracellular serine protease (IspK) from *Bacillus megaterium* with a potential additive for detergents // *Int J Biol Macromol.* 2018. Vol. 108. P. 808–816. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2017.10.173
22. Ashraf N.M., Krishnagopal A., Hussain A., et al. Engineering of serine protease for improved thermostability and catalytic activity using rational design // *Int J Biol Macromol.* 2019. Vol. 126. P. 229–237. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.12.218
23. Ashraf N.M., Krishnagopal A., Hussain A., et al. Engineering of serine protease for improved thermo stability and catalytic activity using rational design // *Int J Biol Macromol.* 2019. Vol. 126. P. 229–237. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.12.218
24. Ho S.Y.W., Lanfear R., Bromham L., et al. Time-dependent rates of molecular evolution // *Mol Ecol.* 2011. Vol. 20, No. 15. P. 3087–3101. DOI: 10.1111/j.1365-294X.2011.05178.x
25. Katzourakis A., Gifford R.J. Endogenous viral elements in animal genomes // *PLoS Genet.* 2010. Vol. 11, No. 6. ID e1001191. DOI: 10.1371/journal.pgen.1001191
26. Aiewsakun P., Katzourakis A. Endogenous viruses: Connecting recent and ancient viral evolution // *Virology.* 2015. Vol. 479–480. P. 26–37. DOI: 10.1016/j.viro.2015.02.011
27. Parrish N.F., Tomonaga K. Endogenized viral sequences in mammals // *Curr Opin Microbiol.* 2016. Vol. 31. P. 176–183. DOI: 10.1016/j.mib.2016.03.002

28. Frank J.A., Feschotte C. Co-option of endogenous viral sequences for host cell function // *Curr Opin Virol.* 2017. Vol. 25. P. 81–89. DOI: 10.1016/j.coviro.2017.07.021

29. Garcia-Sastre A. Ten strategies of interferon evasion by viruses // *Cell Host Microbe.* 2017. Vol. 22, No. 2. P. 176–184. DOI: 10.1016/j.chom.2017.07.012

30. Diner B.A., Lum K.K., Javitt A., et al. Interactions of the antiviral factor interferon gamma-inducible protein 16. NIF16 mediate immune signaling and herpes simplex virus-1 immunosuppression // *Mol Cell Proteomics.* 2015. Vol. 14, No. 9. P. 2341–2356. DOI: 10.1074/mcp.M114.047068

31. Stoye J.P. Studies of endogenous retroviruses reveal a continuing evolutionary saga // *Nat Rev Microbiol.* 2012. Vol. 6, No. 10. P. 395–406. DOI: 10.1038/nrmicro2783

32. Hemann E.A., Green R., Turnbull J.B., et al. Interferon- λ modulates dendritic cells to facilitate T cell immunity ion with

influenza A virus // *Nat Immunol.* 2019. Vol. 20. P. 1035–1045. DOI: 10.1038/s41590-019-0408-z

33. Enard D., Cai L., Gwennap C., Petrov D.A. Viruses are a dominant driver of protein adaptation in mammals // *Elife.* 2016. Vol. 5. ID e12469. DOI: 10.7554/eLife.12469

34. Xu X., Zhang M., Xu F., Jiang S. Wnt signaling in breast cancer: biological mechanisms, challenges and opportunities // *Mol Cancer.* 2020. Vol. 19, No. 165. ID 165. DOI: 10.1186/s12943-020-01276-5

35. Wang B., Li X., Liu L., Wang M. β -Catenin: oncogenic role and therapeutic target in cervical cancer // *Biol Res.* 2020. Vol. 53. ID 33. DOI: 10.1186/s40659-020-00301-7

36. Ma Z., Damania B. The cGAS-STING defense pathway and its counteraction by viruses // *Cell Host Microbe.* 2016. Vol. 19, No. 2. P. 150–158. DOI: 10.1016/j.chom.2016.01.010

REFERENCES

- Katze MG, Korth MJ, Law GL, et al. *Viral pathogenesis: From basics to systems biology.* San Diego: Academic Press, 2016. 422 p.
- Ahmad L, Mostowy S, Sancho-Shimizu S. Autophagy-virus interplay: From cell biology to human disease. *Front Cell Dev Biol.* 2018;19:155. DOI: 10.3389/fcell.2018.00155
- Luo LY, Hahn WC. Oncogenic signaling adaptor proteins. *J Genet Genomics.* 2015;42(10):521–529. DOI: 10.1016/j.jgg.2015.09.001
- Griffin DE. The immune response in measles: Virus control, clearance and protective immunity. *Viruses.* 2016;10(8):282–291. DOI: 10.3390/v8100282
- Gong B-L, Mao R-Q, Xiao Y, et al. Improvement of enzyme activity and soluble expression of an alkaline protease isolated from oil-polluted mud flat metagenome by random mutagenesis. *Enzyme Microb Technol.* 2017;106:97–105. DOI: 10.1016/j.enzmictec.2017.06.015
- Domingo E, Perales C. Quasispecies and virus. *Eur Biophys J.* 2018;47(4):443–457. DOI: 10.1007/s00249-018-1282-6
- Guo Y-J, Pan W-W, Liu S-B, et al. ERK/MAPK signaling pathway and tumorigenesis. *Exp Ther Med.* 2020;19(3):1997–2007. DOI: 10.3892/etm.2020.8454
- Takata MA, Gonçalves-Carneiro D, Zang TM, et al. CG dinucleotide suppression enables antiviral defence targeting non-self RNA. *Nature.* 2017;550(7674):124–127. DOI: 10.1038/nature24039
- Thapa RJ, Ingram JP, Ragan KB, et al. DAI senses influenza A virus genomic RNA and activates RIPK3-Dependent cell death. *Cell Host Microbe.* 2016;20(5):674–681. DOI: 10.1016/j.chom.2016.09.014
- Hemann EA, Green R, Turnbull JB, et al. Interferon- λ modulates dendritic cells to facilitate T cell immunity ion with influenza A virus. *Nat Immunol.* 2019;20:1035–1045. DOI: 10.1038/s41590-019-0408-z
- Stecca B, Rovida E. Impact of ERK5 on the hallmarks of cancer. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6):1426. DOI: 10.3390/ijms20061426
- Yang L, Shi P, Zhao G, et al. Targeting cancer stem cell pathways for cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(8):8. DOI: 10.1038/s41392-020-0110-5
- Burrell C, Howard C, Murphy F. *Fenner and White's medical virology. 5th edition.* San Diego: Academic Press, 2016. 454 p.
- Nash A, Dalziel R, Fitzgerald J. *Mims' pathogenesis of infectious disease. 6th edition.* San Diego: Academic Press; 2015. 348 p.
- Maillard PV, van der Veen AG, Poirier EZ, et al. Slicing and dicing viruses: antiviral RNA interference in mammals. *EMBO J.* 2019;38(8):e100941. DOI: 10.15252/embj.2018100941
- Hayward A. Origin of the retroviruses: when, where, and how? *Curr Opin Virol.* 2017;25:23–27. DOI: 10.1016/j.coviro.2017.06.006
- Krupovic M, Koonin EV. Multiple origins of viral capsid proteins from cellular ancestors. *PNAS USA.* 2017;114(12):E2401–E2410. DOI: 10.1073/pnas.1621061114
- Lee S, Liu H, Wilen CB, et al. A secreted viral nonstructural protein deters intestinal norovirus pathogenesis. *Cell Host Microbe.* 2019;25(6):179–187. DOI: 10.1016/j.chom.2019.04.005845–857
- Horie M. The biological significance of bornavirus-derived genes in mammals. *Curr Opin Virol.* 2017;25:1–6. DOI: 10.1016/j.coviro.2017.06.004
- Hadjidj R, Badis A, Mechri S, et al. Purification, biochemical, and molecular characterization of novel protease from *Bacillus licheniformis* strain K7A. *Int J Biol Macromol.* 2018;114:1033–1048. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.03.167
- Jeong YJ, Baek SC, Kim H. Cloning and characterization of a novel intracellular serine protease (IspK) from *Bacillus megaterium* with a potential additive for detergents. *Int J Biol Macromol.* 2018;108:808–816. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2017.10.173
- Ashraf NM, Krishnagopal A, Hussain A, et al. Engineering of serine protease for improved thermostability and catalytic activity using rational design. *Int J Biol Macromol.* 2019;126:229–237. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.12.218
- Ashraf NM, Krishnagopal A, Hussain A, et al. Engineering of serine protease for improved thermo stability and catalytic activity using rational design. *Int J Biol Macromol.* 2019;126:229–237. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018
- Ho SYW, Lanfear R, Bromham L, et al. Time-dependent rates of molecular evolution. *Mol Ecol.* 2011;20(15):3087–3101. DOI: 10.1111/j.1365-294X.2011.05178.x

25. Katzourakis A, Gifford RJ. Endogenous viral elements in animal genomes. *PLoS Genet.* 2010;11(6):e1001191. DOI: 10.1371/journal.pgen.1001191
26. Aiewsakun P, Katzourakis A. Endogenous viruses: Connecting recent and ancient viral evolution. *Virology.* 2015;479-480:26–37. DOI: 10.1016/j.virol.2015.02.011
27. Parrish NF, Tomonaga K. Endogenized viral sequences in mammals. *Curr Opin Microbiol.* 2016;31:176–183. DOI: 10.1016/j.mib.2016.03.002
28. Frank JA, Feschotte C. Co-option of endogenous viral sequences for host cell function. *Curr Opin Virol.* 2017;25:81–89. DOI: 10.1016/j.coviro.2017.07.021
29. Garcia-Sastre A. Ten strategies of interferon evasion by viruses. *Cell Host Microbe.* 2017;22(2):176–184. DOI: 10.1016/j.chom.2017.07.012
30. Diner BA, Lum KK, Javitt A, et al. Interactions of the antiviral factor interferon gamma-inducible protein 16. NIFI16 mediate immune signaling and herpes simplex virus-1 immunosuppression. *Mol Cell Proteomics.* 2015;14(9):2341–2356. DOI: 10.1074/mcp.M114.047068
31. Stoye JP. Studies of endogenous retroviruses reveal a continuing evolutionary saga. *Nat Rev Microbiol.* 2012;6(10):395–406. DOI: 10.1038/nrmicro2783
32. Hemann EA, Green R, Turnbull JB, et al. Interferon- λ modulates dendritic cells to facilitate T cell immunity with influenza A virus. *Nat Immunol.* 2019;20:1035–1045. DOI: 10.1038/s41590-019-0408-z
33. Enard D, Cai L, Gwennap C, Petrov DA. Viruses are a dominant driver of protein adaptation in mammals. *Elife.* 2016;5:e12469. DOI: 10.7554/eLife.12469
34. Xu X, Zhang M, Xu F, Jiang S. Wnt signaling in breast cancer: biological mechanisms, challenges and opportunities. *Mol Cancer.* 2020;19(165):165. DOI: 10.1186/s12943-020-01276-5
35. Wang B, Li X, Liu L, Wang M. β -Catenin: oncogenic role and therapeutic target in cervical cancer. *Biol Res.* 2020;53:33. DOI: 10.1186/s40659-020-00301-7
36. Ma Z, Damania B. The cGAS-STING defense pathway and its counteraction by viruses. *Cell Host Microbe.* 2016;19(2):150–158. DOI: 10.1016/j.chom.2016.01.010

ОБ АВТОРАХ

***Александр Витальевич Москалев**, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3403-3850>;
eLibrary SPIN: 8227-2647; e-mail: alexmav195223@yandex.ru

Борис Юрьевич Гумилевский, д-р мед. наук, профессор;
Scopus Author ID: 6602391269; Researcher ID: J-1841-2017;
eLibrary SPIN: 3428-7704

Василий Яковлевич Апчел, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7658-4856>;
Scopus Author ID: 6507529350; Researcher ID: E-8190-2019;
Scholar ID: g9EKlssAAAAJ&hl; eLibrary SPIN: 4978-0785

Василий Николаевич Цыган, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1199-0911>;
eLibrary SPIN: 7215-6206

AUTHORS INFO

***Alexander V. Moskalev**, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3403-3850>;
eLibrary SPIN: 8227-2647; e-mail: alexmav195223@yandex.ru

Boris Yu. Gumilevsky, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;
Scopus Author ID: 6602391269; Researcher ID: J-1841-2017;
eLibrary SPIN: 3428-7704

Vasiliy Ya. Apchel, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7658-4856>;
Scopus Author ID: 6507529350; Researcher ID: E-8190-2019;
Scholar ID: g9EKlssAAAAJ&hl; eLibrary SPIN: 4978-0785

Vasiliy N. Tsygan, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1199-0911>;
eLibrary SPIN: 7215-6206

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author