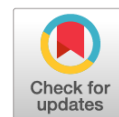


DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar678608>

EDN: AISVKU



Экология вируса денге

М.О. Соколова¹, А.И. Соловьев¹, Дж.Б. Блюмкин¹, О.В. Мальцев¹,
М.-Т. Лыонг², П.А. Соловьева¹, А.Н. Усков³

¹ Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия;

² Южное отделение совместного Российско-Вьетнамского тропического научно-исследовательского и технологического центра, Хошимин, Вьетнам;

³ Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Возбудитель лихорадки денге, его взаимодействие с комарами *Aedes* и организмом человека вызывают пристальное внимание исследователей на протяжении последнего десятилетия. Несмотря на значительное количество научных публикаций в этой области, знания о механизмах такого взаимодействия содержат множество пробелов, заполнение которых создаст перспективы для разработки набора лечебных и профилактических мероприятий по борьбе с заболеваемостью и распространением вируса лихорадки денге. Ключевые проблемы, обуславливающие актуальность изучения вируса лихорадки денге, включают недостаточную полноту профилактических мер, малую эффективность одобренных вакцин против этого вируса, отсутствие противовирусной терапии с доказанной клинической эффективностью, существование риска развития осложнений при инфицировании и некоторые другие. В обзоре приводится характеристика вирионов вируса лихорадки денге, освещается информация о четырех серотипах вируса, скорости мутационного процесса и эволюции его генома. Генотипические и серотипические изменения, регулярно выявляемые при исследовании циркуляции вируса на ограниченной территории, способны привести к появлению новых штаммов вируса лихорадки денге, которые в дальнейшем могут стать причиной возникновения последующих эпидемий. Также в обзоре приводятся сведения об этапах жизненного цикла вируса в позвоночном и беспозвоночном хозяев. Рассматриваются процессы репликации, транскрипции и трансляции вируса в клетках позвоночного и беспозвоночного хозяев, а также типичные и атипичные пути передачи инфекции. Обсуждаются экология переносчиков *A. aegypti* и *A. albopictus*, вопрос векторной компетентности переносчиков и факторы, понижающие векторную компетентность в естественных условиях. Рассматриваются стратегии целевого вмешательства во взаимодействие патогена, переносчика и позвоночного хозяина. Наиболее вероятная причина экспансии вируса в мире — активная миграция людей, инфицированных вирусом лихорадки денге. Перспективными кажутся исследования, направленные на определение критических точек в белковом взаимодействии патогена, позвоночного и беспозвоночного хозяев, поиске механизмов ингибирования этого взаимодействия для снижения вероятности инфицирования вирусом лихорадки денге. Выявление завозных случаев заболевания лихорадкой денге на территории Российской Федерации говорит о необходимости введения мер по информированию населения о трансмиссивных болезнях и необходимости минимизации контактов с предположительно инфицированным переносчиком при посещении тропических и субтропических регионов.

Ключевые слова: DENV; лихорадка денге; трансмиссивные заболевания; филогения вирусов; эволюция генов.

Как цитировать

Соколова М.О., Соловьев А.И., Блюмкин Дж.Б., Мальцев О.В., Лыонг М.-Т., Соловьева П.А., Усков А.Н. Экология вируса денге // Известия Российской военно-медицинской академии. 2025. Т. 44, № 2. С. 219–227. DOI: 10.17816/rmmar678608 EDN: AISVKU

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar678608>

EDN: AISVKU

Ecology of Dengue Virus

Margarita O. Sokolova¹, Aleksey I. Solovyov¹, George B. Blyumkin¹, Oleg V. Mal'tsev¹,
Mo Thi Luong², Polyna A. Solovyova¹, Aleksandr N. Uskov³

¹ Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

² Joint Russian-Vietnamese Tropical Research and Technological Center, Southern Branch, Ho Chi Minh City, Vietnam;

³ Federal Scientific and Clinical Center of Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Dengue virus and its interactions with *Aedes* mosquito vectors and human hosts have garnered significant scientific interest over the past decade. Despite extensive research, many aspects of these interactions remain poorly understood, highlighting the need for further investigation to develop effective therapeutic and preventive strategies to reduce the spread of dengue virus and the prevalence of the disease. The key challenges underpinning the relevance of dengue virus studies include the insufficient current preventive measures, the limited efficacy of approved vaccines, the absence of antiviral therapies with proven clinical efficacy, the risk of complications, and other factors. The review provides a characterization of dengue virus virions, highlighting the four virus serotypes, mutation rates and genome evolution. Genotypic and serotypic variations, which are regularly identified through the study of regional viral circulation, have the potential to give rise to new dengue strains, which can cause subsequent epidemics. The review details the stages of the viral life cycle in vertebrate and invertebrate hosts. Viral replication, transcription, and translation within cells of vertebrate and invertebrate hosts are examined, along with both typical and atypical routes of infection transmission. The ecology of *A. aegypti* and *A. albopictus* vectors, vector competence and the factors that reduce vector competence under natural conditions are discussed. Strategies for targeted intervention in the interactions between the pathogen, vector, and vertebrate host are examined. The most probable driver for the global expansion of the virus is the active migration of infected individuals. Research focused on identifying critical points in the protein interactions of the pathogen, vertebrate and invertebrate hosts, and exploring mechanisms to inhibit these interactions, appears promising for reducing the risk of dengue infection. The detection of imported cases of dengue fever in Russia underscores the need to implement measures for increasing public awareness regarding transmissible diseases and to minimize contact with potentially infected individuals when visiting tropical and subtropical regions.

Keywords: DENV; dengue fever; transmissible diseases; phylogeny of viruses; gene evolution.

To cite this article

Sokolova MO, Solovyov AI, Blyumkin GB, Mal'tsev OV, Luong M-T, Solovyova PA, Uskov AN. Ecology of Dengue Virus. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2025;44(2):219–227. DOI: 10.17816/rmmar678608 EDN: AISVKU

Submitted: 16.04.2025

Accepted: 26.04.2025

Published: 30.06.2025

АКТУАЛЬНОСТЬ

Лихорадка денге — острое трансмиссивное вирусное заболевание, относится к «забытым тропическим болезням». Вирусы — возбудители лихорадки денге относятся к арбовирусам, семейству *Flaviviridae* рода *Flavivirus* (арбовирусы антигенной группы В) [1]. Неэффективность методов борьбы с распространением инфекции, возникновение эпидемий и осложненного течения болезни обуславливают актуальность этой темы и неугасающий интерес мирового сообщества. В результате поиска в специализированной поисковой базе данных биомедицинских исследований PubMed по состоянию на 04.04.2025 г. по запросу «DENV» в период с 2015-го по 2025 г. предлагается 5253 научных публикаций¹, а по запросу «Dengue virus» — 13 257 научных публикации². Каждый год от 50 до 528 миллионов человек заражаются и около 10 000–20 000 человек умирают. В настоящее время лихорадка денге встречается преимущественно в странах Южной и Юго-Восточной Азии, Африки, Океании и Карибского бассейна. Страны, в которых зарегистрированы случаи местной передачи денге, показаны в таблице.

На территории Российской Федерации (РФ) до настоящего момента выявлялись лишь завозные случаи заболевания лихорадкой денге [2]. В научной литературе описаны как случаи лихорадки денге разных степеней тяжести в неэндемичных регионах — РФ [2, 3], Венгрии [4], так и вспышки эпидемии вирусного заболевания в эндемичных регионах — Китае [5–7], Колумбии [8], Бразилии [9], Бутане [10], Вьетнаме [11].

На основании анализа данных литературы выявлены особенности экологии вируса лихорадки денге, рассмотрены его взаимоотношения с окружающей средой, а также взаимоотношения возбудителей с организмом восприимчивого хозяина и с переносчиками, проведена оценка их роли в формировании устойчивых паразитарных систем.

ВИРУСОЛОГИЯ И ВЗАИМООТНОШЕНИЯ С ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДОЙ

Возбудителем лихорадки денге является одноцепочечный РНК-вирус, называемый вирусом денге (DENV) и принадлежащий к роду *Flavivirus*, семейству *Flaviviridae*. Для DENV описывают высокую фенотипическую дисперсию [12]. Так, DENV имеет четыре антигенно связанных, но генетически различных серотипа: DENV-1, DENV-2, DENV-3 и DENV-4 [13]. Каждый серотип денге содержит умеренную антигенную гетерогенность [14]. Геном DENV состоит из 10 200 нуклеотидов, которые кодируют капсидные (С), оболочечные (Е) и мембранные (М) структурные белки и неструктурные белки — NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B и NS5 [15].

Исследования эпидемий лихорадки денге позволили сформировать гипотезу о существовании паритета инфекций. Эпидемиологические наблюдения свидетельствуют о том, что шоковое состояние и геморрагическая лихорадка регулярно наблюдаются на территориях, где одновременно или последовательно циркулируют и распространены 2 серотипа DENV или более [16]. Так, DENV-1 и DENV-2 были выявлены при эпидемии в Бразилии [17], DENV-1, DENV-2 и DENV-3 — в Бутане [10]. Тяжелые формы лихорадки денге наблюдаются в двух иммунологических группах: у людей в возрасте от 1 года и старше, инфицированных двумя или более различными вирусами денге с временным интервалом от 1 года до более чем 20 лет; и у детей в возрасте до 1 года, у которых циркулируют пассивно приобретенные антитела к вирусу и которые впервые инфицированы DENV в районах гиперэндемии лихорадки денге [18]. В научной литературе представлены данные о том, что инфицирование одним из серотипов DENV обеспечивает длительную защиту от этого же конкретного серотипа (гомотипический иммунитет) и кратковременную — от других серотипов (гетеротипический иммунитет) [16]. На основании приведенных

Таблица 1. Страны, в которых зарегистрированы случаи местной передачи денге

Регионы ВОЗ	Страны
Африка	Бенин, Буркина-Фасо, Кабо-Верде, Чад, Кот-д'Ивуар, Эфиопия, Гана, Гвинея, Мали, Маврикий, Нигер, Нигерия, Сан-Томе и Принсипи, Сенегал и Того
Америка	Бразилия, Колумбия, Коста-Рика, Гватемала, Гондурас, Мексика, Никарагуа, Панама, Венесуэла, Перу, Боливия
Восточное Средиземноморье	Афганистан, Джибути, Египет, Оман, Пакистан, Саудовская Аравия, Сомали, Судан, Йемен, Израиль
Европа	Хорватия, Франция, Италия, Португалия, Испания, Германия, Соединенное Королевство
Юго-Восточная Азия	Индия, Индонезия, Мьянма, Шри-Ланка, Таиланд, Непал, Бангладеш
Западная часть Тихого океана	Австралия, Камбоджа, Китай, Лаос, Малайзия, Филиппины, Сингапур, Вьетнам

¹ https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=DENV&filter=datasearch.y_10

² https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=virus+dengue&filter=datasearch.y_10

исследований можно сделать вывод о роли внутривидового разнообразия DENV, включающего «конкурирующие» серотипы вируса, которые вызывают заболевание тяжелой формы при пересечении ареалов их распространения.

Характеристикой РНК-вирусов, таких как DENV, является высокая скорость накопления мутаций. Неэффективный процесс репарации, выполняемый их РНК-полимеразами, приводит к скорости возникновения мутаций примерно на 6 порядков выше, чем скорость мутаций у эукариот [12]. В связи с этой особенностью в научной литературе высказывается удивление в связи с небольшим количеством выявленных и описанных серотипов вируса [18]. Был описан пятый серотип, который пока не считается подтвержденным, информация о нем, представленная в доступной литературе, ограничена [12]. Данные исследований филогении и филогеографии DENV свидетельствуют о присутствии значительного количества миссенс-мутаций, определяемых в геноме вирусов, что затрудняет установление происхождения и направления их миграции. Экспериментально были пересмотрены филогеография трех основных генотипов DENV-3 по последовательности оболочечного белка E у 200 штаммов, циркулировавших на территории 31 страны мира за 50 лет (1956–2006 гг.) [19], филогения DENV-2 по последовательности гена неструктурного белка NS3 в Таиланде, Сингапуре, Японии, Филиппинах, США, Вьетнаме, Тайване, Шри-Ланке и Китае [20], эволюционная динамика DENV-1, DENV-3 и DENV-4 [21]. Все упомянутые исследования имели ограничения, но тем не менее предоставили информацию о распространенности того или иного генотипа, выделяемого в каждом серотипе DENV, скорости мутационного процесса, особенностях циркуляции вируса на эндемичных территориях. Генотипические и серотипические изменения, возникающие в результате мутации, способны привести к появлению новых штаммов вируса, которые распространяясь в новых территориях, будут провоцировать возникновение последующих эпидемий. Таким образом, информация о генотипическом составе каждого из циркулирующих серотипов полезна для определения будущего риска, создаваемого вновь появляющимися штаммами вируса денге [21]. В связи с высокой скоростью мутаций также сообщается, что некоторые генотипы и подтипы DENV, вероятно, вызывают более тяжелую форму заболевания. *In vitro* было показано, что некоторые штаммы обладают более высокой степенью вирулентности в клетках как позвоночных, так и беспозвоночных хозяев [22]. Количество генотипов, выявляемых для каждого из серотипов вируса денге, послужило основанием для формирования новой номенклатуры, подразумевающей указание конкретного генотипа при определении серотипа DENV [23]. Однако, несмотря на современные технологические возможности, существуют ограничения для внедрения новой номенклатуры в клиническую практику. Они связаны с вопросами идентификации вируса; например, инфицирование DENV может протекать

бессимптомно, потому случай заболевания лихорадкой денге не всегда будет установлен в лечебном учреждении, так как при этом инфицированный человек не обратится за медицинской помощью. Это ограничение дает разумное основание предполагать, что информация, имеющаяся в арсенале научного сообщества о генотипах и серотипах DENV, не является полной. В научной литературе нам встречались различные предположения о времени возникновения вируса. Так, высказывается предположение, что DENV является относительно новым вирусом, впервые зарегистрированным 120–215 лет назад [13]; другое предположение состоит в том, что первое зафиксированное упоминание о лихорадке денге приходится на 265–420 гг. до н. э. в Китае во время правления династии Цин, а значит, срок существования вируса составляет более 1500 лет [24]. Таким образом, информация о сроках существования DENV подлежит дальнейшему изучению.

ИНФЕКТОЛОГИЯ И ВЗАИМООТНОШЕНИЯ С ОРГАНИЗМОМ ВОСПРИИМЧИВОГО ХОЗЯИНА

Развитие инфекции DENV у человека начинается с укуса инфицированного комара. При этом не отрицаются и атипичные пути инфицирования, данные о которых присутствуют в научной литературе, такие как кожно-слизистый контакт, контакт через кровь при ранении, вертикальная передача от матери к плоду, аэрозольный и половой пути передачи [24].

DENV может реплицироваться в клетках печени, селезенки, лимфатических узлов, почки и других [25]. Информация о гистопатологических изменениях, происходящих в тканях и органах, инфицированных вирусом лихорадки денге человека и животных, ограничена. Сообщается, что в культуре *in vitro* инфицированные DENV клетки *Vero* образовывали синцитий, сливаясь с участками цитоплазмы [26]. В исследовании на мышах, зараженных DENV1 (BR/Alfenas/2012), полученным от пациента с геморрагической лихорадкой денге в Бразилии, в тканях печени были выявлены очаговые некроз, кровоизлияния и воспалительные инфильтраты [9]. Также сообщается, что, что капсид DENV может мешать сборке нуклеосом в клетках печени человека, что предполагает нарушения в ядрах гепатоцитов [27]. Выявляемые гистопатологические изменения согласуются с данными, представленными в научной литературе о протекании жизненного цикла DENV, где показана способность этого вируса изменять клеточные мембраны. Рецепторы клеточной поверхности организма-хозяина, реагирующие с DENV, не охарактеризованы [15]. Тем не менее методом электронной микроскопии было установлено, что вирионы денге имеют сферическую форму, относительно гладкую поверхность, диаметр около 50 нм, внешний белковый слой на поверхности липидного бислоя и внутреннее нуклеокапсидное ядро [16].

Репликация DENV начинается с момента его прикрепления к мембранному рецептору клетки организма-хозяина. DENV попадает в клетку путем клатрин-опосредованного эндоцитоза. Изменение pH в кислую сторону внутри эндосомы вызывает изменение в оболочечном белке Е, высвобождая вирусный геном в цитоплазму клетки организма-хозяина. После высвобождения вирусного генома он транспортируется в эндоплазматический ретикулум (ЭПР), где происходят транскрипция и трансляция генов структурных и неструктурных белков DENV. Там же происходит копирование отрицательно-смысловой РНК, а затем и положительно-смысловых РНК с помощью РНК-зависимой РНК-полимеразы. Вновь синтезированные белки и геномы участвуют в сборке новых вирусных частиц [15]. И вновь образованные вирионы покидают инфицированную клетку как путем эндоцитоза, так и путем лизиса клетки [15]. Сборка вируса происходит в мембране ЭПР, а затем имеющие шиповатую поверхность незрелые вирусные частицы проходят сквозь аппарат Гольджи (АГ), где они созревают и подвергаются модификациям. Инфекционные и неинфекционные состояния зрелых и незрелых DENV зависят от конформационных изменений мембранных белков М и оболочечных белков Е при различных уровнях pH окружающей среды [16]. Переход в зрелое состояние вириона, обладающего гладкой поверхностью, обусловлен конформационными изменениями в оболочечном белке Е [16]. Таким образом, жизненный цикл DENV протекает внутри одномембранных органоидов — ЭПР, АГ и в клатриновых пузырьках [28].

В научной литературе сообщается, что виремия у инфицированного человека развивается спустя 4–5 дней после укуса переносчика лихорадки денге, сохраняясь до 12 сут после инфицирования. В этот временной промежуток инфицированный человек является источником инфекции для беспозвоночного хозяина [15].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ВЗАИМООТНОШЕНИЯ С ОРГАНИЗМОМ ПЕРЕНОСЧИКА

Беспозвоночными переносчиками DENV являются комары видов *Aedes aegypti* и *Aedes albopictus* [28]. В научном мире происходит активное изучение взаимодействия вируса с организмом переносчика, главная цель которого — выявление критических точек этого взаимодействия и определение эффективных стратегий для ограничения распространения вируса [28]. *A. aegypti* являются эндофильными, встречаются в основном в закрытых помещениях, размножение и развитие комаров протекает в резервуарах, заполненных водой, питание их происходит в дневное время, преимущественно кровью человека. Ареал обитания *A. aegypti* включает все континенты, представители вида встречаются в тропических и субтропических зонах [16]. *A. albopictus* являются

экзофильными, размножение и развитие их протекает в околопочвенных водоемах, принято считать, что они более агрессивны по сравнению с *A. aegypti*. Питание комара происходит в дневное время на открытом воздухе, также преимущественно кровью человека. В качестве резервуарного хозяина для передачи вируса *A. albopictus* могут выступать нечеловекообразные приматы [1, 16].

Стратегия эффективного распространения DENV состоит в том, что вирус должен сперва пройти стадию размножения в эпителиальных клетках средней кишки беспозвоночного хозяина. Пройдя этот этап, вирус распространяется в гемолимфу, мышцы и слюнные железы, выделяясь со слюной комара во время следующего эпизода питания [29]. Этот процесс протекает достаточно быстро. Так, спустя 3 сут после экспериментального инфицирования формирование очагов инфекции DENV определялось в средней кишке комаров [29].

DENV использует плазмин для увеличения интенсивности проникновения вируса в клетки средней кишки и развития инфекции у комара. Плазмин вызывает фибринолиз путем деградации фибриновых сгустков у человека и является сериновой протеазой широкого спектра действия. Неконтролируемый рост уровня содержания плазмينا в сыворотке крови может вызвать генерализованное геморрагическое состояние в течение нескольких минут [29]. Для DENV в научной литературе была описана способность использовать плазмин крови человека для деградации гликокаликса эпителиальных клеток средней кишки комаров [29]. Экспериментально было продемонстрировано, что AaTI, ингибитор плазмينا типа Kazal у комаров, связывает плазмин, тем самым противодействуя его провирусному действию и ингибируя его протеолитическую активность в просвете средней кишки комара. Штаммы DENV, способные индуцировать активность фибринолитических факторов у человека, вероятно, увеличивают адаптацию DENV к организму беспозвоночного хозяина и сохраняются путем естественного отбора, направляя эволюцию вируса в сторону более высокой вирулентности. Многие сайты в филогении лихорадки денге мутировали несколько раз, демонстрируя примеры параллелизма, реверсии и гомоплазии [14]. Генотипы DENV, способные провоцировать активность человеческого плазмينا, не установлены, однако предположительно такие генотипы могут встречаться среди всех серотипов вируса. Ингибитор плазмينا AaTI при этом считается перспективным кандидатом для разработки стратегий блокирования передачи вируса, потенциально более интенсивно воздействующим на пациентов с геморрагией [29].

Врожденный иммунитет беспозвоночного переносчика играет ключевую роль в защите от инфекции DENV, которая регулируется множеством факторов, в том числе апоптотическими и протеолитическими процессами [30]. Считается, что высокая паразитарная нагрузка может привести к гибели переносчика. Но, по-видимому, DENV

не оказывает угнетающего действия на комара, проживая одну из стадий своего жизненного цикла в клетках его средней кишки, хотя сообщается, что присутствие вируса нарушает функционирование одномонобронных органоидов клетки — ЭПР и АГ. В исследовании выживаемости комаров, инфицированных вирусами DENV всех серотипов, показаны незначительные изменения в продолжительности их жизни и развитии [31]. О сокращении популяции комаров *A. aegypti* и *A. albopictus* в научной литературе не сообщается, хотя существует теоретическое предположение, что организм векторного переносчика сопротивляется проникновению инфекции и протеканию жизненного цикла внутри его организма. Считается, что взаимодействие *A. aegypti* и DENV представляет собой динамический коэволюционный процесс, в котором переносчик стремится защититься от инфекции, а вирус подвергается адаптивному отбору, способствующему его выживанию, но не наносит значительного вреда организму хозяина [30]. Характеристика защитного фенотипа для комара в научной литературе описана фрагментарно, но существует предположение, что векторный хозяин может эволюционировать в сторону ингибирования патогена [31]. Например, для некоторых видов комаров описана способность останавливать развитие оокинет и ооцист малярийного плазмодия путем меланотической инкапсуляции — отложения меланина на поверхности вторгшегося патогена, или путем лизиса оокинет при миграции в средней кишке комара. Комары могут сдерживать развитие и распространение паразита путем разрушения спорозоитов при миграции в слюнные железы через гемолимфу. Однако развитие патогенов в некомпетентных переносчиках может вызвать высокий уровень смертности насекомых [32].

В контексте исследования распространения возбудителей трансмиссивных заболеваний высказано предположение, что уменьшение численности переносчиков увеличит интенсивность передачи паразитов. Снижение конкуренции переносчиков за доступ к позвоночному хозяину становится движущим фактором эволюции в отношении повышения вирулентности патогена [33, 34]. Патогены подвергаются селективному эволюционному давлению, зависящему от их способа передачи и распространения. Патогены, такие как DENV, могут эволюционировать в сторону фенотипов с более высокой вирулентностью для позвоночного хозяина, чем родственные патогены, в жизненном цикле которых только один хозяин [32].

Существует несколько естественных природных факторов, ограничивающих распространение DENV и направляющих его развитие в сторону более высокой вирулентности. Так, температура окружающей среды влияет на возникновение эпидемий лихорадки денге, изменяя векторную компетентность *Aedes* [35]. Жизненный цикл комара протекает при умеренной температуре окружающей среды, в диапазоне 25–30°C, повышение

температуры свыше 40°C вызывает гибель яиц, личинок, куколок и имаго, а при снижении температуры ниже 10°C прекращается развитие очередной стадии жизненного цикла как комара, так и вируса. Таким образом, векторная компетентность *A. aegypti* определяется условиями окружающей среды [35]. Помимо этого, существуют облигатные внутриклеточные симбионты членистоногих, грамотрицательные плеоморфные бактерии семейства *Ehrlichia*, рода *Wolbachia*, которые инфицируя комаров, снижают их векторную компетентность, ограничивая распространение DENV [28].

МЕТОДЫ БОРЬБЫ

Актуальность исследования темы лихорадки денге обусловлена пробелами в построении схем лечебных и профилактических мероприятий по борьбе с вирусом DENV. В литературе ключевые проблемы обозначаются как недостаточная эффективность одобренных вакцин, отсутствие противовирусной терапии с доказанной клинической эффективностью, высоким риском развития тяжелых форм заболевания [3]. Распространение DENV, вероятно, происходит за счет человеческого фактора. На протяжении многих лет органы здравоохранения обращали внимание на распространение вирусов денге инфицированными комарами, реализуя программы по борьбе с ними в международных аэропортах путем распыления инсектицидов в пассажирских салонах прибывающих самолетов. Однако эти усилия по предотвращению проникновения инфицированных DENV комаров на новые территории не подкреплены доказательствами, о чем свидетельствует эпидемиологическая обстановка по заболеваемости лихорадкой денге. Наиболее вероятным источником DENV по всему миру являются люди, инфицированные вирусом [18]. Масштабы пассажирского и грузового сообщения, массовая миграция и туризм обуславливают возникновение эпидемий.

Методы ограничения распространения DENV, вероятно, должны подразумевать комплексную программу снижения заболеваемости лихорадкой денге. Меры, направленные на выявление и лечение заболевших, профилактику инфицирования у человека, комаров и резервуарных хозяев, а также меры воздействия на возбудителя заболевания, включающие развитие стратегий вирусного ингибирования в критические точки жизненного цикла патогена в позвоночном и беспозвоночном хозяевах, могут стать частью этого комплекса мер. Исследования белковых взаимодействий в треугольнике «DENV, человек, беспозвоночный хозяин» ведутся с целью определения эффективных мишеней для ограничения распространения вируса и кажутся наиболее перспективными [27, 36, 37]. В экспериментальном исследовании было продемонстрировано наличие DENV-ассоциированных белков, тесно связанных с процессами репликации, транскрипции, трансляции, иммунитета, транспорта и метаболизма

у DENV, позвоночного и беспозвоночного хозяев. Это указывает наличие общих требований к хозяину для протекания жизненного цикла DENV [37]. В настоящий момент ключевые белковые взаимодействия вируса с организмами хозяев не определены.

Надежды возлагают также и на новые высокотехнологические методы, такие как, например, трансгенные технологии. Высказывались предположения о генной модификации беспозвоночных переносчиков, позволяющей снизить или устранить их способность передавать инфекционные заболевания, однако существуют сомнения в технической осуществимости подобных проектов [37]. В исследовании, проведенном Buchman et al. в 2020 г., был предложен метод стерилизации насекомых. На стадии дробления для эмбрионов комаров проводили трансфекцию плазмиды, содержащей одноцепочечный фрагмент антитела человека к вирусу DENV — 1C19 ScFv. Полученные генно-модифицированные комары были устойчивы к заражению всеми серотипами DENV и не отличались от немодифицированных по параметрам приспособленности, плодовитости и фертильности самцов и самок, успешности спаривания самцов и продолжительности жизни [31]. Снижение векторной компетентности беспозвоночного переносчика также выступает перспективным направлением для разработки эффективных генетических стратегий контроля DENV.

Нами не было обнаружено сообщений о существовании вероятности заражения разными серотипами и генотипами в подтипах DENV человека или беспозвоночного переносчика одновременно. Однако в научной литературе сообщается о возможности долгосрочной передачи дефектных геномов DENV в природе. Так, линия DENV-1, приобретшая мутацию стоп-кодона в гене оболочки, была обнаружена как у людей, так и у комаров в Мьянме [38]. Дефектные геномы, потерявшие крупные участки нуклеотидных последовательностей, имеют преимущество в репликации по сравнению с полноразмерными родительскими геномами, но реплицируются только путем комплементации в присутствии коинфицирующих функциональных вирусов. Дефектные интерферирующие частицы конкурируют с функциональными вирусами, но также могут способствовать персистенции инфекции [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая скорость мутационного процесса DENV обуславливается несовершенством их РНК-зависимых РНК-полимераз, поставляя эволюционный материал в виде множества миссенс-мутаций, давлением отбора направляя развитие вируса в сторону большей вирулентности для позвоночных и беспозвоночных хозяев. Источником распространения вируса по земному шару служат инфицированные люди. Увеличивающиеся масштабы пассажирского и грузового сообщения являются причиной возникновения эпидемий при попадании определенного

серотипа DENV на территорию, где ранее циркулировал иной серотип. Первостепенное внимание в исследованиях стоит уделять мерам, направленным на выявление и лечение инфицированных людей, профилактические мероприятия для ограничения инфицирования человека и беспозвоночного хозяина. В этом контексте наиболее перспективными кажутся исследования, проводимые в области взаимозависимого белкового взаимодействия и протеомики DENV, комаров рода *Aedes* и человека. Нарушение взаимозависимого белкового взаимодействия на разных стадиях жизненного цикла DENV и позвоночного или беспозвоночного хозяина способно нарушить механизм вторжения вируса в клетку, транскрипцию и трансляцию его генома.

Меры борьбы с распространением инфекции путем сокращения численности беспозвоночного переносчика не оказали существенного влияния на эпидемиологическую обстановку по заболеваемости лихорадкой денге. Устранение мест размножения переносчиков и прерывание их жизненных циклов кажется провоцирующим фактором для расширения спектра видового разнообразия беспозвоночных переносчиков DENV в результате адаптации вируса к изменившимся условиям окружающей среды. Поэтому пристальное внимание стоит уделять именно поиску и разъяснению критических точек в инфицировании DENV комаров и человека. Рост количества завозных случаев на территории РФ говорит о необходимости введения мер по информированию населения о распространенных в тропических и субтропических регионах трансмиссивных болезнях и минимизации контактов с предположительно инфицированным переносчиком.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Личный вклад каждого автора: М.О. Соколова — обзор литературы, написание текста статьи; А.И. Соловьев — внесение окончательной правки; Д.Б. Блюмкин, О.В. Мальцев, М.-Т. Льюнг, П.А. Соловьева — обзор литературы.

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

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

Этическая экспертиза. Этическая экспертиза не проводилась, так как статья носит обзорный характер.

ADDITIONAL INFO

Author contributions: All authors made substantial contributions to the conceptualization, investigation and manuscript preparation, and reviewed and approved the final version prior to publication. Personal contribution of each author: M.O. Sokolova: sources review, writing—original draft;

A.I. Solovyov: writing—review & editing; D.B. Blyumkin: sources review; O.V. Mal'tsev, M.-T. Luong, P.A. Solovyova: sources review.

Funding sources: The authors declare no external funding was received for the study.

Conflict of interests: The authors declare no explicit or potential conflicts of interests associated with the publication of this article.

Ethics approval: No ethics approval was required as the article represents a review.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Weaver SC, Vasilakis N. Molecular evolution of dengue viruses: Contributions of phylogenetics to understanding the history and epidemiology of the preeminent arboviral disease. *Infection, Genetics and Evolution*. 2009;9(4):523–540. doi: 10.1016/j.meegid.2009.02.003
- Nafeev AA, Il'mukhina LV. Dengue fever in Russia: problems of diagnostics. *Clinical Medicine*. 2017;95(2):154–157. doi: 10.18821/0023-2149-2017-95-2-154-157 EDN: YJXXWD
- Pshenichnaya NYu, Luzhetskaya AA, Konnova YuA, et al. Experience in the treatment of severe dengue fever with riamilovir. *Infectious Diseases*. 2024;22(2):133–136. doi: 10.20953/1729-9225-2024-2-133-136 EDN: WCLWES
- Nagy O, Nagy A, Koroknai A, et al. Diagnosis of dengue virus infections imported to hungary and phylogenetic analysis of virus isolates. *Diagnostics*. 2023;13(5):873. doi: 10.3390/diagnostics13050873
- Han A, Sun B, Sun Z, et al. Molecular Characterization and Phylogenetic Analysis of the 2019 Dengue Outbreak in Wenzhou, China. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2022;12:829380. doi: 10.3389/fcimb.2022.829380
- Sun J, Zhang H, Tan Q, et al. The epidemiological characteristics and molecular phylogeny of the dengue virus in Guangdong, China, 2015. *Sci Rep*. 2018;8(1):9976. doi: 10.1038/s41598-018-28349-2
- Zhao L, Guo X, Li L, et al. Phylodynamics unveils invading and diffusing patterns of dengue virus serotype-1 in Guangdong China from 1990 to 2019 under a global genotyping framework. *Infectious diseases of poverty*. 2024;13(1):43. doi: 10.1186/s40249-024-01211-6
- Mendez JA, Use-Ciro JA, Domingo C, et al. Phylogenetic reconstruction of dengue virus type 2 in Colombia. *Virology Journal*. 2012;9:64. doi: 10.1186/1743-422X-9-64
- Drumond BP, Fagundes LGS, Roch RP, et al. Phylogenetic analysis of Dengue virus 1 isolated from South Minas Gerais, Brazil. *Brazilian journal of microbiology*. 2016;47(1):251–258. doi: 10.1016/j.bjm.2015.11.016
- Dorji T, Yoon I-K, Holmes EC, et al. Diversity and Origin of Dengue Virus Serotypes 1, 2, and 3, Bhutan. *Emerging Infectious Diseases*. 2009;15(10):1630–1632. doi: 10.3201/eid1510.090123
- Tuan LV, Van NTT, Quan NH, Duoc PT. Phylogeny of Dengue virus type 2 isolated in the Central Highlands, Vietnam. *Int J Trop Biol*. 2017;65(2):819–826. doi: 10.15517/rbt.v65i2.23535
- Tabachnick WJ. Climate Change and the Arboviruses: Lessons from the Evolution of the Dengue and Yellow Fever Viruses. *Annual Review of Virology*. 2016;3:125–145. doi: 10.1146/annurev-virology-110615-035630
- Ali A, Ali I. The Complete genome phylogeny of geographically distinct dengue virus serotype 2 isolates (1944–2013) supports further groupings within the cosmopolitan genotype. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138900. doi: 10.1371/journal.pone.0138900
- Bell SM, Katzelnick L, Bedford T. Dengue genetic divergence generates within-serotype antigenic variation, but serotypes dominate evolutionary dynamics. *eLife*. 2019;8:e42496. doi: 10.7554/eLife.42496
- Araf Y, Ullah MA, Faruqi NA, et al. Dengue outbreak is a global recurrent crisis: review of the literature. *Electronic Journal of General Medicine*. 2021;18(1):em267. doi: 10.29333/ejgm/8948
- Roy SK, Bhattacharjee S. Dengue virus: epidemiology, biology, and disease aetiology. *Canadian journal of microbiology*. 2021;67(10):687–702. doi: 10.1139/cjm-2020-0572
- Borges de Souza UJ, Macedo YSM, Santos RN, et al. Circulation of Dengue Virus Serotype 1 genotype V and Dengue Virus Serotype 2 genotype III in Tocantins State, Northern Brazil, 2021–2022. *Viruses*. 2023;15(11):2136. doi: 10.20944/preprints202309.1376.v1
- Halstead SB. Dengue Virus – Mosquito Interactions. *Annual Review of Entomology*. 2008;53:273–291. doi: 10.1146/annurev.ento.53.103106.093326
- Araujo J, Nogueira R, Schatzmayr HG, et al. Phylogeography and evolutionary history of dengue virus type 3. *Infection, Genetics and Evolution*. 2009;9(4):716–725. doi: 10.1016/j.meegid.2008.10.005
- Atif M, Imran M, Qamar Z, et al. Phylogeny of dengue virus 2 based upon the NS3 gene among USA, Thailand, Singapore, Japan and Philippine. *Journal of Human Virology & Retrovirology*. 2016;3(5):119–122. doi: 10.15406/jhvr.2016.03.00110
- Islam A, Deeba F, Tarai B, et al. Global and local evolutionary dynamics of Dengue virus serotypes 1, 3, and 4. *Epidemiology and Infection*. 2023;151:e127. doi: 10.1017/S0950268823000924
- Kyle JL, Harris E. Global Spread and Persistence of Dengue. *Annual Review of Microbiology*. 2008;62:71–92. doi: 10.1146/annurev.micro.62.081307.163005
- Hill V, Cleemput S, Fonseca V, et al. A new lineage nomenclature to aid genomic surveillance of dengue virus. *PLoS biology*. 2024;22(9):e3002834. doi: 10.1371/journal.pbio.3002834
- Qiu M, Zhao L, Li J. Beyond mosquito vectors: atypical transmission routes of dengue virus. *Journal of Microbiology and Modern Techniques*. 2023;7(1):103.
- Chew M-F, Poh K-S, Poh C-L. Peptides as therapeutic agents for dengue virus. *International Journal of Medical Sciences*. 2017;14(13):1342–1359. doi: 10.7150/ijms.21875
- Pimenova EV, Khrapova NP, Zamarina TV. Advances in the study of dengue virus: models of cell lines and the possibility of their use. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2020;(1(73)):14–19. doi: 10.19163/1994-9480-2020-1(73)-14-19 EDN: PYGPVU
- Mairiang D, Zhang H, Sodja A, et al. Identification of New Protein Interactions between Dengue Fever Virus and Its Hosts, Human and Mosquito. *PLoS One*. 2013;8(1):e53535. doi: 10.1371/journal.pone.0053535
- Siriphanitchakorn T, Kini M, Ooi EE, Choy MM. Revisiting dengue virus–mosquito interactions: molecular insights into viral fitness. *Journal of General Virology*. 2021;102:001693. doi: 10.1099/jgv.0.001693
- Ramesh K, Walvekar VA, Wong B, et al. Increased Mosquito Midgut Infection by Dengue Virus Recruitment of Plasmin Is Blocked by an Endogenous Kazal-type Inhibitor. *iScience*. 2019;21:564–576. doi: 10.1016/j.isci.2019.10.056
- Behura SK, Gomez-Machorro C, de Bruyn B, et al. Influence of mosquito genotype on transcriptional response to dengue virus infection. *Functional & integrative genomics*. 2014;14(3):581–589. doi: 10.1007/s10142-014-0376-1

31. Buchman A, Wang H-W, Gamez S, et al. Broad dengue neutralization in mosquitoes expressing an engineered antibody. *PLoS Pathog.* 2020;16(1):e1008103. doi: 10.1371/journal.ppat.1008103
32. Dutra AD, Poulin R, Ferreira FC. Evolutionary consequences of vector-borne transmission: how using vectors shapes host, vector and pathogen evolution. *Parasitology.* 2022;149:1667–1678. doi: 10.1017/S0031182022001378
33. Pelosse P, Kribs-Zaleta CM, Ginoux M, et al. Influence of vectors' risk-spreading strategies and environmental stochasticity on the epidemiology and evolution of vector-borne diseases: the example of chagas' disease. *PLoS One.* 2013;8(8): e70830. doi: 10.1371/journal.pone.0070830
34. Gandon S. Evolution and manipulation of vector host choice. *The American Naturalist.* 2018;192(1):23–34. doi: 10.1086/697575
35. Liu Z, Zhang Q, Li L, et al. The effect of temperature on dengue virus transmission by Aedes mosquitoes. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* 2023;13:1242173. doi: 10.3389/fcimb.2023.1242173
36. Fansiri T, Fontaine A, Diancourt L, et al. Genetic Mapping of Specific Interactions between Aedes aegypti Mosquitoes and Dengue Viruses. *PLoS Genetics.* 2013;9(8):e1003621. doi: 10.1371/journal.pgen.1003621
37. Guo X, Xu Y, Bian G, et al. Response of the mosquito protein interaction network to dengue infection. *BMC Genomics.* 2010;11:380. doi: 10.1186/1471-2164-11-380
38. Lambrechts L, Lequime S. Evolutionary dynamics of dengue virus populations within the mosquito vector. *Current Opinion in Virology.* 2016;21:47–53. doi: 10.1016/j.coviro.2016.07.013.hal-01445721

ОБ АВТОРАХ

***Соколова Маргарита Олеговна**, преподаватель кафедры биологии; адрес: Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0002-3457-4788; eLibrary SPIN: 3683-6054;

Соловьев Алексей Иванович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой биологии; ORCID: 0000-0002-3731-1756; eLibrary SPIN: 2502-8831

Блюмкин Джордж Борисович, преподаватель кафедры биологии; ORCID: 0009-0006-8094-8222

Мальцев Олег Вениаминович, канд. мед. наук, зам. нач. кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний); ORCID: 0000-0002-6286-9946; eLibrary SPIN: 3570-2580

Лыонг Мо Тхи, канд. хим. наук; ORCID: 0000-0002-6035-5933; eLibrary SPIN: 3460-3083

Соловьева Полина Алексеевна, ординатор кафедры (инфекционных болезней (с курсом паразитологии и тропических болезней); ORCID: 0009-0000-9753-8322; eLibrary SPIN: 8455-6679

Усков Александр Николаевич, д-р мед. наук, доцент, начальник отдела организации оказания медицинской помощи взрослым; ORCID: 0000-0003-3185-516X; eLibrary SPIN: 2297-6884

AUTHORS' INFO

***Margarita O. Sokolova**, Lecturer of the Biology Department; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Peterburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0002-3457-4788; eLibrary SPIN: 3683-6054

Aleksey I. Solovyov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor, the Head of the Biology Department; ORCID: 0000-0002-3731-1756; eLibrary SPIN: 2502-8831

George B. Blumkin, lecturer of the Biology Department; ORCID: 0009-0006-8094-8222

Oleg V. Mal'tsev, MD, Cand. Sci. (Medicine), the Deputy Head of the Infectious Diseases Department (with a course in medical parasitology and tropical diseases); ORCID: 0000-0002-6286-9946; eLibrary SPIN: 3570-2580

Mo Thi Luong, Cand. Sci. (Chemistry); ORCID: 0000-0002-6035-5933; eLibrary SPIN: 3460-3083

Polina A. Solovyova, Resident of the Infectious Diseases Department (with a course in parasitology and tropical diseases); ORCID: 0009-0000-9753-8322; eLibrary SPIN: 8455-6679

Alexander N. Uskov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor, the Head of the Organization of Medical Care for Adults Department; ORCID: 0000-0003-3185-516X; eLibrary SPIN: 2297-6884

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author