

А.В. Демина, Н.А. Маркович, С.В. Нетесов

ЭНТЕРОВИРУСЫ. ЧАСТЬ 1: ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ, ТАКСОНОМИЯ, СТРОЕНИЕ ГЕНОМА, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

1-я муниципальная инфекционная клиническая больница, Новосибирск
ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, Кольцово

В обзоре обобщены литературные данные по классификации энтеровирусов, строению вириона и генома, их физическим и химическим свойствам, антигенным характеристикам вирусов, размножению в культуре клеток, патогенности для животных. Рассмотрены пути заражения и патогенез, патолого-анатомические особенности, иммунитет при энтеровирусной инфекции, природный резервуар и источники инфекции, пути и факторы передачи, молекулярная диагностика энтеровирусных инфекций.

Ключевые слова: энтеровирусы, геном, пути заражения, патогенность, пути передачи.

В последние годы стала намного яснее роль энтеровирусов в возникновении инфекций, а также в формировании соматической патологии. Это заставляет пересмотреть прежний взгляд на них, как на малозначащие патогены. Следовательно, возрос интерес к ним как в медицине и эпидемиологии, так и в вирусологии и молекулярной биологии.

В данном обзоре приведена характеристика энтеровирусов как патологических возбудителей. Описаны их классификация, строение, физические, химические и антигенные свойства. Рассматриваются размножение в культурах клеток и патогенность для животных. Отражены современные представления о путях и факторах передачи инфекции. Затронуты вопросы возникновения иммунитета и патолого-анатомические особенности течения и последствий. Кратко изложены история открытия энтеровирусов и научные разработки в этой области. Обобщены данные, изложенные в мировой литературе по данному вопросу.

История открытия

Полиомиелит как заболевание известен с древних времен. Полагают, что изображение молодого человека с атрофическими конечностями, найденное в Египте на каменной плите, датированной примерно 2000 г. до н.э., отражает последствия именно этого заболевания [1]. Первые клинические описания полиомиелита

можно найти с 1800-х гг. в сообщениях о случаях паралича, сопровождавшихся лихорадкой [2]. В 1840 г. J. Heine (1800–1879, нем. хирург-ортопед), опубликовал монографию, более детально описывающую последствия полиомиелита. Позднее его работы, а также исследования известного шведского педиатра К.О. Medin (1847–1927) дали первое название этому заболеванию – болезнь Гейне – Медина.

В XX в. началась новая эра в исследовании полиомиелита, во многом благодаря открытию инфекционной природы этого заболевания. Впервые это было сделано в 1908 г. докторами Ландштейнером и Поппером посредством эксперимента по заражению обезьян гомогенатом тканей ЦНС от больных людей.

Позднее, в 1948 г. Долдорф и Сайклс выделили первый энтеровирус – Коксаки А – из фекалий парализованного ребенка из городка Коксаки (Coxsackie) в США при заражении мышей-сосунков. В 1949 г. доктором Мелником и его сотрудниками был изолирован первый вирус Коксаки В при заражении новорожденных мышей материалами от детей, больных серозным менингитом [3]. В дальнейшем были выделены и другие серотипы энтеровирусов Коксаки А и В.

Открытие в 50-х гг. доктором Эндерсом с коллегами [4] способа размножения вируса полиомиелита в культурах клеток приматов

Таблица

Таксономические виды энтеровирусов и входящие в виды серотипы

Виды энтеровирусов	Серотипы
Энтеровирус человека А	16 (Коксаки А 2-8, 10, 12, 14, 16; EV 71, EV 76, EV 89-91)
Энтеровирус человека В	53 (Коксаки А 9; Коксаки В 1-6; ЕСНО 1-7, 9, 11-21, 24-27, 29-33; EV 69, EV 73-75, EV 77, EV 78, EV 79-88, EV 100-101)
Энтеровирус человека С	12 (Коксаки А 1, 11, 13, 17, 19-22, 24, PV 1-3)
Энтеровирус человека D	2 (EV 68, 70)
Обезьяний энтеровирус А*	1 (SEV-A1)
Бычий энтеровирус	2 (BEV-1, BEV-2)
Энтеровирус свиней А**	3
Энтеровирус свиней В	2 (PEV-9 и PEV-10)

Энтеровирусы 79–101, которые еще не включены в классификацию Международным комитетом по таксономии вирусов, выделены курсивом;

* вид обезьяньего энтеровируса А состоит из трех вирусов обезьян, выделенных в 1950-х гг. (SV4, SV28 и SA4), и бляшечного вируса А-2 (A-2 plaque virus). Тесные молекулярные связи всех четырех вирусов означают, что они принадлежат одному серотипу, энтеровирусу обезьян А1 (SEV-A1). Принадлежность остальных вирусов обезьян в настоящее время рассматривается <http://www.picornaviridae.com/enterovirus/unassigned/EV_unassigned_seq.htm>;

** энтеровирус свиней А в настоящее время предложено отнести к другому роду.

способствовало выделению большого числа новых энтеровирусов, в том числе и апатогенных для лабораторных животных.

В 1951 г. были выделены первые штаммы энтеровирусов из фекалий здоровых детей, позднее от детей, больных серозным менингитом [5], и показано существование нескольких серотипов таких вирусов. Вначале, из-за отсутствия сведений о связи этих вирусов с заболеваниями человека, они получили название вирусов-сирот, которое затем было преобразовано в название вирусы ЕСНО (Enteric Cytopathogenic Human Orphan) — кишечные цитопатогенные человеческие сиротские [6]. Позднее выяснилось, что вирусы ЕСНО могут быть причиной весьма серьезных заболеваний.

Энтеровирусы были выделены в отдельную таксономическую группу в 1957 г., позднее их решили классифицировать как род в семействе пикорнавирусов (*Picornaviridae*).

Классификация энтеровирусов

Первоначальное разделение рода энтеровирусов человека на четыре вида (вирусы полиомиелита, Коксаки А, Коксаки В, ЕСНО) было основано на различиях в их патогенности для лабораторных животных или различиях в способности вызывать цитопатогенный эффект в культуре клеток приматов. Идентификация серотипов основывалась на различиях в нейтрализации инфекционности вирусов для животных или подавления цитопатогенной активности вирусов специфическими антисыворотками [7].

Всего выявлено 23 серотипа вируса Коксаки А, 6 серотипов Коксаки В, 28 серотипов вирусов ЕСНО, остальные вирусы нумеруют по порядку (энтеровирусы 68–101 типов) [8, 9]. Согласно последней версии классификации вирусов, принятой Международным комитетом по таксономии вирусов в 2003 г. в Париже и в 2006 г. в Сан-Франциско, основанной на молекулярно-биологических характеристиках вирусов, энтеровирусы человека сгруппированы в пять видов (полиовирусы и энтеровирусы человека А, В, С, D), входящих в род *Enterovirus*, который относится к семейству *Picornaviridae* (от *pico* — малый и *rna* — содержащий РНК). Кроме того, было решено сгруппировать остальные энтеровирусы в один вид обезьяньих, один вид бычьих и два вида энтеровирусов свиней (табл.).

Хотя по последнему отчету Международного комитета по классификации вирусов (2005) энтеровирусы человека разделены на пять видов (полиовирус, энтеровирусы человека А-D), рабочая группа по пикорнавирусам Международного комитета по классификации вирусов предложила отнести полиовирусы к виду энтеровирус человека С на основании сходства их геномов [10, 11]. Классификация пикорнавирусов, к которым относятся энтеровирусы, в настоящее время пересматривается, предложения рабочей группы по пикорнавирусам размещены на сайте http://www.picornastudygroup.com/proposals/2007/proposals_2007.htm.

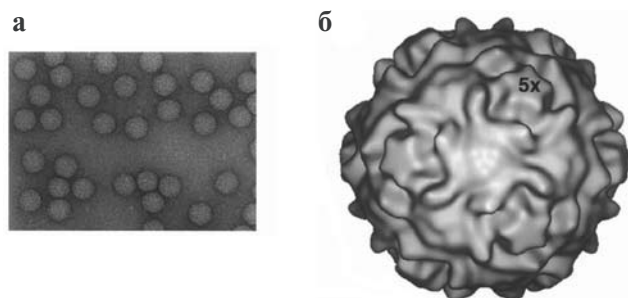


Рис. 1. Структура пикорнавирусов:

а — электронная микрофотография негативно окрашенных полиовирусов, увеличение в 270 000 раз; *б* — модель полиовируса 1 типа, Mahoney, выполнена посредством воссоздания изображения с использованием данных криоэлектронной микроскопии, разрешение 20 ангстрем [6]

Строение вириона и генома энтеновирусов

Структура вирионов энтеновирусов проста. Они обладают кубической симметрией и икосаэдрической формой капсида [12]. Диаметр вирусных частиц варьирует от 20 до 30 нм [6], они являются, пожалуй, самыми малыми по размеру РНК-вирусами (рис. 1).

Вирусный капсид состоит из 60 субъединиц [13], каждая из которых содержит четыре белка, VP1–VP4, и окружает РНК-содержащий одноцепочечный геном положительной полярности длиной от 7390 до 7450 нуклеотидов в зависимости от вида [7].

Энтеновирусная геномная РНК имеет особенность, состоящую в том, что с 5'-фосфатом геномной РНК ковалентно связан фосфамидной связью пептид VPg (*viral protein genome-linked*) [14, 15]. Геном энтеновирусов является моноцистронным, то есть имеет только одну открытую рамку считывания. Геном имеет 5'-нетранслируемую область (от 624 до 1199 нуклеотидов) [6] со сложной вторичной структурой РНК и включает в себя элементы, необходимые для репликации РНК и инициации трансляции. Вирусная РНК после вхождения в цитоплазму транслируется в виде одного полипротеина с молекулярной массой около 250 кДа, который расщепляется вирусными и клеточными протеазами сначала на три полипептида, а затем на четыре структурных (участок Р1) и семь неструктурных белков: протеазу 2А, гидрофобный белок 2В, обладающий АТФазной активностью белок 2С, имеющий гомологию с РНК-хеликазами (Р2), небольшой гидрофобный белок 3А, VPg, протеазу 3С и полимеразу 3В (Р3). Репликация РНК вируса происходит при участии репликативного комплекса, вклю-

чающего в себя все белки области Р3, а также 2В и 2С [7]. Промежуточные продукты процессинга, например 3СД и 3АВ, выполняют самостоятельные функции в репликации вируса (рис. 2).

Полимеразы энтеновирусов не обладают функцией коррекции ошибок, встречающихся при репликации генома, вследствие чего геномы энтеновирусов имеют высокую частоту мутаций. Поэтому даже клонированные препараты РНК-содержащих вирусов не являются генетически гомогенными, а представляют собой смесь вирионов с немного отличающимися последовательностями нуклеотидов [7], так называемые квазивиды. Энтеновирусы генетически и антигенно высоко вариабельны, в генетическое разнообразие вносит вклад также внутривидовая рекомбинация между серотипами [16].

Физические и химические свойства

Так как в составе энтеновирусов отсутствуют липиды, то они относительно устойчивы к действию эфира и растворителям жира. Они также относительно устойчивы к 70° спирту, 5 % раствору лизола, 3 % раствору фенола, понижению и повышению рН (от 3 до 10) [7, 17]. Обработка 0,3 % формальдегидом, 0,1 N HCl или свободным остаточным хлором в концентрации 0,3–0,5 мг/л ведет к быстрой инактивации энтеновирусов, однако присутствие органических веществ может оказывать защитное действие [7, 17]. Вирусная инактивация окислительными агентами, такими, как хлор, хлорамин, двуокись хлора (ClO_2) или озон [22], хорошо описана в литературе [18–22].

В замороженном состоянии активность энтеновирусов сохраняется в течение многих лет, при хранении в обычном холодильнике (от +4 до +6 °С) — в течение нескольких недель, а при комнатной температуре — на протяжении нескольких дней. Они выдерживают многократное замораживание и оттаивание без существенной потери активности [7, 17].

Инфекционность большинства энтеновирусов резко падает при 50 °С в течение 30 мин, но существуют термостабильные мутанты полиовируса [23]. Добавление к вирусной взвеси двухвалентных катионов магния в одномолярной концентрации сохраняет титр вируса при 50 °С практически неизменным в течение, по крайней мере, часа [24, 25].

Пастеризация молока при температуре 61,5 °С в течение 30 мин обеспечивает полную гибель энтеновирусов [26], при температуре 100 °С они инактивируются практически мгновенно [7, 17]. Энтеновирусы также быстро инактивируются

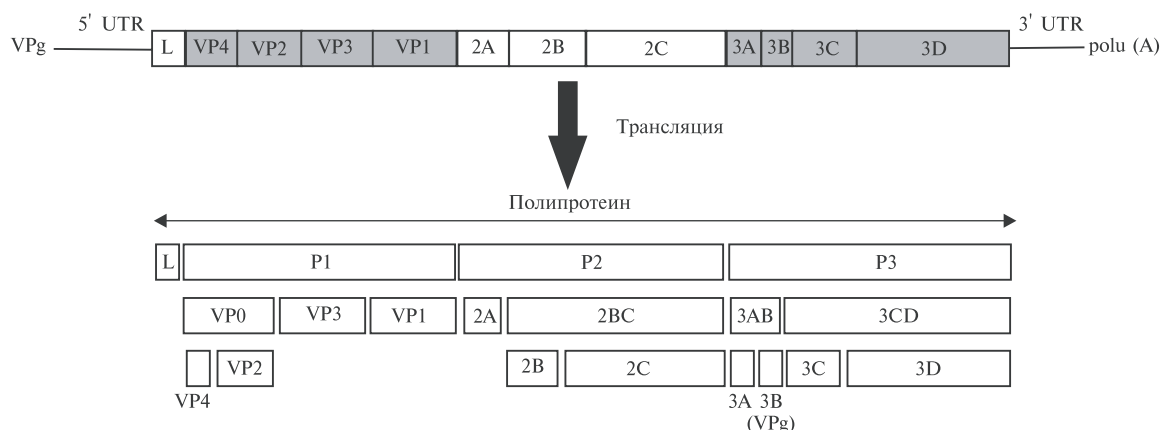


Рис. 2. Структура генома пикорнавирусов:

вверху — схема строения вирусной РНК: геном-связанный белок VPg на 5' конце, 5' нетранслируемая область, далее регион, кодирующий белок, 3' нетранслируемая область и поли А хвост; L — лидерный белок, кодируемый только геномами карбовирусов и афтовирусов (но не других пикорнавирусов); кодирующие регионы для вирусных белков выделены серым цветом;

внизу — модель процессинга пикорнавирусных полипротеинов: синтезированный полипротеин сначала разрезается на три части (P1, P2 и P3) путем расщепления двумя вирусными протеиназами 2A и 3C; указаны промежуточный и конечные продукты расщепления; протеиназа, отвечающая за расщепление VP0, пока не выявлена

под воздействием ультрафиолетового облучения. Высушивание значительно снижает титр вируса, однако степень его уменьшения зависит от пористости поверхности и материала, в котором содержится вирус [27].

Антигенные характеристики вирусов

На основании того, как энтеровирусы реагируют с выработанными на них антителами, их разделяют на серотипы. Так, между некоторыми энтеровирусами существует антигенное родство, которым обладают, например, вирусы Коксаки А3 и А8; А11 и А15; А13 и А18; ЕСНО1 и 8; ЕСНО12 и 29; ЕСНО6 и 30 [28].

Многие энтеровирусы обладают способностью агглютинировать эритроциты человека группы 0, а, например, вирус Коксаки А7 агглютинирует и куриные эритроциты. Способность агглютинировать эритроциты является свойством того или иного серотипа. Из-за отсутствия гемагглютинирующей активности у отдельных штаммов гемагглютинация не может быть использована для окончательной идентификации, но оказывает большую помощь на первых этапах изучения свойств выделенного штамма. Титры гемагглютинирующей активности энтеровирусов могут достигать значений 1:2048 [7, 17].

Размножение в культуре клеток

Лучше всего энтеровирусы размножаются в эпителиальных клетках приматов и человека. Так, все три типа вируса полиомиелита хорошо размножаются в культурах первичных и перевиваемых клеток почек обезьян и перевиваемых

клеток человека HeLa, RD, Нер-2 [7, 17]. Вирусы Коксаки группы В активно размножаются в культурах почечных клеток обезьян и во многих типах клеток человеческого происхождения. Вирусы Коксаки В3, В4 и В5 могут размножаться также в культурах почечных клеток хомяков, свиней, ягнят и мышей. Таким образом, выделение вирусов Коксаки А во многих случаях может быть проведено на культурах клеток приматов [7, 17]. Некоторые вирусы Коксаки А не размножаются в культурах клеток, в этом случае для их выделения и изучения следует использовать новорожденных белых мышей [6]. Исследуемую пробу вводят тремя разными методами: подкожный, внутрибрюшинный или внутримозговой. Если количество мышей-сосунков ограничено, можно заразить три группы животных одного помета разными путями одновременно [7, 17].

Вирусы ЕСНО (исключая тип 21) хорошо размножаются в первичных культурах клеток почек обезьян и почти всегда вызывают характерные цитопатические изменения [6]. Большинство вирусов ЕСНО способно к росту в первичных и перевиваемых клетках человеческого происхождения, некоторые из последних, например RD, не менее чувствительны, чем первичные культуры для выделения вирусов [7, 17].

Размножение энтеровирусов в культурах клеток обычно сопровождается развитием характерного цитопатогенного эффекта [6]: клетки

округляются, сморщиваются, в ядрах наблюдаются пикнотические изменения, с развитием процесса меняются светопреломляющие свойства клеток, в конечной фазе дегенерации они разрушаются и отпадают от культуральной поверхности.

При электронно-микроскопическом исследовании ультратонких срезов клеток, инфицированных энтеровирусами, обнаруживают цитоплазматические кристаллы, образованные плотными сферическими частицами диаметром каждой 17–28 мкм [7, 17].

В культурах восприимчивых клеток под агаровым покрытием различные представители групп энтеровирусов образуют негативные колонии (бляшки). Данный метод широко используют при проведении научных исследований с энтеровирусами.

На протяжении последних 20–25 лет для работ с энтеровирусами (выделение, титрование, типирование) наиболее широко используют клетки RD (рабдомиосаркомы человека). Клетки RD высокочувствительны к вирусам полиомиелита, ЕСНО, большинству вирусов Коксаки А и, как правило, не чувствительны к вирусам Коксаки В. Широко используют также высокочувствительные к энтеровирусам, и в частности к вирусам Коксаки В, перевиваемые клетки Нер-2 (эпидермоидной карциномы человека) [6, 7, 17].

Патогенность для животных

К полиовирусам чувствительны шимпанзе, макаки-резус и зеленые мартышки [29], а серотип 2 полиовируса вызывает заболевание у хлопковых крыс и белых мышей. Таким же спектром патогенности обладают некоторые вирусы Коксаки А, а все другие вирусы Коксаки вызывают болезнь только у мышей-сосунков [6].

Прототипные многократно культивированные на культурах клеток штаммы вирусов ЕСНО, как правило, не вызывают у лабораторных животных выраженного заболевания [6]. В последние годы отечественными исследователями было установлено, что штаммы вирусов ЕСНО11 и ЕСНО19, выделенные от детей, больных увеитом или сепсис-подобным заболеванием, являются чрезвычайно патогенными для обезьян при внутривенном заражении. При этом животные погибали в первые дни после заражения при симптомах сверхострого некроза печени. В параллельно проведенных опытах прототипные штаммы вирусов ЕСНО11 и ЕСНО19 не вызывали сколько-нибудь существенной патологии у животных [8].

Клинические синдромы при энтеровирусных инфекциях человека

Энтеровирусы могут вызывать гепатит, герпангину, диарею новорожденных и детей младшего возраста, заболевания верхних дыхательных путей и пневмонию, в том числе пневмонию новорожденных, контагиозный насморк, летальный отек легких, лихорадочное заболевание, острый геморрагический конъюнктивит, острый фарингит, параличи (от полных до легкой слабости мышц), перикардит, миокардит, плевродинию, серозный (асептический) менингит, полиомиелит, тяжелую системную инфекцию новорожденных, менингоэнцефалит, увеит, экзантемы, в том числе экзантему полости рта и конечностей, энцефалит, атаксию, синдром Гильена-Барре, эпидемическую миалгию [6, 7]. Следует отметить, что одни и те же клинические синдромы могут вызывать энтеровирусы разных серотипов, а энтеровирус одного и того же серотипа может вызывать разные клинические проявления от тяжелых паралитических заболеваний с высокой летальностью до легких лихорадочных заболеваний. Инфекция энтеровирусами может протекать и бессимптомно.

Пути заражения и патогенез

Энтеровирусы проникают в организм преимущественно через слизистую оболочку верхних отделов респираторного и пищеварительного трактов. Отдельные виды, например энтеровирус 70, вызывающий острый геморрагический конъюнктивит, могут проникать в организм человека через слизистые глаз [6]. В ряде случаев на месте ворот инфекции возникают изменения в виде поражения слизистых оболочек (синдром острого респираторного заболевания, фарингиты, герпангина). После накопления вируса в месте первичного размножения возбудитель проникает в кровь. Вирусемия ведет к дальнейшему размножению вируса в клетках ретикулоэндотелиальной системы и, наконец, в клетках поражаемых органов (головной и спинной мозг, мягкие мозговые оболочки, миокард, кожа, внутренние органы) [2]. Вирус определяется в носоглотке в первые три-четыре дня (не более 7 дней) после заражения как при клинически выраженной инфекции, так и в бессимптомных случаях. Вирус выделяется с фекалиями в течение трех-четырех недель (не более пяти недель), а у лиц с агаммаглобулинемией и гипогаммаглобулинемией может выделяться в течение нескольких лет [6, 7, 17, 30, 31].

Энтеровирусы обладают тропизмом к нервной ткани, мышцам и эпителиальным клеткам, что проявляется и в клинической картине болезни, а также в морфологических изменениях тканей. Некоторое значение имеет лимфогенное распространение вирусов. У беременных возможно внутриутробное поражение плода [2].

Патолого-анатомические особенности

В тяжелых случаях полиомиелитоподобных заболеваний обнаруживают большие поражения центральной нервной системы, преимущественно в передних рогах спинного мозга, центрах продолговатого мозга и редко — в передних отделах мозга [6].

Вирусы Коксаки В могут вызывать у новорожденных детей тяжелые генерализованные заболевания. Характерная патологическая картина включает очаговые некрозы, сопровождающиеся инфильтрацией лимфоцитами и полиморфноядерными лейкоцитами. Эти изменения наиболее значительны в сердце, но обнаруживаются также в головном и спинном мозге, печени, почках и надпочечниках. Вирусы Коксаки В могут поражать серое и белое вещество центральной нервной системы, вызывая картину менингоэнцефалита [7, 17].

Инфекция энтеровирусами в перинатальном периоде и в первый год жизни иногда вызывает молниеносно протекающее сепсис-подобное заболевание со смертельным исходом. Характерными патогистологическими изменениями являются диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром) и некроз печени [7, 17, 32, 33].

При энтеровирусном увеите разрушаются пигментный слой радужки и цилиарного тела, мышца сфинктера зрачка. В поздние сроки (через 2–12 лет) наступает фиброз и атрофия радужки, зарастание эндотелием зоны оттока с развитием глаукомы [2, 7, 17,].

Иммунитет при энтеровирусной инфекции

После заражения энтеровирусами прежде всего вырабатываются вируснейтрализующие антитела, сначала класса IgM, а затем — IgG, которые продолжают нарабатываться в течение всей жизни, хотя и с постепенным уменьшением титра [6]. Кроме гуморального иммунитета, развивается местная тканевая резистентность, по-видимому, обусловленная наличием в кишечнике повышенного содержания вируснейтрализующих антител, относящихся к IgA [6, 34]. Постинфекционный иммунитет — стойкий, но имеет типоспецифический характер. Небольшившие иногда приобретают иммунитет путем

иммунизации при бессимптомном вирусоносительстве или после абортивных форм энтеровирусных инфекций [6].

Следует отметить, что заражение одним типом энтеровирусов может приводить к появлению низкого уровня быстро исчезающих антител к другим типам [7, 17].

Природный резервуар

Основным естественным хозяином энтеровирусов является человек. Из-за отсутствия иммунитета дети наиболее восприимчивы к инфекции энтеровирусами и служат основными их распространителями. При низком санитарно-гигиеническом уровне жизни зараженность детей в группах может достигать до 50 % [35, 36]. Уровень естественного иммунитета с возрастом увеличивается.

Отмечают преобладание лиц мужского пола среди пациентов до 20 лет, но не среди пациентов старше 20 лет [11, 37].

Энтеровирусы распространены повсеместно. В странах с тропическим и субтропическим климатом они циркулируют постоянно, а на территориях с умеренным климатом чаще встречаются в конце лета и начале осени. Характерно их быстрое распространение в виде скрытых или явных эпидемий [6].

Почти все энтеровирусы могут вызывать как спорадические случаи заболевания, так и быть причиной эпидемий и пандемий. Так, например, энтеровирус 70-го типа в 70–80-х гг. XX в. послужил причиной двухволновой пандемии геморрагического конъюнктивита с большим количеством неврологических осложнений. Заболевание поразило миллионы людей, проживавших в приморских тропических и субтропических регионах Африки, Юго-Восточной Азии и Центральной Америки [38].

Источники инфекции, пути и факторы передачи

Ведущий механизм передачи энтеровирусной инфекции — фекально-оральный. Возможен аспирационный механизм передачи вирусов, реализуемый через воздушно-капельный путь. Фекально-оральный путь передачи превалирует в местностях с наиболее плохим санитарным состоянием, а воздушно-капельный чаще встречается в развитых странах [39].

Важным путем заражения является контакт с загрязненными предметами с последующей аутоинокуляцией вируса через рот, нос или глаза [7, 17].

Энтеровирусы регулярно выделяют из сточных вод, и по их видовому составу и количественному содержанию в сточных водах можно

судить об их циркуляции на соответствующих территориях. Имеются данные о контаминации энтеровирусами поверхностных вод (озера, бассейны и т.д.), их изредка обнаруживали даже в хлорированной водопроводной воде [40, 41]. Доказана связь некоторых вспышек серозного менингита с потреблением контаминированной воды [42]. Использование неинaktivированных сточных вод для полива сельскохозяйственных угодий и сохранение вируса на овощах не является особо важным путем передачи вируса, однако также встречается [8].

Молекулярная диагностика

При проведении молекулярной диагностики и молекулярно-эпидемиологическом исследовании энтеровирусов наиболее часто определяют наличие в пробе VP1-района генома и полную или частичную последовательность нуклеотидов в VP1-области генома, поскольку результаты изучения последовательностей в этой относительно стабильной области генома, как правило, совпадают с результатами серотипирования и дают ценную информацию об индивидуальной характеристике штамма [6, 17, 43].

Заключение

В данном обзоре рассмотрены лишь некоторые аспекты изучения энтеровирусов как патологических возбудителей.

Клинические проявления и болезни, вызванные энтеровирусами человека, широко варьируют от бессимптомных инфекций и обычного насморка до смертельных случаев менингита, энцефалита и полиомиелита. Один и тот же серотип может вызывать разные клинические проявления и болезни, разные серотипы энтеровирусов могут вызвать одну и ту же болезнь. Рассмотрению этих заболеваний будет посвящена вторая часть обзора.

Таксономия энтеровирусов основана на молекулярно-биологических свойствах и постоянно обновляется. Так, в настоящее время полиовирусы относят к виду энтеровирусов человека С. В эволюции вирусов играют роль не только ошибки репликации РНК, но и внутривидовая рекомбинация.

Инактивацию энтеровирусов часто исследуют на примере вирусов полиомиелита, ее применение позволяет предупредить распространение энтеровирусных инфекций. Крупным достижением XX в. является возможность размножения многих энтеровирусов в культурах клеток.

В защите от энтеровирусов играет роль не только формирование антител, но и интерференция с другими серотипами энтеровирусов в кишечнике, что позволяет предупреждать

и лечить вызываемые ими болезни применением оральной полиомиелитной вакцины.

Энтеровирусы проникают в организм преимущественно через слизистую оболочку верхних отделов респираторного и пищеварительного трактов. Возбудитель острого геморрагического конъюнктивита может проникать через слизистую глаз. Энтеровирусы обладают тропизмом к нервной ткани, мышцам и эпителиальным клеткам, что проявляется и в клинической картине болезни, а также в морфологических изменениях тканей. Возможно также внутриутробное поражение плода у беременных.

Для диагностики все чаще применяется ОТ-ПЦР VP1-области генома с последующим полным или частичным ее секвенированием.

ENTEROVIRUSES. Part I: HISTORY OF DISCOVERY, TAXONOMY, GENOME STRUCTURE, EPIDEMIOLOGY

A.V. Demina, N.A. Markovich, S.V. Netesov

In this review there are summarized the published data on enterovirus taxonomy, its virion and genome structure, physical and chemical properties, viral antigenic characteristics, propagation in cell culture, pathogenicity for animals. The contagion ways and pathogenesis, pathologoanatomic features, immune response, natural reservoirs and sources of infection, transmission routes and factors, and molecular diagnostics of enteroviral infections are examined.

Литература

1. Johnson R. Meningitis, encephalitis, and poliomyelitis // *Viral Infections of the Central Nervous System*. 2nd ed. Philadelphia, 1998. 87–132.
2. Злобин В.И. Энтеровирусные инфекции // *Инфекционные болезни*. М., 1999. 302–307.
3. Melnick J.L., Shaw E.W., Curnen E.C. A virus isolated from patients diagnosed as non-paralytic poliomyelitis or aseptic meningitis // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1949. 71. 344–349.
4. Enders J.F., Weller T.H., Robbins F.C. Cultivation of the Lansing strain of poliomyelitis in cultures of various human embryonic tissues // *Science*. 1949. 109. 85–87.
5. Robbins F.C., Enders J.F., Weller T.H., Florentino G.L. Studies on the cultivation of poliomyelitis viruses in tissue culture. V. The direct isolation and serologic identification of virus strains in tissue culture from patients with nonparalytic and paralytic poliomyelitis // *Am. J. Hyg.* 1951. 54. 2. 286–293.
6. Pallansch M.A., Roos R.P. Enteroviruses: polioviruses, coxsackieviruses, echoviruses, and newer enteroviruses // *Fields' Virology*. (Ed. Knipe D.N. and Howley P.M.) 4th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 1 (24). 723–775.

7. Лашкевич В.А., Дроздов С.Г., Грачев В.П. и др. Неполиомиелитные энтеровирусные инфекции: эпидемиология, характеристика энтеровирусов, клиника, диагностика, профилактика: Методическое пособие / Федеральный центр Госсанэпиднадзора РФ. М., 2004.
8. Лобзин Ю.В., Пилипенко В.В., Громыко Ю.Н. Менингиты и энцефалиты. СПб., 2003. 55–60.
9. Ho M., Chen E.R., Hsu K.H., et al. An epidemic of enterovirus 71 infection in Taiwan. Taiwan Enterovirus Epidemic Working Group // N. Engl. J. Med. 1999. 341. 13. 929–935.
10. Brown B., Oberste M.S., Maher K., et al. Complete genomic sequencing shows that polioviruses and members of human enterovirus species C are closely related in the noncapsid coding region // J. Virol. 2003. 77. 16. 8973–8984.
11. Khetsuriani N., Lamonte-Fowlkes A., Oberst S., et al. Enterovirus surveillance United States, 1970–2005 / Centers for Disease Control and Prevention // MMWR Surveill. Summ. 2006. 55. 8. 1–20.
12. Caspar D.L., Klug A. Physical principles in the construction of regular viruses // Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 1962. 27. 1–22.
13. Rueckert R.R., Dunker A.K., Stoltzfus C.M. The structure of mouse-Elberfeld virus: A model // Proc. Natl Acad. Sci. U. S. A. 1969. 62. 3. 912–919.
14. Flanagan J.B., Petterson R.F., Ambros V., et al. Covalent linkage of a protein to a defined nucleotide sequence at the 5'-terminus of virion and replicative intermediate RNAs of poliovirus // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1977. 74. 3. 961–965.
15. Lee Y.F., Nomoto A., Detjen B.M., Wimmer E. A protein covalently linked to poliovirus genome RNA // Proc. Natl Acad. Sci. U. S. A. 1977. 74. 1. 59–63.
16. Simmonds P., Welch J. Frequency and dynamics of recombination within different species of human enteroviruses // J. Virol. 2006. 80. 1. 483–493.
17. Энтеровирусные заболевания: клиника, лабораторная диагностика, эпидемиология, профилактика: Методические указания (МУ 3.1.1.2130-06). М., 2006.
18. Engelbrecht R.S., Webber M.J., Salter B.L., Schmidt C.A. Comparative inactivation of viruses by chlorine // Appl. Environ. Microbiol. 1980. 40. 2. 249–256.
19. Shin G.-A., Sobsey M.D. Reduction of Norwalk virus, Poliovirus 1 and coliphage MS2 by monochloramine disinfection of water // Water Sci. Technol. 1998. 38. 12. 151–154.
20. Alvarez M.E., O'Brien R.T. Effects of chlorine concentration on the structure of Poliovirus // Appl. Environ. Microbiol. 1982. 43. 1. 237–239.
21. Alvarez M.E., O'Brien R.T. Mechanism of inactivation of Poliovirus by chlorine dioxide and iodine // Appl. Environ. Microbiol. 1982. 44. 5. 1064–1071.
22. Herbold K., Flehmig B., Botzenhart K. Comparison of ozone inactivation, in flowing water, of Hepatitis A virus, Poliovirus 1, and indicator organisms // Appl. Environ. Microbiol. 1989. 55. 11. 2949–2953.
23. Shiomi H., Urasawa T., Urasawa S., et al. Isolation and characterisation of poliovirus mutants resistant to heating at 50 degrees Celsius for 30 min // J. Med. Virol. 2004. 74. 3. 484–491.
24. Ackermann W.W., Fujioka R.S., Kurtz H.B. Cationic modulation of the inactivation of poliovirus by heat // Arch. Environ. Health. 1970. 21. 3. 377–381.
25. Dorval B.L., Chow M., Klibanov A.M. Stabilization of poliovirus against heat inactivation // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1989. 159. 3. 1177–1183.
26. Nissen E., Konig P., Feinstone S.M., Pauli G. Inactivation of hepatitis A and other enteroviruses during heat treatment (pasteurization) // Biologicals. 1996. 24. 4. 339–341.
27. Abad F.X., Pinto R.M., Bosch A. Survival of enteric viruses on environmental fomites // Appl. Environ. Microbiol. 1994. 60. 10. 3704–3710.
28. Mertens T., Pika U., Eggers H.J. Cross antigenicity among enteroviruses as revealed by immunoblot technique // Virology. 1983. 129. 2. 431–442.
29. Douglas J.D., Soike K.F., Raynor J. The incidence of poliovirus in chimpanzees (*Pan troglodytes*) // Lab. Anim. Care. 1970. 20. 2. 265–268.
30. Bellmunt A., May G., Zell R., et al. Evolution of poliovirus type I during 5.5 years of prolonged enteral replication in an immunodeficient patient // Virology. 1999. 265. 2. 178–184.
31. MacLennan C., Dunn G., Huissoon A.P. et al. Failure to clear persistent vaccine-derived neurovirulent poliovirus infection in an immunodeficient man // Lancet. 2004. 363. 9420. 1509–1513.
32. Chiou C.C., Liu W.T., Chen S.J., et al. Coxsackievirus B1 infection in infants less than 2 months of age // Am. J. Perinatol. 1998. 15. 3. 155–159.
33. Jankovic B., Pasic S., Kanjuh B., et al. Severe neonatal echovirus 17 infection during a nursery outbreak // Pediatr. Infect. Dis. J. 1999. 18. 4. 393–394.
34. Mahon B.P., Katrak K., Mills K.H. Antigenic sequences of poliovirus recognized by T cells: Serotype-specific epitopes on VP1 and VP3 and cross-reactive epitopes on VP4 defined by using CD4+ T-cell clones // J. Virol. 1992. 66. 12. 7012–7020.
35. Honig E.I., Melnick J.L., Isacson P., et al. An epidemiological study of enteric virus infections: poliomyelitis, coxsackie, and orphan (ECHO) viruses isolated from normal children in two socioeconomic groups // J. Exp. Med. 1956. 103. 2. 247–262.
36. Otatume S., Addy P. Ecology of enteroviruses in tropics. I. Circulation of enteroviruses in healthy infants

in tropical urban area // Jap. J. Microbiol. 1975. 19. 201–209.

37. Gondo K., Kusuhara K., Take H., et al. Echovirus type 9 epidemic in Kagoshima, southern Japan: Seroepidemiology and clinical observation of aseptic meningitis // Pediatr. Infect. Dis. J. 1995. 14. 9. 787–791.

38. Kew O.M., Nottay B.K., Hatch M.H., et al. Oligonucleotide fingerprint analysis of enterovirus 70 isolates from the 1980 to 1981 pandemic of acute hemorrhagic conjunctivitis: Evidence for a close genetic relationship among Asian and American strains // Infect. Immun. 1983. 41. 2. 631–635.

39. Kay R., Wu A., Kay R. Infections of the nervous system: an update on recent developments // Hong Kong Med. J. 2001. 7. 1. 67–72.

40. Амвросьева Т.В., Поклонская Н.В., Безручко А.А. и др. Молекулярная характеристика и филогенетический анализ энтеровирусов, вызвавших вспышки и сезонные подъемы заболеваемости в разных регионах Республики Беларусь // Журн. микробиол. 2006. 3. 17–21.

41. Lee S.-H., Lee C., Lee K.W., et al. The simultaneous detection of both enteroviruses and adenoviruses in environmental water samples including tap water with an integrated cell culture-multiplex-nested PCR procedure // J. Appl. Microbiol. 2005. 98. 5. 1020–1029.

42. Амвросьева Т.В., Богуш З.Ф., Казинец О.Н. и др. Вспышка энтеровирусной инфекции в Витебске в условиях загрязнения питьевой воды // Вопр. вирусол. 2004. 1. 7–9.

43. Oberste M.S., Nix W.A., Maher K., Pallansch M.A. Improved molecular identification of enteroviruses by RT-PCR and amplicon sequencing // J. Clin. Virol. 2003. 26. 3. 375–377.