

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-3-117-128>

ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРУСА ЭНЦЕФАЛОМИОКАРДИТА И ЕГО ЗООНОЗНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). ЧАСТЬ II. ПАТОГЕНЕЗ. КРУГ ВОСПРИИМЧИВЫХ ОРГАНИЗМОВ

А. А. Калайджян¹, А. Х. Каде², П. П. Поляков^{2,*}, А. И. Гудманова³

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт медицинской приматологии»,
ул. Мира, д. 177, г. Сочи, 354376, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Городская клиническая больница № 3 города Краснодара»
Министерства здравоохранения Краснодарского края,
ул. Айвазовского, д. 97, г. Краснодар, 350040, Россия

Аннотация

Среди факторов вирулентности ЭМКВ в литературе выделяют как непосредственное действие вирусных белков (B2*, L, 2A), так и воспалительную реакцию организма. В зависимости от штамма ЭМКВ и вида инфицированного животного существуют особенности в выраженности и характере клинических проявлений заболевания. Также установлены различия патогенетических механизмов тканевых поражений в зависимости от величины инфицирующей дозы вируса, как, например, при развитии ЭМКВ-индуцированного диабета. Действие вируса *in vivo* изучалось на примерах свиней, грызунов и обезьян. Круг поражаемых животных весьма широк, а инфекция распространена практически повсеместно. В том числе немало работ описывает достаточно высокую иммунологическую прослойку среди людей, а также вспышки заболеваний среди населения. Таким образом, ЭМКВ представляет опасность не только для зоопарков и приматологических центров, но имеет явный зоонозный потенциал.

Ключевые слова: вирус энцефаломиокардита, ЭМКВ-индуцированный диабет, ЭМКВ-индуцированный миокардит, факторы вирулентности ЭМКВ

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Калайджян А.А., Каде А.Х., Поляков П.П., Гудманова А.И. Характеристика вируса энцефаломиокардита и его зоонозный потенциал (обзор литературы). Часть II. Патогенез. Круг восприимчивых организмов. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26 (3): 117–128. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-3-117-128>

Поступила 12.04.2019

Принята после доработки 30.04.2019

Опубликована 26.06.2019

THE ENCEPHALOMYOCARDITIS VIRUS (EMCV) AND ITS ZONOTIC POTENTIAL (A LITERATURE REVIEW).

PART II. PATHOGENESIS. THE CIRCLE OF SUSCEPTIBLE ORGANISMS

Akop A. Kalajdzhjan¹, Azamat Kh. Kade², Pavel P. Polyakov^{2,*}, Alla I. Gudmanova³

¹ Scientific Research Institute of Medical Primatology,
Mira str., 177, Sochi, 354376, Russia

² Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

³ Krasnodar City Clinical Hospital No. 3, Ministry of Healthcare of Krasnodar Krai,
Aivazovskogo str., 97, Krasnodar, 350040, Russia

Abstract

According to literature data, both the direct action of (B2 *, L, 2A) viral proteins and the inflammatory response of the body are distinguished among the Encephalomyocarditis virus (EMCV) virulence factors. Depending on the EMCV strain and the type of the infected animal, the severity and nature of the disease is shown to be characterized by specific clinical manifestations. Differences in the pathogenetic mechanisms of tissue lesions depending on the magnitude of the virus infectious dose are established, e.g., in the development of EMCV-induced diabetes. The EMCV action was studied *in vivo* on such experimental animals as pigs, rodents and monkeys. The range of affected animals is extremely wide, with the infection being common almost everywhere. Thus, numerous works describe a fairly high immunological stratum among people, as well as disease outbreaks among the population. It is concluded that EMCV is dangerous not only for zoos and primatological centres, but also has a clear zoonotic potential.

Keywords: encephalomyocarditis virus, EMCV-induced diabetes, EMCV-induced myocarditis, EMCV virulence factors

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Kalaidzhyan A.A., Kade A.Kh., Polyakov P.P., Gudmanova A.I. The Encephalomyocarditis Virus (EMCV) and Its Zoonotic Potential (A Literature Review). Part II. Pathogenesis. The Circle of Susceptible Species. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(3): 117–128. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-3-117-128>

Submitted 12.04.2019

Revised 30.04.2019

Published 26.06.2019

Вирулентность ЭМКВ

Установлено, что ЭМКВ может вызывать миокардит, сахарный диабет, нарушения репродуктивной функции и поражения нервной системы. Важными факторами при инфицировании ЭМКВ являются вид животного, пол и возраст. На данный момент установлено несколько молекулярных детерминант, определяющих факторы вирулентности ЭМКВ. В этой главе мы опишем их и проясним, что еще следует учитывать в качестве потенциальных факторов вирулентности ЭМКВ [1].

Адгезия и инвазия — первый необходимый фактор вирулентности ЭМКВ — возможность вируса прикрепляться и проникать в клетку. Ре-

шающее значение на этапе адгезии и инвазии отдается вирусным капсидным белкам, способным связываться с клеточными рецепторами. Они могут рассматриваться в качестве пускового фактора патогенеза. Например, изолированная мутация, ведущая к замене аминокислоты (аланин 776) в полипротеине (в VP1 капсидном белке) D штамма ЭМКВ, делает вирус недиабетогенным. Эта мутация модифицирует естественную конформацию белка VP1, что нарушает сродство вируса к рецепторам β-клеток поджелудочной железы. Доказано, что ала776 играет решающую роль в инициации вирус-опосредованного поражения β-клеток, приводящего к развитию сахарного диабета. В отношении ЭМКВ-индуцированного диабета у мышей также важным

фактором является генетический фон. Описан аутомно-рецессивно наследуемый ген, определяющий уровень экспрессии рецепторов для вируса на поверхности β -клеток поджелудочной железы хозяев, вероятно, ответственный за чувствительность мышей [1]. Таким образом, в эксперименте было установлено, что SJL/J мыши предрасположены к ЭМКВ-индуцированному диабету, а C57BL/6 мыши — нет. Подобные различия в основном опосредованы меньшим числом рецепторов для вируса на поверхности β -клеток C57BL/6 мышей. Некоторые линии мышей (SJL/J, SWR/J, DBA2/J, NIH/Swiss) поражаются вирусом с развитием диабета, в то время как у других (C57BL/6J, AKR/J, CBA/J LP/J и CE/J) диабет не наблюдается [1, 47].

Описано влияние мутации треонина в позиции 100 белка VP1, вызывающее снижение ЭМКВ вирулентности [1]. Это первая статья, демонстрирующая возможность влияния мутации капсидного белка на нейровирулентность вируса. Замена Тре100 на изолейцин или пролин снижает способность ЭМКВ размножаться в мозге зараженных мышей. Однако мутации снижают лишь выраженность иммунного ответа и поражения мозга, что не предотвращает летальный исход при инфицировании высокими дозами. Экспериментально установлено, что мутация в участке Тре100 VP1-белка не оказывает выраженного влияния на нейровирулентность ЭМКВ, в то же время мутация в области Ала776 вызывает расстройство диабетогенных свойств вируса. Пока полностью не определена роль VP1 Тре100 аминокислоты, а потому нейровирулентность ЭМКВ может определяться и другими факторами [1]. Таким образом, белок VP1 влияет на вирулентность ЭМКВ, так как является структурой, посредством которой осуществляются рецептор-опосредованная адгезия и инвазия вируса. Кроме того, следует отметить, что мутации, изменяющие структуру вирусного капсида, могут также неблагоприятно сказаться на процессах сборки и высвобождения вируса. Так, задержка в процессе высвобождения вируса может быть достаточной причиной для снижения вирулентности [1].

Длина poly(C) отрезка ЭМКВ считается важным фактором вирулентности кардиовирусов. Достоверно известно, что укорочение длины отрезка poly(C) у вируса Менго выражено снижает вирулентность, превращая вирус в непатогенный для мышей. Более того, вирус Менго с укороченным отрезком poly(C) уже рассматривается исследователями как вектор для создания живой рекомбинантной вакцины [1]. Исследования различных штаммов Менго и ЭМКВ демонстри-

руют непосредственную связь между длиной отрезка poly(C) и степенью вирулентности вирусов. Следует отметить, что укорочение poly(C) влияет на свойства вирусов в различной степени: у ЭМКВ штаммов — умеренное ослабление вирулентных свойств, у штаммов вируса Менго — полная потеря вирулентности [1, 50]. Случаи укороченного отрезка poly(C) у ЭМКВ были описаны в исследованиях ЛаРуи и соавт., которые выделили подобный ЭМКВ штамм с укороченным отрезком (от 7 до 10 нуклеотидов), проявлявший, тем не менее, патогенные свойства при заражении свиней, мышей и яванских макаков [1]. Тот факт, что укорочение poly(C) отрезка меньше влияет на вирулентность ЭМКВ, чем на вирус Менго, показывает, что в зависимости от геномной последовательности данный фактор в разной степени оказывает воздействие на свойства разных вирусов [1].

Лоугран и соавт. в исследованиях 2011 г. [2] доказали существование программированной рибосомальной рамки считывания для трансляции ранее неизвестной последовательности из 129 аминокислот, названной 2B*. Что свидетельствует о наличии не одной, а двух открытых рамок считывания (ORF), кодирующих не 12, как предполагали ранее, а 13 зрелых белков. В состав 2B* белка входит 12 N-концевых аминокислот, идентичных таковым в 2B белке, и +2 рамки считывания, расположенных на GGUUUUU последовательности оснований. Путем введения мутации в эту последовательность исследователи показали, что блокировка рибосомальной рамки считывания и/или отсутствие B2 *белка у вируса ведет к фенотипическому уменьшению размеров бляшки. Важно заметить, что эффективное считывание с рамки наблюдалось исследователями только в инфицированных вирусом клетках, что говорит о возможности «запрограммированности» этого процесса вирусом. Хотя экспериментаторы не указали, как именно был восстановлен фенотип штамма после блокировки рамки считывания, однако экспрессия B2 *белка была достоверно установлена. Пока не установлено, какова роль в описанном процессе непосредственно B2 *белка и в каком объеме вовлечена в процесс рибосомальная рамка считывания. Описанное выше может играть важную роль в регуляции экспрессии вирусных генов, а также оказывать определенное влияние на жизненный цикл вируса. Степень влияния 2B *белка на вирулентные свойства ЭМКВ до конца не изучена [1].

L белок не вовлечен в процесс репликации и назван «защитным вирусным белком», так как основная его функция — противодействовать защитным механизмам клетки и способствовать

распространению вируса в организме хозяина. Для семейства *Picornaviridae* характерно наличие L белка. Он защищает как структуру, так и функции вирусов [1]. Хотя даже внутри рода имеются существенные функциональные различия. L белок — один из белков, существенно отличающихся у ТМЭВ (вирус тейлеровского мышинного энцефалита) и ЭМКВ (последовательность аминокислот совпадает на 35%). Например, L белок у афтоввирусов обладает каталитической активностью [1], а у кардиовирусов — не обладает. Длина L белка ЭМКВ — 67 аминокислот. Он содержит атипичный цинковый палец и кислотный домен и может быть фосфорилирован на Тре47 и Тир41 остатках [1]: двух остатках, не свойственных для L белка ТМЭВ. Более того, в L белке ЭМКВ отсутствует Сер1Тре-содержащий С-конец, имеющийся в L белке ТМЭВ [1]. Даже если L белок ЭМКВ не обладает какой-либо ферментной активностью, в отличие от L афтоввирусов, он подавляет выработку интерферона [1] и нарушает ядерно-цитоплазматический транспорт веществ. Связываясь с Рап-GTPазой (Ras-подобной ядерной ГТФазой, необходимой для перемещения белков и РНК через ядерные поры), протеин путем фосфорилирования инактивирует ядерные поры [1, 47-49].

Замена L белка в ТМЭВ на аналогичный L белок вируса Менго в эксперименте показала, что, несмотря на малое их соответствие (менее 40% идентичности), они оба способны блокировать транскрипцию интерферона 1-го типа, продукцию цитокинов и хемокинов, нарушать ядерно-цитоплазматический транспорт белков в клетке [1] и ингибировать сборку стресс-гранул [1, 36]. Стресс-гранулы — цитозольные скопления — застопоренные на этапе предварительной инициации трансляции комплексы, формирующиеся в клетке на фоне различных стрессовых факторов. Считается, что они отвечают за остановку процессов трансляции во время стресса посредством изоляции клеточной мРНК. По мере освобождения от действия стрессового фактора гранулы растворяются, высвобождая мРНК для дальнейшей реализации ее в процессе трансляции или обработки Р-телец. Исследованиями установлена способность L белка противодействовать защитным механизмам организма хозяина различными способами. Также в недавних исследованиях определена способность блокировать образование стресс-гранул у ТМЭВ и полиовируса (ПВ). Однако еще не доказана способность ЭМКВ вызывать в клетке образование стресс-гранул, которое бы ингибировалось L белком вируса. Остается под сомнением и наличие у L белка ЭМКВ всех функций, описанных для аналогичного протеина рекомби-

нантного ТМЭВ вируса. Кинетический анализ активности L белка ЭМКВ, встроенного в структуру рекомбинантного ТМЭВ вируса, продемонстрировал более быстрое действие, нежели L белок ТМЭВ, что, однако, оказало негативное действие на вирулентные свойства рекомбинантного вируса. Следует отметить, что репликация ЭМКВ протекает быстрее, чем ТМЭВ. Данную ситуацию следует рассматривать как эволюционную адаптацию L белков к особенностям репликации различных вирусов [1].

L белок является наиболее хорошо изученным для ЭМКВ. Это многофункциональный белок, нарушающий многие функции клетки хозяина. Подобные воздействия неблагоприятны как для клеток хозяина, так и для всего организма [1].

Еще один защитный белок ЭМКВ — это 2A белок [1]. Его длина — 143 аминокислоты, вес — 17 кДа. Белок высокоосновный и, в отличие от 2A энтеровирусов, не является протеазой. Однако при удлинении последовательности аминокислот в процессе трансляции вирусного генома, что предшествует синтезу 3С протеазы, 2A и 2В белки не связываются. Такое нарушение в последовательности полипротеинов является следствием «прыжка» рибосомы к рецепторной NPG(P) пептидной последовательности [1, 37]. Подобное поведение еще называют StopGo трансляцией, и объясняется оно взаимодействием 2A пептида с выходным тоннелем рибосомы, что препятствует прикреплению к рибосоме ПротРНК (пролин — первая аминокислота в последовательности 2В белка) [1].

Угнетение синтеза белка обусловлено действием 2A белка ЭМКВ, так как частичное удаление протеина приводит к сохранению механизмов трансляции мРНК. Блокировка синтеза клеточных белков при ЭМКВ инфекции происходит медленнее и менее выражена, чем, например, при ПВ инфекции [1]. В случае с ЭМКВ рассматриваемое действие 2A обусловлено в большей степени конкуренцией между сар- и IRES-зависимой трансляцией, нежели полной остановкой функции [38]. Описаны некоторые общие механизмы функционирования вируса с участием 2A протеина [1]. Причиной остановки сар-зависимой трансляции считается активация ингибиторов трансляции. Показано, что дефосфорилирование 4E-BP1 является триггером секвестрации eIF4E и ингибирования сар-зависимой трансляции. Непосредственно экспрессия 2A белка ЭМКВ в культуре клеток ВНК-21 вызывает гипофосфорилирование 4E-BP1 [1] и таким образом способствует ингибированию сар-зависимой трансляции. Хотя описанный механизм не удалось подтвердить в экспериментах на клетках

HeLa и L [39], во всех экспериментах описывалось торможение синтеза клеточного белка [1]. Согласно другому предположению о возможном механизме блокировки синтеза клеточных белков: происходит взаимодействие 2A протеина с ингибирующим трансляцию фактором eIF4E. Сайт связывания для eIF4E располагается между 126-134 аминокислотами 2A белка [39]. Прикрепление 2A протеина может затруднять связывание eIF4E с eIF4G (связывание eIF4E-, eIF4G и eIF4A необходимо для запуска сар-зависимой трансляции). Однако повреждение связи 2A-eIF4E точечной мутацией 2A протеина не может привести к восстановлению синтеза клеточного белка до исходного уровня [39]. На ранних стадиях, после заражения ЭМКВ, 2A протеин проникает в ядрышко при помощи сигнала ядерной локализации (NLS) [1, 39] и связывается с образующимися субъединицами рибосом [48, 49]. Мутации в NLS снижают ингибирующее влияние на сар-зависимую трансляцию. В цитозоле 2A белок взаимодействует с 40S субъединицей рибосом [1, 38], из-за чего трансляция происходит преимущественно IRES-зависимым путем. Следует отметить, что 2A протеин ЭМКВ связывается с РНК, хотя функциональное значение этой связи пока не установлено [1].

По результатам исследований, опубликованным в 2011 г., при заражении вирусом ЭМКВ культуры клеток ВНК-21, приведшем к структурным изменениям белка 2A, произошла стимуляция клеточного апоптоза путем активации каспазы 3, что, однако, не повлияло на способность 2A к торможению сар-зависимой трансляции. Из чего можно сделать вывод о важности роли 2A протеина ЭМКВ в ингибировании апоптоза [1].

Таким образом, изменения 2A белка глубоко влияют на вирулентность ЭМКВ *in vivo* и *in vitro* [1]. Исследования показали, что, несмотря на выраженные повреждения 2A протеина ЭМКВ, вирус все еще сохраняет способность к проникновению и репликации в клетках мышей, хотя и не способен более вызывать клинически выраженных симптомов болезни, в то время как дикий штамм вируса приводит к летальному исходу у мышей за неделю. Подобное действие было описано в экспериментах на двух различных штаммах ЭМКВ: вызывающем миокардит у свиней и провоцирующем аборт. На основании чего можно сделать вывод о необходимости 2A белка ЭМКВ для осуществления механизмов вирусного патогенеза у инфицированных мышей [1].

Одной из функций 2A белка ЭМКВ является противодействие защитным механизмам организма хозяина. Вирусы без 2A не способны ингибировать сар-зависимую трансляцию [1, 39],

а также блокировать апоптоз *in vitro* и в итоге теряют патогенность *in vivo* [1]. Учитывая полученные данные, белок 2A можно отнести как к факторам вирулентности, так и к защитным вирусным белкам [1].

Апоптоз — запрограммированная клеточная смерть — общий для всех клеток защитный механизм, препятствующий накоплению и распространению вирусного потомства после инфицирования клеток.

Для ЭМКВ описан в основном продуктивный тип взаимодействия с клеткой с развитием клеточной смерти. Наблюдение за поведением вируса с модифицированными 2A (у ЭМКВ) и L (у Менго) показывали связь их с активацией апоптоза [1]. Таким образом, в исследованиях достоверно установлена важная роль белков L и 2A в ингибировании апоптоза, хотя точный механизм пока не описан [1]. Во время вспышек диких штаммов ЭМКВ отмечался апоптоз клеток пораженных животных *in vivo* [1, 24, 40]. Однако не установлено достоверно, связан ли апоптоз непосредственно с действием вируса. Буэнс и соавт. высказывались, на примере ТМЭВ-инфицированных мышей, что нельзя исключить, что большинство клеток, в которых развился апоптоз, не были заражены вирусом [1, 41]. Согласно данным, опубликованным Ямадой и соавт., в сердечной ткани инфицированных ЭМКВ мышей отмечалась инфильтрация мононуклеарами без некротизированных кардиомиоцитов [1].

На данный момент достоверно не установлено, запускается ли *in vivo* блокирование апоптоза исключительно силами и средствами вируса, или же в процесс также вовлечены клеточные реакции и механизмы. В пользу гипотезы об участии в процессе клеточных элементов говорит обязательное наличие у зараженных ЭМКВ мышей NF-κB [1].

NF-κB — клеточный фактор транскрипции. Активируясь при ЭМКВ инфекции, он вызывает воспалительный ответ и ингибирует апоптоз [1, 42]. Мацумори и соавт. доказана важность NF-κB фактора в реализации вирулентных свойств ЭМКВ [1]. Таким образом, помимо ингибирования апоптоза, важным фактором в патогенезе ЭМКВ инфекции можно рассматривать воспалительную реакцию [1].

Воспалительный ответ при заражении ЭМКВ имеет важнейшее значение в патогенезе заболевания. Как было описано ранее, в некоторых исследованиях установлена значимая роль CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов и макрофагов в развитии поражений нервной системы вирусом ЭМКВ [1, 30, 31]. Таким образом, можно го-

ворить об усилении нейровирулентных свойств ЭМКВ за счет присоединения воспалительной и иммунной реакций. Подобное утверждение можно отнести не только к патогенезу поражения нервной системы, но также развитию ЭМКВ-индуцированного диабета и миокардита. При заражении высокими дозами вируса диабет развивается непосредственно за счет проникновения и размножения вируса в β -клетках с последующей деструкцией островков поджелудочной железы. В то же время при низкодозовом заражении механизм патогенеза ЭМКВ реализуется за счет активации медиаторов воспаления: ИЛ- 1β , ФНО- α , а также iNOS, секретлируемых макрофагами. Действительно, подавление активации макрофагов при инфицировании является эффективным методом профилактики развития ЭМКВ-индуцированного диабета [1].

На ранних стадиях заболевания выраженное воспаление с высоким уровнем циркулирующих провоспалительных цитокинов отмечается также в сердечной ткани [1, 27]. У лабораторных мышей, зараженных ЭМКВ, увеличение уровня цитокинов в кардиомиоцитах коррелировало с выраженностью заболевания. Таким образом, провоспалительные медиаторы могут усиливать поражение миокарда, что оказывает негативное влияние на сердечную деятельность [1].

В последнее время также отмечается важная роль макрофагов в патогенезе ЭМКВ-индуцированного миокардита [1, 26]. Макрофаги являются мощными активаторами различных цитокинов и медиаторов воспаления. Будучи частью иммунной системы организма, они имеют сходство с базофилами. Одно из отличий — локализация в тканях, в том числе сердечной. При заражении ЭМКВ мышей с недостаточностью тучных клеток инфекция протекает без выраженной активации внутрисердечных ИЛ-6, ИЛ- 1β , ФНО- α и NO, вследствие чего уменьшается некроз миокарда, снижается клеточная инфильтрация, что улучшает выживаемость [1, 26–28]. Несмотря на ослабление вирулентности ЭМКВ на фоне иммуносупрессии, на репликации вируса снижение иммунитета не влияет [1, 27]. В пользу роли медиаторов воспаления в патогенезе ЭМКВ говорят также данные других исследований. Так, ядерный фактор κB (NF- κB), активирующийся при инфицировании ЭМКВ, у мышей ведет к экспрессии большого числа цитокинов. Более того, ингибирование NF- κB в экспериментах *in vivo* снижает смертность от ЭМКВ-инфекции среди животных, уменьшает некроз и инфильтрацию клеток сердца, а также выработку ИЛ- 1β , ИЛ-6, ФНО- α и NO [1, 27]. В двух исследованиях было отмечено, что у мышей с дефектным NF- κB ,

и как следствие отсутствием р50 субъединицы, выживаемость при ЭМКВ-инфицировании значительно выше [1]. В ряде исследований отмечено, что использование анти-ФНО- α антител с целью снижения растущего уровня ФНО- α в крови зараженных мышей уменьшает повреждение миокарда и снижает смертность в остром периоде заболевания [1]. В то же время, согласно данным других исследований, проведенных на мышах с заблокированным ФНО- α , наоборот, отмечена протективная роль медиатора в развитии острого вирусного миокардита [1, 29]. Полученные противоречивые сведения могут свидетельствовать о важной роли факторов иммунной системы, в частности ФНО- α , в процессах элиминации вируса и одновременно повреждающем действии их на организм хозяина посредством возникающего цитокинового взрыва [1].

Учитывая вышеописанное, можно заключить, что выраженная воспалительная реакция в ответ на инфицирование ЭМКВ усиливает повреждающее действие вируса. Таким образом, предполагается, что блокирование внутриклеточного транспорта белков не выгодно для вируса, так как снижает экспрессию цитокинов. Действительно, 2В и 3А белки ПВ блокируют транспорт веществ между ЭПС и КГ в клетке, когда аналогичные белки ЭМКВ — нет [1, 5, 6]. Пока достоверно не установлено, обладает ли 2ВС белок ЭМКВ, подобно 2ВС белку ВЯ, схожим действием [1, 7]. Было бы интересно предположить, что ЭМКВ не тормозит внутриклеточный белковый транспорт из-за важности иммунного и воспалительного ответов в реализации механизмов патогенеза вируса [1].

РНК-чувствительные клеточные рецепторы MDA-5 и RIG-1 активируются при инфицировании ЭМКВ, запуская иммунные реакции. Сам вирус активирует исключительно MDA-5 рецепторы. 3Срго и каспазы ЭМКВ предположительно ответственны за деградацию RIG-1 рецепторов при инфицировании [1, 19]. Подобное действие на RIG-1 клеток отмечается также при введении ПВ (1:С) вакцинного штамма [1, 4].

ЭМКВ способен ингибировать способность регуляторных Т-лимфоцитов запускать альтернативный путь активации комплимента, хотя MDA-5 рецепторы запускают одновременно и альтернативный, и классический пути [1]. Одна из функций регуляторных Т-лимфоцитов — угнетение иммунного ответа — реализуется преимущественно посредством экспрессии противовоспалительного цитокина ИЛ-10. По некоторым данным, влияние ИЛ-10 на мышей, инфицированных ЭМКВ, проявляется в снижении выработки ИЛ- 1β и iNOS, уменьшении выраженности

повреждения миокарда и повышении выживаемости среди мышей [1].

Существуют исследования, согласно которым прикрепление вируса ЭМКВ к CCRP5-рецепторам вызывает экспрессию провоспалительных медиаторов макрофагами через 30 минут. Таким образом, для активации иммунного ответа вирусу даже не надо проникать в макрофаг [43]. Также при заражении ЭМКВ мышей, лишенных CCRP5-рецепторов, были описаны особенности: выработка сравнительно меньшего уровня iNOS и COX-2 и большего — ФНО- α , а главное — увеличение вирусной нагрузки в 7 раз. Исследователи заключили, что CCRP5-рецепторы ответственны за активацию механизмов регуляции распространения вируса [1].

Таким образом, ЭМКВ вызывает лизис пораженных клеток и ингибирование апоптоза, по крайней мере *in vitro*. Учитывая то, что литическое разрушение клеток стимулирует больший воспалительный ответ, нежели апоптотическое [1], оно выглядит предпочтительнее для ЭМКВ. Потому эффект торможения апоптоза посредством NF- κ B представляется необходимым для реализации патогенеза ЭМКВ-ассоциированной инфекции у мышей. Вирус с удаленным участком 2A (в экспериментах) более не блокировал клеточный апоптоз и не проявлял выраженных патогенных свойств для мышей *in vivo* [1]. Оба описанных механизма — торможение апоптоза и стимуляция воспаления — являются необходимыми для ЭМКВ. Также важным фактором, снижающим вирулентность, является задержка выхода вирусных частиц из клетки, когда вирус уничтожается при клеточном апоптозе. Формируются апоптотические тельца, не позволяющие распространиться вирусным частицам. Тельца активируют макрофаги и подвергаются фагоцитозу, блокируя диссеминацию организма патогенами и выраженную воспалительную реакцию. Таким образом, может существовать связь между дефектом в высвобождении вируса, отсутствием ингибирования апоптоза и тем фактом, что вирус с удаленным 2A не мог распространяться по ЦНС [1].

Патогенез ЭМКВ у различных животных

Ведущий механизм заражения ЭМКВ — фекально-оральный, который реализуется алиментарным, водным и контактно-бытовым путем [1, 14, 17]. ЭМКВ — маленький безоболочечный вирус, который очень устойчив в окружающей среде. Существуют значительные вариации в выраженности и локализации поражений, вызываемых ЭМКВ, в зависимости от пораженного животного. Наиболее изучен патогенез ЭМКВ на модели свиней, грызунов и обезьян [1].

Основные симптомы у приматов, таких как бабуины, гиббоны, шимпанзе, зеленые мартышки и резус макаки: одышка, вызванная острым коронарным синдромом, и внезапная смерть. Наиболее выраженные признаки на аутопсии: застойные явления и отек легких, гидроперикардиум, гидроторакс, асцит, гипертрофия лимфатических узлов и селезенки и бледные бело-коричневые очаговые поражения миокарда. Также возможно плацентарное инфицирование с мертворождением [19]. Подкожное введение бабуинам или африканским зеленым мартышкам вызывает сердечные и неврологические поражения, приводящие к смерти в течение недели. Инфицирование среди обезьян может приводить к высокой смертности, особенно в приматологических центрах, как, например, в колонии бабуинов в Сан-Антонио в 1992 году [1, 19], или вспышках в группах макаков резусов, участвовавших в последнее время по всему миру [1].

У свиней ЭМКВ обычно вызывает острый очаговый миокардит с внезапной смертью. Поражение миокарда характеризуется воспалением и некрозом кардиомиоцитов. Отмечаются и другие симптомы: отсутствие аппетита, вялость, параличи, одышка [20]. У наиболее восприимчивых свиней развивается тяжелый миокардит с внезапной смертью, в то же время у невосприимчивых и слабовосприимчивых свиней наблюдается легкий миокардит, а само заболевание может протекать бессимптомно. У зараженных поросят наблюдалась высокая лихорадка с летальным исходом в течение 2–11 дней, но иногда наступало выздоровление с развитием хронического миокардита. Летальность среди поросят-сосунков составила почти 100%. С возрастом летальность снижается [15].

После интраназального инфицирования поросят вирус, предположительно, распространяется через миндалины к органам-мишеням посредством циркулирующих зараженных моноцитов. Основным органом-мишенью у свиней считается сердце [1]. Через несколько дней после заражения вирус может выделяться и из других органов: мозг, селезенка, кишечник, поджелудочная железа, печень, почки, легкие, лимфатические узлы [1, 15, 20]. На вскрытии экспериментально зараженных поросят отмечались поражения миокарда, гидроперикардиум, отек легких, асцит, гидроторакс [1, 20]. Также отмечалась кардиомегалия с очагами некроза (неровными серо-белыми обесцвеченными участками). Вирус можно выделить из миокарда, даже когда участки поражения малых размеров либо вообще отсутствуют [1].

При гистологическом анализе препаратов сердца поросят описывались явления миокардита,

ассоциированного с распространенной либо ограниченной инфильтрацией и скоплением мононуклеаров, сосудистый застой, отек и фиброзные дегенеративные изменения миокарда с очагами некроза ткани [1].

У беременных свиней, инфицированных вирусом, расстройства репродуктивной функции проявлялись абортами, внутриутробной мумификацией и гибелью плода [1, 21].

У грызунов ЭМКВ-ассоциированная инфекция может протекать бессимптомно [1], но у мышей зачастую вызывает энцефалиты [21], параличи конечностей [1, 21], миокардиты или сахарный диабет 1-го типа [1, 22]. Также вирус может вызывать репродуктивные расстройства у беременных мышей [1, 24], поражения яичек (орхиты) [1, 25], а также поражения слюнных и слезных желез (сиалодакриоадениты) [1]. Чувствительность к ЭМКВ различается в зависимости от вида и возраста мыши, а также штамма вируса и инфицирующей дозы. В зависимости от инфицирующего штамма вируса ЭМКВ возможны различные клинические проявления инфекции от бессимптомного течения до выраженных симптомов с летальным исходом [1, 22]. Например, штамм D ЭМКВ провоцирует диабет, в то время как штамм M — миокардит.

ЭМКВ-индуцированные миокардиты характеризуются некрозом миокарда и клеточной инфильтрацией, что достаточно широко используется в качестве модели для изучения вирусного миокардита. Данные многих исследований описывают воспаление в качестве основного поражающего фактора [1, 26–28], однако существуют альтернативные мнения [1, 29]. В последние годы решающую роль в развитии сердечной недостаточности и остановки сердечной деятельности, связанной с ЭМКВ-опосредованным поражением миокарда у мышей, отводят лаброцитам [1, 26].

Во время вспышек ЭМКВ инфекции у пораженных мышей регистрировались также параличи задних конечностей и энцефалиты, что свидетельствует о вовлечении в инфекционный процесс центральной нервной системы (ЦНС). После лабораторного заражения высокими дозами вируса у мышей наблюдались энцефалиты и параличи конечностей на 4-е сутки болезни, и ни в одном случае не наступало выздоровление [1]. Поражения головного мозга характеризовались в основном периваскулярной клеточной инфильтрацией в виде периваскулярных манжет, мультифокальным некрозом нервной ткани и диффузным глиозом [1, 23] с преимущественной локализацией в гиппокампе [1]. ЭМКВ также вызывает поражения спинного мозга: очаговая

дегенерация, лимфоцитарная инфильтрация, умеренный некроз нейронов и демиелинизация [1]. Заражение низкими дозами вируса приводит к развитию периферического парапареза задних конечностей с возможным выздоровлением [1]. В отличие от ТМЭВ, ЭМКВ не вызывает стойкого поражения головного мозга. Доказано, что параличи задних конечностей и демиелинизация, ассоциированные с инфицированием ЭМКВ, частично развиваются из-за инфильтрации макрофагами и лимфоцитами [1]: лечения мышей антимacroфагальными антителами, антителами против CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов было достаточно для ограничения паралитического синдрома и снижения повреждения спинного мозга, что позволяет говорить о роли этих клеток в повреждении ЦНС [1, 30, 31].

В исследованиях с интракраниальным заражением мышей отмечалось окислительное повреждение нейронов за счет выработки НАДФН-оксидазы в микроглии [1]. Таким образом, поражение тканей ЦНС хозяев возникает вследствие развития воспалительной и иммунной реакций.

Заражение высокими дозами ЭМКВ (D) генетически чувствительных мышей приводит к развитию сахарного диабета на 3–4-е сутки болезни. Предположительно диабет в данном случае возникает из-за острого поражения β-клеток поджелудочной железы размножающимся вирусом, без вовлечения в процесс иммунной системы. Наоборот, при заражении низкими дозами ЭМКВ центральную роль в патогенезе развития диабета играет активация иммунного ответа, особенно макрофагов, с поражением β-клеток поджелудочной железы. Инактивация макрофагов непосредственно перед развитием вирусной инфекции полностью предотвращает ЭМКВ-индуцированный диабет [1]. Представляется, что при низкодозовом инфицировании мышей репликация вируса изначально происходит в β-клетках, что ведет к активации макрофагов в островках поджелудочной железы. Активированные макрофаги вырабатывают растворимые медиаторы интерлейкин-1β (ИЛ-1β), ФНО-α и оксид азота (NO), запускающие механизмы апоптоза в β-клетках [1, 23].

По результатам мониторинга этиологии лихорадочных вирусных заболеваний собак, проведенного с использованием RT-PCR в Пекине (2015 год), примерно в 6% случаев обнаруживался штамм EMCV-C15 вируса. В исследованиях включались животные с симптомами гипертермии, диареи и одышки. При ПЦР реального времени нуклеиновые кислоты вируса были выделены из тканей сердца, печени, селезенки, легких, почек и головного мозга, в которых средняя вирусная нагрузка составляла приблизительно

$4,37 \times 10^5$, $3,52 \times 10^4$, $3,64 \times 10^4$, $9,72 \times 10^3$, $9,27 \times 10^3$ и $2,68 \times 10^5$ геномов EMCV соответственно. Следует также отметить, что ЭМКВ обнаруживался во всех случаях совместно с парвовирусом собак (CPV). В дальнейших опытах с инфицированием собак выделенным ранее штаммом EMCV-S15 по результатам патологоанатомического вскрытия животных определялись отек легких, перикардиальный выпот, признаки миокардита, поражения ЦНС по типу энцефалита. Среди клинических проявлений отмечались параличи задних конечностей, одышка, интоксикационный синдром — слабость, ухудшение аппетита [1].

Эпидемиология и зоонозный потенциал

ЭМКВ был впервые выделен в 1945 г. во Флориде [1, 45] от гиббона, позже — от свиньи во время вспышки в Панаме в 1958 г. [1, 52]. С 1945 г. по настоящее время ЭМКВ выделен от многих диких и домашних животных в различных районах по всему миру: Европе [1, 2], Канаде [1, 9], Южной Америке [1, 52, 10], Австралии [1, 11], Кореи [1, 12] и Китае [1, 13].

Неполный перечень животных, от которых удалось выделить ЭМКВ, включает также полевок, белок, слонов, свиней, диких кабанов, енотов, антилоп, львов, птиц и некоторых видов нечеловекообразных обезьян [1, 11, 14, 45]. Также отмечалось инфицирование среди людей [1]. Накопленные данные свидетельствуют о широком распространении ЭМКВ и возможности поражать многие виды животных.

Естественным резервуаром принято считать грызунов (мышей и крыс). У крыс инфекция протекает бессимптомно, а вирус может выделяться с мочой и калом еще в течение 29 дней после заражения [1]. О важной роли грызунов в эпидемиологии инфекции говорят также нахождение их поблизости от ферм, где регистрировались вспышки ЭМКВ [15, 16], и ограничения в распространении инфекции среди свиней при горизонтальной передаче. Однако исследования, проведенные в Греции, свидетельствуют о необходимости рассмотрения в качестве естественных хозяев также и диких кабанов [1].

ЭМКВ всегда рассматривалась как потенциально зоонозная инфекция. Тем не менее связь между заражением человека и клинически выраженным заболеванием все еще четко не установлена. Хотя в некоторых экспериментах было описано инфицирование первичных культур клеток человека, а также однозначно установлена чувствительность человеческих клеток к ЭМКВ [1].

Между 1940 и 1950 гг. в Германии и Голландии были описаны случаи заболеваний среди детей,

сопровождающиеся лихорадкой и изолированными энцефалитами без признаков менингита. Биологическим методом от грызунов были выделены некоторые штаммы ЭМКВ (MM, AK, Li32, Ortilb и SVM) [1]. Однако типы штаммов ЭМКВ устанавливались с использованием лишь серологических тестов, без вирусологического подтверждения. К сожалению, выделенные штаммы недоступны для дальнейшего изучения. В более ранних исследованиях в г. Манила, Филиппины, у 17 солдат на военной базе обнаружили нейтрализующие антитела к ЭМКВ. У всех отмечалось лихорадочное заболевание в течение трех дней. У трех из четырех пациентов регистрировали повышение титра антител к вирусу [1]. В 1948 г. после выделения вируса Менго от макаки резус исследователь, занимавшийся вирусом и ухаживавший за животными, перенес нелетальный энцефалит. Между тем из образцов его крови был выделен вирус [1].

Между 1950 и 2009 гг. не было отмечено клинически выраженной формы заболевания, ассоциированного с ЭМКВ. Однако серологические исследования, проведенные на клинически здоровых людях, выявили распространенность от 2,3 до 15% серопозитивных людей [1, 18]. Более поздние исследования, проведенные в Австрии, установили, что 5% людей, занимавшихся деятельностью, связанной с непосредственным контактом с животными, были серопозитивны к ЭМКВ. А среди охотников показатель достиг 15% [1].

В исследованиях 2009 г., проведенных в Перу, были описаны случаи заболевания людей. В исследование включили пациентов с лихорадочными заболеваниями, клинические проявления которых наиболее походило на вызванные ЭМКВ инфекцией. Вирус действительно был выделен в острой фазе заболевания от двоих пациентов с тошнотой, головными болями, одышкой. В ходе молекулярного анализа не было выделено вирусов, кроме ЭМКВ [1]. Выделение вируса в острой фазе заболевания говорит в пользу возможности ЭМКВ вызывать у человека заболевание с клиническими проявлениями. При более широком изучении получили данные о том, что ЭМКВ может быть ответственен за почти 1% всех случаев лихорадочных заболеваний в Перу среди исследованных образцов [10]. Несмотря на низкую заболеваемость, восприимчивость человека к вирусу довольно велика. Как оказалось, от 6 до 15% городского населения Перу серопозитивны к ЭМКВ [1, 10]. Эти недавно полученные данные подтверждают предположение Р. Теша в 1978 г.: «ЭМКВ-инфекция у людей довольно распространена, однако большинство случаев среди людей, вероятнее всего, бессимптомны и/или не зарегистрированы».

Список литературы / References

1. Carocci M., Bakkali-Kassimi L. The encephalomyocarditis virus. *Virulence*. 2012; 3 (4): 351–367. DOI: 10.4161/viru.20573
2. Loughran G., Firth A.E., Atkins J.F. Ribosomal frame-shifting into an overlapping gene in the 2B-encoding region of the cardiomyovirus genome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011; 108(46): E1111–E1119. DOI: 10.1073/pnas.1102932108
3. Balvay L., Soto Rifo R., Ricci E.P., Decimo D., Ohlmann T. Structural and functional diversity of viral IRESes. *Biochim. Biophys. Acta*. 2009; 1789(9–10): 542–557. DOI: 10.1016/j.bbtagrm.2009.07.005
4. Papon L., Oteiza A., Imaizumi T., Kato H., Brocchi E., Lawson T.G., Akira S., Mechti N. The viral RNA recognition sensor RIG-I is degraded during encephalomyocarditis virus (EMCV) infection. *Virology*. 2009; 393(2): 311–318. DOI: 10.1016/j.virol.2009.08.009
5. de Jong A.S., de Mattia F., Van Dommelen M.M., Lanke K., Melchers W.J., Willems P.H., van Kuppeveld F.J. Functional analysis of picornavirus 2B proteins: effects on calcium homeostasis and intracellular protein trafficking. *J. Virol.* 2008; 82(7): 3782–3790. DOI: 10.1128/JVI.02076-07
6. Choe S.S., Dodd D.A., Kirkegaard K. Inhibition of cellular protein secretion by picornaviral 3A proteins. *Virology*. 2005; 337(1): 18–29. DOI: 10.1016/j.virol.2005.03.036
7. Moffat K., Knox C., Howell G., Clark S.J., Yang H., Belsham G.J., Ryan M., Wileman T. Inhibition of the secretory pathway by foot-and-mouth disease virus 2BC protein is reproduced by coexpression of 2B with 2C, and the site of inhibition is determined by the subcellular location of 2C. *J. Virol.* 2007; 81(3): 1129–1139. DOI: 10.1128/JVI.00393-06
8. Canelli E., Luppi A., Lavazza A., Lelli D., Sozzi E., Martin A.M., Gelmetti D., Pascotto E., Sandri C., Magnone W., Cordioli P. Encephalomyocarditis virus infection in an Italian zoo. *Virol. J.* 2010; 7: 64. DOI: 10.1186/1743-422X-7-64
9. Czechowicz J., Huaman J.L., Forshey B.M., Morrison A.C., Castillo R., Huaman A., Caceda R., Eza D., Rocha C., Blair P.J., Olson J.G., Kochel T.J. Prevalence and risk factors for encephalomyocarditis virus infection in Peru. *Vector. Borne. Zoonotic. Dis.* 2011; 11(4): 367–374. DOI: 10.1089/vbz.2010.0029
10. Oberste M.S., Gotuzzo E., Blair P., Nix W.A., Ksiazek T.G., Comer J.A., Rollin P., Goldsmith C.S., Olson J., Koche T.J. Human febrile illness caused by encephalomyocarditis virus infection, Peru. *Emerg. Infect. Dis.* 2009; 15(4): 640–646. DOI: 10.3201/eid1504.081428
11. An D.-J., Jeong W., Jeoung H.-Y., Yoon S.H., Kim H.J., Choi C.U., Park B.K. Encephalomyocarditis in Korea: serological survey in pigs and phylogenetic analysis of two historical isolates. *Vet. Microbiol.* 2009; 137(1–2): 37–44. DOI: 10.1016/j.vetmic.2009.01.005
12. Ge X., Zhao D., Liu C., Wang F., Guo X., Yang H. Sero-prevalence of encephalomyocarditis virus in intensive pig farms in China. *Vet. Rec.* 2010; 166(5): 145–146. DOI: 10.1136/vr.b4766
13. Billinis C. Encephalomyocarditis virus infection in wildlife species in Greece. *J. Wildl. Dis.* 2009; 45(2): 522–526.
14. Psalla D., Psychas V., Spyrou V., Billinis C., Papaioannou N., Vlemmas I. Pathogenesis of experimental encephalomyocarditis: a histopathological, immunohistochemical and virological study in rats. *J. Comp. Pathol.* 2006; 134(1): 30–39. DOI: 10.1016/j.jcpa.2005.06.008
15. Spyrou V., Maurice H., Billinis C., Papanastassopoulou M., Psalla D., Nielen M. Transmission and pathogenicity of encephalomyocarditis virus (EMCV) among rats. *Vet. Res.* 2004; 35(1): 113–122. DOI: 10.1051/vetres:2003044
16. Kluivers M., Maurice H., Vyt P., Koenen F., Nielen M. Transmission of encephalomyocarditis virus in pigs estimated from field data in Belgium by means of R0. *Vet Res.* 2006; 37(6): 757–766. DOI: 10.1051/vetres:2006035
17. Koenen F. *Chapter 17: Encephalomyocarditis Virus*. In: Straw B.E., D'Allaire S., Zimmerman J.J., Taylor D.J., editors. *Disease of the Swine*. 9th ed. Boston: Blackwell Science; 2006.
18. Juncker-Voss M., Prosl H., Lussy H., Enzenberg U., Auer H., Lassnig H., Müller M., Nowotny N. Screening for antibodies against zoonotic agents among employees of the Zoological Garden of Vienna, Schönbrunn, Austria. *Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr.* 2004; 117(9–10): 404–409.
19. Masek-Hammerman K., Miller A.D., Lin K.C., MacKey J., Weissenböck H., Gierbolini L., Burgos A., Perez H., Mansfield K.G. Epizootic myocarditis associated with encephalomyocarditis virus in a group of rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *Vet. Pathol.* 2012; 49(2): 386–392. DOI: 10.1177/0300985811409254
20. Gelmetti D., Meroni A., Brocchi E., Koenen F., Cammarata G. Pathogenesis of encephalomyocarditis experimental infection in young piglets: a potential animal model to study viral myocarditis. *Vet Res.* 2006; 37(1): 15–23. DOI: 10.1051/vetres:2005041
21. Psalla D., Psychas V., Spyrou V., Billinis C., Papaioannou N., Vlemmas I. Pathogenesis of experimental encephalomyocarditis: a histopathological, immunohistochemical and virological study in mice. *J. Comp. Pathol.* 2006; 135(2–3): 142–145. DOI: 10.1016/j.jcpa.2006.04.003
22. Yoon J.-W., Jun H.-S. Viruses cause type 1 diabetes in animals. *Ann. NY Acad. Sci.* 2006; 1079(1): 138–146. DOI: 10.1196/annals.1375.021
23. Nakayama Y., Su W., Ohguchi A., Nakayama H., Doi K. Experimental encephalomyocarditis virus infection in pregnant mice. *Exp. Mol. Pathol.* 2004; 77(2): 133–137. DOI: 10.1016/j.yexmp.2004.02.003

24. Yamanouchi-Ueno A., Nakayama Y., Doi K. Characteristics of testicular lesions in mice infected with a low dose of encephalomyocarditis (EMC) virus. *Exp. Mol. Pathol.* 2004; 77(2): 72–76. DOI: 10.1016/j.yexmp.2003.12.008
25. Doi K. Experimental encephalomyocarditis virus infection in small laboratory rodents. *J. Comp. Pathol.* 2011; 144(1): 25–40. DOI: 10.1016/j.jcpa.2010.05.001
26. Matsumori A., Yamamoto K., Shimada M. Cetirizine a histamine H1 receptor antagonist improves viral myocarditis. *J. Inflamm. (Lond).* 2010; 7: 39. DOI: 10.1186/1476-9255-7-39
27. Wang J.-F., Meissner A., Malek S., Chen Y., Ke Q., Zhang J., Chu V., Hampton T.G., Crumpacker C.S., Abelmann W.H., Amende I., Morgan J.P. Propranolol ameliorates and epinephrine exacerbates progression of acute and chronic viral myocarditis. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005; 289(4): H1577–1583. DOI: 10.1152/ajpheart.00258.2005
28. Matsumori A., Nunokawa Y., Yamaki A., Yamamoto K., Hwang M.W., Miyamoto T., Hara M., Nishio R., Kitaura-Inenaga K., Ono K. Suppression of cytokines and nitric oxide production, and protection against lethal endotoxemia and viral myocarditis by a new NF-kappaB inhibitor. *Eur. J. Heart. Fail.* 2004; 6(2): 137–144. DOI: 10.1016/j.ejheart.2003.10.007
29. Nasu-Nishimura Y., Taniuchi Y., Nishimura T., Sakudo A., Nakajima K., Ano Y., Sugiura K., Sakaguchi S., Itohara S., Onodera T. Cellular prion protein prevents brain damage after encephalomyocarditis virus infection in mice. *Arch. Virol.* 2008; 153(6): 1007–1012. DOI: 10.1007/s00705-008-0086-x
30. Takeda M., Ohtsuka R., Nakayama Y., Doi K. The role of CD4(+) T cells in biphasic hind limb paralysis induced by the D variant of encephalomyocarditis virus (EMC-D) in DBA/2 mice. *Exp. Anim.* 2004; 53(1): 31–35.
31. Ano Y., Sakudo A., Kimata T., Uraki R., Sugiura K., Onodera T. Oxidative damage to neurons caused by the induction of microglial NADPH oxidase in encephalomyocarditis virus infection. *Neurosci. Lett.* 2010; 469(1): 39–43. DOI: 10.1016/j.neulet.2009.11.040
32. Bardina M.V., Lidsky P.V., Sheval E.V., Fominykh K.V., van Kuppeveld F.J., Polyakov V.Y., Agol V.I. Mengovirus-induced rearrangement of the nuclear pore complex: hijacking cellular phosphorylation machinery. *J. Virol.* 2009; 83(7): 3150–3161. DOI: 10.1128/JVI.01456-08
33. Porter F.W., Brown B., Palmenberg A.C. Nucleoporin phosphorylation triggered by the encephalomyocarditis virus leader protein is mediated by mitogen-activated protein kinases. *J. Virol.* 2010; 84(24): 12538–12548. DOI: 10.1128/JVI.01484-09
34. Porter F.W., Palmenberg A.C. Leader-induced phosphorylation of nucleoporins correlates with nuclear trafficking inhibition by cardiomyoviruses. *J. Virol.* 2009; 83(4): 1941–1951. DOI: 10.1128/JVI.01752-08
35. Porter F.W., Bochkov Y.A., Albee A.J., Wiese C., Palmenberg A.C. A picornavirus protein interacts with Ran-GTPase and disrupts nucleocytoplasmic transport. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006; 103(33): 12417–12422. DOI: 10.1073/pnas.0605375103
36. Borghese F., Michiels T. The leader protein of cardiomyoviruses inhibits stress granule assembly. *J. Virol.* 2011; 85(18): 9614–9622. DOI: 10.1128/JVI.00480-11
37. Okuwa T., Taniura N., Saito M., Himeda T., Ohara Y. Opposite effects of two nonstructural proteins of Theiler's murine encephalomyelitis virus regulates apoptotic cell death in BHK-21 cells. *Microbiol. Immunol.* 2010; 54(10): 639–643. DOI: 10.1111/j.1348-0421.2010.00260.x
38. Groppo R., Palmenberg A.C. Cardiovirus 2A protein associates with 40S but not 80S ribosome subunits during infection. *J. Virol.* 2007; 81(23): 13067–13074. DOI: 10.1128/JVI.00185-07
39. Groppo R., Brown B.A., Palmenberg A.C. Mutational analysis of the EMCV 2A protein identifies a nuclear localization signal and an eIF4E binding site. *Virology.* 2011; 410(1): 257–267. DOI: 10.1016/j.virol.2010.11.002
40. Ohguchi A., Nakayama Y., Yasoshima A., Doi C., Mikami T., Uetsuka K., Doi K. Encephalomyocarditis virus-induced apoptosis and ultrastructural changes in the lacrimal and parotid glands of mice. *Exp. Mol. Pathol.* 2006; 80(2): 201–207. DOI: 10.1016/j.yexmp.2005.06.003
41. Buenz E.J., Sauer B.M., Lafrance-Corey R.G., Deb C., Denic A., German C.L., Howe C.L. Apoptosis of hippocampal pyramidal neurons is virus independent in a mouse model of acute neurovirulent picornavirus infection. *Am. J. Pathol.* 2009; 175(2): 668–684. DOI: 10.2353/ajpath.2009.081126
42. Roos F.C., Roberts A.M., Hwang I.I.L., Moriyama E.H., Evans A.J., Sybingco S., Watson I.R., Carneiro L.A., Gedye C., Girardin S.E., Ailles L.E., Jewett M.A., Milosevic M., Wilson B.C., Bell J.C., Der S.D., Ohh M. Oncolytic targeting of renal cell carcinoma via encephalomyocarditis virus. *EMBO Mol. Med.* 2010; 2(7): 275–288. DOI: 10.1002/emmm.201000081
43. Christmann B.S., Moran J.M., McGraw J.A., Buller R.M.L., Corbett J.A. Ccr5 Regulates Inflammatory Gene Expression in Response to Encephalomyocarditis Virus Infection. *Am. J. Pathol.* 2011; 179(6): 2941–2951. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.08.012
44. Luo Y.K., Liang L., Tang Q.H., Zhou L., Shi L.J., Cong Y.Y., Lin W.C., Cui S.J. Isolation and characterization of encephalomyocarditis virus from dogs in China. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 438. DOI: 10.1038/s41598-017-00435-x
45. Maurice H., Nielen M., Brocchi E., Nowotny N., Kassimi L.B., Billinis C. The occurrence of encephalomyocarditis virus (EMCV) in European pigs from 1990 to 2001. *Epidemiol. Infect.* 2005; 133(3): 547–557. DOI: 10.1017/S0950268804003668

46. Higuchi H., Hara M., Yamamoto K., Miyamoto T., Kinoshita M., Yamada T., Uchiyama K., Matsumori A. Mast cells play a critical role in the pathogenesis of viral myocarditis. *Circulation*. 2008; 118(4): 363–372. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.741595
47. Onodera T., Yoon J.W., Brown K.S., Notkina A.L. Evidence for a single locus controlling susceptibility to virus-induced diabetes mellitus. *Nature*. 1978; 274: 693–696. DOI: 10.1038/274693a0
48. Aminev A.G., Amineva S.P., Palmenberg A.C. Encephalomyocarditis viral protein 2A localizes to nucleoli and inhibits cap-dependent mRNA translation. *Virus Res*. 2003; 95(1–2): 45–57. DOI: 10.1016/S0168-1702(03)00162-X
49. Martin L.R., Neal Z.C., McBride M.S., Palmenberg A.C. Mengovirus and encephalomyocarditis virus poly(C) tract lengths can affect virus growth in murine cell culture. *J. Virol*. 2000; 74(7): 3074–3081. DOI: 10.1128/JVI.74.7.3074-3081.2000
50. Banerjee R., Tsai W., Kim W., Dasgupta A. Interaction of poliovirus-encoded 2C/2BC polypeptides with the 3' terminus negative-strand cloverleaf requires an intact stem-loop b. *Virology*. 2001; 280 (1):41–51. DOI: 10.1006/viro.2000.0770
51. Helwig F.C., Schmidt C.H. A filter-passing agent producing interstitial myocarditis in anthropoid apes and small animals. *Science*. 1945; 102(2637): 31–33. DOI: 10.1126/science.102.2637.31
52. Dea S., Bilodeau R., Sauvageau R., Martineau G.P. Outbreaks in Quebec pig farms of respiratory and reproductive problems associated with encephalomyocarditis virus. *J. Vet. Diagn. Invest.* 1991; 3(4): 275–282. DOI: 10.1177/104063879100300401

Сведения об авторах / Information about the authors

Калайджян Акоп Андроникович — аспирант лаборатории молекулярной биологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии».

Каде Азамат Халидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Поляков Павел Павлович* — ассистент кафедры общей и клинической патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: pal.pal.p@yandex.ru, тел.: +7 (861) 262-40-31;

ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия.

Гудманова Алла Игоревна — врач-терапевт Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 3 города Краснодара» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Akop A. Kalajdzhan — PhD Researcher, Laboratory of Molecular Biology, Scientific-Research Institute of Medical Primatology.

Azamat Kh. Kade — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Department, Department of General and Clinical Pathological Physiology, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Pavel P. Polyakov* — Research Assistant, Department of General and Clinical Pathological Physiology, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Contact information: e-mail: pal.pal.p@yandex.ru, tel.: +7 (861) 262-40-31;

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia.

Alla I. Gudmanova — Physician, Krasnodar City Clinical Hospital No. 3, Ministry of Healthcare of Krasnodar Krai.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author