

ЭНТЕРОВИРУСЫ: КЛАССИФИКАЦИЯ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И НАПРАВЛЕНИЯ РАЗРАБОТКИ ПРОТИВОВИРУСНЫХ СРЕДСТВ

©2017 г.

О. С. НИКОНОВ, Е. С. ЧЕРНЫХ,
М. Б. ГАРБЕР, Е. Ю. НИКОНОВА

Институт белка РАН, Пущино, Московская область

I. Введение. II. Внутренняя инициация трансляции вирусных РНК в клетке. III. Классификация IRES пикорнавирусов. IV. Классификация энтеровирусов, содержащих IRES I типа. V. Заболевания, вызываемые вирусами рода *Enterovirus*. VI. Пути поиска противовирусных препаратов. VII. IRES вирусных РНК как мишень для лекарственных препаратов. VIII. Заключение.

I. ВВЕДЕНИЕ

Энтеровирусы – род повсеместно-распространенных маленьких (размер капсида 15–30 нм) РНК-содержащих вирусов. Данные вирусы поражают высших позвоночных и служат причиной широчайшего спектра заболеваний. Вызываемые ими болезни могут проявиться и как кратковременное недомогание, а могут привести к неизлечимым изменениям в инфицированном организме, поражениям центральной нервной системы, параличам, отекам и даже к летальному исходу. Именно эти вирусы служили причиной (и до сих пор являются) угроз эпидемий полиомиелита. Они же служат причиной и других тяжелых, смертельно-опасных заболеваний, таких как асептический менингит, энтеровирусный энцефалит, энтеровирусный везикулярный стоматит. В то же время и обычная простуда – тоже «заслуга» вирусов этого рода. Энтеровирусы легко передаются от реципиента к реципиенту воздушно-капельным и/или фекально-оральным способами, возможно даже заражение через предметы. Особую опасность в случае таких заболеваний представляет достаточно длительное здоровое вирусоносительство, которое обеспечивает возможность внезапных эпидемиологических вспышек

Адрес для корреспонденции: katya_nik@vega.protres.ru

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №15-14-00028.

энтеровирусных инфекций в различных частях света и осложняет возможность их предсказания.

II. ВНУТРЕННЯЯ ИНИЦИАЦИЯ ТРАНСЛЯЦИИ ВИРУСНЫХ РНК В КЛЕТКЕ

После проникновения вируса в клетку освободившаяся от капсида молекула РНК запускает в клетке каскад событий, которые приводят к образованию зрелого вирусного потомства и, в конечном итоге, вызывают гибель клетки. События эти начинаются с синтеза вирусных белков, т.е. с трансляции вирусной РНК клеточной системой трансляции. Экспрессия вирусных белков часто регулируется на уровне процесса инициации трансляции мРНК. На этом этапе 40S рибосомная субчастица связывается с мРНК и сканирует ее в 5'–3' направлении до тех пор, пока не достигнет старт-кодона, где уже и будет собрана 80S рибосома. Различные хозяйские белки и цис-действующие молекулы РНК участвуют в этом процессе. Большинство эукариотических мРНК содержат кэп-структуру на 5'-конце, которая участвует в захвате 40S рибосомных субчастиц. Для этого типа инициации трансляции необходимы все канонические факторы. Сканирующий механизм предполагает, что рибосома иницирует трансляцию на первом попавшемся ей AUG кодоне. Для большинства мРНК так и есть, однако, первый AUG кодон может быть пропущен, если он располагается в неоптимальном окружении. В этом случае инициация трансляции начнется на следующем AUG кодоне. Такой процесс инициации трансляции называется *leaky scanning*; встречается он у многих вирусов, что позволяет им экономить кодирующее пространство.

В мРНК пикорнавирусов ((+)оц РНК-содержащие вирусы) отсутствует кэп-структура. В 1988 году было показано, что инициация трансляции на таких некэпированных мРНК пикорнавирусов осуществляется за счет структурированности молекулы РНК, которая позволяет собрать трансляционный аппарат в месте, близком к старт-кодону. Эти стабильные вторичные структуры были названы внутренними сайтами посадки рибосомы (IRES) [1, 2]. С тех пор такой кэп-независимый путь инициации трансляции активно исследуется [3]. Это открытие отменило основное правило инициации трансляции, гласившее, что эукариотическая рибосома может связываться с мРНК только на 5'-конце. IRES, как правило, располагаются в 5'-нетранслируемой области и, зачастую, обладают весьма сложной вторичной и третичной структурой. С тех пор как эти элементы были описаны у пикорнавирусов их так же обнаружили в составе множества других вирусных мРНК. Механизм IRES-зависимой трансляции предпола-

жительно используется и некоторыми клеточными мРНК (трансляция с таких мРНК идет, когда кэп-зависимая трансляция подавлена, что может происходить при стрессе эндоплазматического ретикулума, гипоксии, нехватке питательных веществ, митозе и клеточной дифференцировке [4,5]. Кроме вышеупомянутых пикорнавирусов инициировать трансляцию с внутренних сайтов могут представители Flaviridae [6], Retroviridae and Dicistroviridae [7] и Herpesviridae [8], некоторые вирусы насекомых [9] и растений [10], а так же ретротранспозоны насекомых и грызунов [11].

Однако оказалось, что в отличие от кэп-зависимой инициации трансляции (сканировании), для всех участков внутренней посадки рибосом отсутствует единый механизм функционирования. Более того, большинство IRES абсолютно не похожи друг на друга: не найдено элемента структуры, общего для всех IRES, или какой-либо заметной гомологии в их последовательностях [3, 12]. Однако было показано, что большинство вирусных IRES обладают стабильной вторичной и третичной структурой, которая способствует их эффективному связыванию с 40S субчастицей. Такое связывание может быть прямым, а может требовать дополнительного участия канонических факторов инициации трансляции совместно с некоторыми другими белками клетки-хозяина, названными соответственно ITAF (IRES trans-acting factors). Возможно, некоторые ITAF непосредственно участвуют в специфическом взаимодействии мРНК с 40S субчастицей, а некоторые стабилизируют соответствующие функционально-активные конформации IRES. [13–15]. В отличие от вирусных мРНК, существование механизма IRES-зависимой трансляции для клеточных мРНК до сих пор является предметом горячих научных дискуссий [4, 5, 16].

III. КЛАССИФИКАЦИЯ IRES ПИКОРНАВИРУСОВ

С момента открытия вирусных IRES возникли сложности с их классификацией ввиду их непохожести друг на друга. Однако интенсивные исследования вирусов, их мРНК и механизмов ее трансляции позволили к настоящему моменту выделить ряд общих черт, позволяющих вполне определенно отличать одни типы IRES от других. Те вирусные IRES, которые в настоящий момент удалось классифицировать, в зависимости от их первичной последовательности и вторичной структуры подразделяются на отдельные семейства: 1 – межгенные IRES дицистровирусов беспозвоночных (семейство Dicistroviridae; например вируса паралича сверчка), 2 – IRES гепатита С (HCV) и родственных ему вирусов животных (семейство Flaviridae) и 3 – IRES пикорнавирусов, которые в свою очередь уже

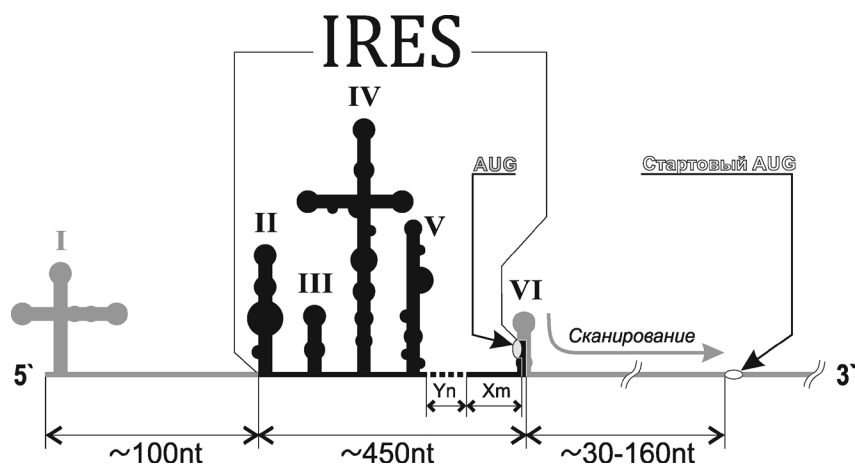


Рис. 1. Схема строения IRES первого типа.

подразделяются на 5 классов (I–V). Кроме того выделяют Полипурин А богатые IRES (PARS (polypurine A rich sequences) IRES) [17]. Такой тип IRES был впервые обнаружен у тобамовируса CrTMV [18]. Однако, вернемся к рассмотрению IRES пикорнавирусов. К I типу IRES пикорнавирусов относятся IRES всех представителей рода энтеровирусов и единственного представителя рода *Harkavirus* [19]. Длина такого IRES примерно 450 н, в него входят домены со второго по шестой (рис. 1); на 3'-конце он содержит Y_n-X_m-AUG , где Y_n – пиримидиновая последовательность ($n = 8-10$ н), а X – промежуток между ней и AUG триплетом ($m = 18-20$ н) [20–22]. Этот мотив предположительно считается местом посадки рибосомы на 5' UTR [23]. Он отделен от старт-кодона неконсервативным промежутком (его длина может быть как <30 н у риновирусов, так и >150 н у полиовируса). Консервативные функционально-важные нуклеотиды находятся в основании второго домена, в крестообразном четвертом домене, а так же в пятом домене [12, 19, 24]. Специфическое связывание пятого домена с eIF4G и РНК хеликазой eIF4A промотирует связывание 43S комплекса с IRES [12]. Инициация трансляции на всех исследованных на сегодняшний день IRES I типа зависит от наличия ITAF, список которых до сих пор полностью не определен (рис. 2).

IRES II типа обнаружен у представителей родов *Cardiovirus*, *Aphthovirus*, *Avisivirus*, *Cosavirus*, *Erbovirus*, *Hunnivirus*, *Mischivirus*, *Rosavirus*, *Parechovirus* (*Parechovirus A*, *Parechovirus B*), *Siclinivirus* (<http://www.picornaviridae.com>). Длина такого IRES тоже порядка 450 н и так же на 3'-конце он содержит Y_n-X_m-AUG , однако AUG-кодон

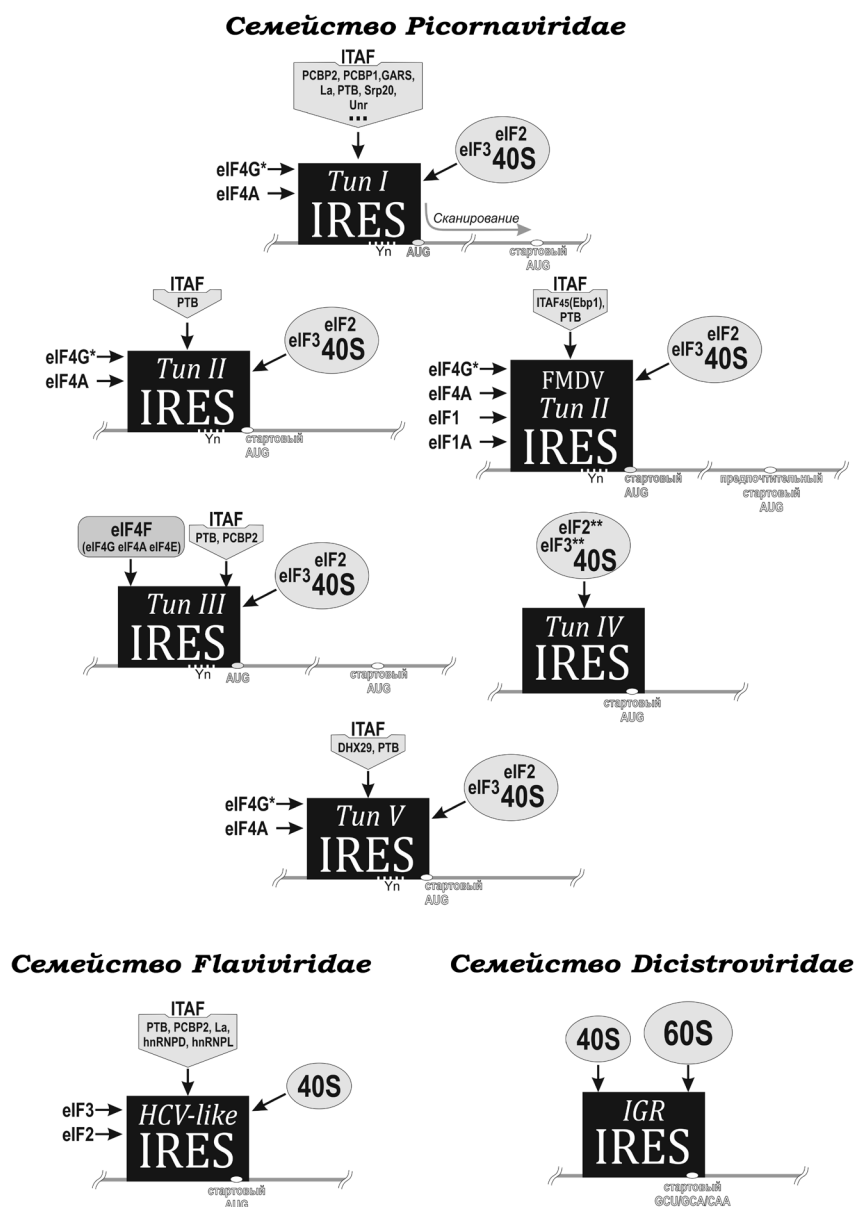


Рис. 2. Основные типы классифицированных вирусных IRES.

в данном случае может быть старт-кодоном. Данный тип IRES так же содержит пять доменов (H, I, J–K и L), но они никак не соотносятся с доменами IRES первого типа, за исключением домена I, который, как и четвертый домен IRES первого типа, содержит С-богатую петлю и GNRA тетрапетлю [19]. Для инициации трансляции на IRES II типа необходимо специфическое связывание факторов eIF4G и eIF4A с J–K доменами [25, 26]. При этом такие IRES могут функционировать без eIF4E и факторов, участвующих в рибосомном сканировании (eIF1 and eIF1A). Следовательно, IRES II типа отличается от первого типа еще и тем, что ему, в общем случае, не нужны ITAF (за одним исключением: показано, что в некоторых случаях нужен клеточный РНК-связывающий белок – пиримидин связывающий белок (PTB) [25, 26] (рис. 2).

IRES III типа есть только у вируса гепатита А. Длина такого IRES составляет порядка 410 н. [27]. Данный тип IRES значительно отличается от первых двух как по последовательности, так и по структурным элементам. Эффективность инициации трансляции на нем гораздо ниже, чем на первых двух типах IRES. Для функционирования IRES вируса гепатита А необходим кэп-связывающий белок клетки хозяина eIF4E, хотя причины этого еще до конца не ясны [28] (рис. 2).

IRES IV типа обнаружен у представителей родов *kobuvirus* (*Aichivirus C* (porcine kobuvirus)), *Teschovirus*, *Sapelovirus*, *Senecavirus*, *Tremovirus*, *Limnipivirus*, *Megrivirus*, *Parechovirus* (Ferret parechovirus), *Pasivirus*, *Sakobuvirus*, *Senecavirus* и *Avihepatovirus*. Размер такого IRES примерно 330 н. Данный тип IRES очень схож с IRES вируса гепатита С (семейство *Flaviridae*). Вирусы с данным типом IRES связывают напрямую eIF3 и 40S субчастицу, способствуя образованию 48S инициаторного комплекса. Им не нужны факторы, которые необходимы для связывания 43S преинициаторного комплекса с мРНК (eIFs 4A, 4B, 4E or 4G) или для сканирования (eIF1 и eIF1A) [25, 29–31] (рис. 2).

Недавно был выделен IRES V типа. Он обнаружен у представителей родов *Oscivirus*, *Kobuvirus* (*Aichivirus A*, *Aichivirus B*), *Salivirus*. Этот тип IRES является «гибридным»: его центральный домен гомологичен четвертому домену IRES I типа, а следующий за ним домен, связывающий eIF4G, гомологичен домену J IRES II типа [32, 33]. Старт-кодон вирусного полипротеина является частью Yn–Xm–AUG мотива и располагается в стабильной шпильке домена L. Для инициации трансляции с этих IRES необходимо присутствие АТФ-зависимой РНК хеликазы DHX29, PTB и набора канонических факторов (рис. 2).

Самый же простой механизм инициации трансляции у межгенного 180 нт IRES представителей dicistroviruses (например, межгенный IRES вируса паралича сверчка). Он так же как и IRES вируса гепатита С формирует сложную тРНК-подобную структуру и напрямую связывает рибосому (Р-сайт) и осуществляет инициацию трансляции без вовлечения эукариотических факторов инициации. [25, 34] (рис. 2).

IV КЛАССИФИКАЦИЯ ЭНТЕРОВИРУСОВ, СОДЕРЖАЩИХ IRES I ТИПА

Современная классификация энтеровирусов была принята в 2012 году и опубликована как обновление к 9-му выпуску таксономии вирусов от Международного комитета по таксономии вирусов. С этого момента каждый год выходят корректировки этой классификации [35–39].

На данный момент род *Enterovirus*, входящий в семейство *Picornoviridae*, включает 9 видов энтеровирусов (а именно *Enterovirus A, B, C, D, E, F, G, H, J*) и 3 вида риновирусов (*Rhinovirus A, B, C*). В 2015 году был обнаружен новый энтеровирус у верблюдов, который, по всей видимости, является первым представителем нового вида *Enterovirus I* (рис. 3).

В состав вида *Enterovirus A* входит 25 (серо)типов: coxsackievirus A2 (вирус Коксаки) (CV-A2), CV-A3, CV-A4, CV-A5, CV-A6, CV-A7, CV-A8, CV-A10, CV-A12, CV-A14, CV-A16, enterovirus A71 (энтеровирус) (EV-A71), EV-A76, EV-A89, EV-A90, EV-A91, EV-A92, EV-A114, EV-A119, EV-A120, EV-A121, simian enteroviruses (энтеровирусы обезьян) SV19, SV43, SV46 и baboon enterovirus A13 (энтеровирус бабуинов) (BA13).

Вид *Enterovirus B* является одним из самых многочисленных и включает в себя 63 (серо)типа: coxsackievirus (вирус Коксаки) B1, CV-B2 – B6, CV-A9, echovirus 1 (эховирус) (E-1), E-2 – E-7, E-9, E-11 – E-21, E-24 – E-27, E-29 – E-33, enterovirus B69 (энтеровирус) (EV-B69), EV-B73 – EV-B75, EV-B77 – EV-B88, EV-B93, EV-B97, EV-B98, EV-B100, EV-B101, EV-B106, EV-B107, EV-B110 (из шимпанзе), EV-B111, EV-B112 (из шимпанзе), EV-B113 (из мадрила) и simian enterovirus (энтеровирус обезьян) SA5.

Вид *Enterovirus C* включает в себя 23 (серо)типа: poliovirus (полиовирус) (PV) 1, PV-2, PV-3, coxsackievirus (вирус Коксаки) A1 (CV-A1), CV-A11, CV-A13, CV-A17, CV-A19, CV-A20, CV-A21, CV-A22, CV-A24, EV-C95, EV-C96, EV-C99, EV-C102, EV-C104, EV-C105, EV-C109, EV-C113, EV-C116, EV-C117 и EV-C118.

Вид *Enterovirus D* сравнительно немногочислен и содержит 5 (серо)типов: EV-D68, EV-D70, EV-D94, EV-D111 (из человека и шимпанзе) и EV-D120 (из гориллы).

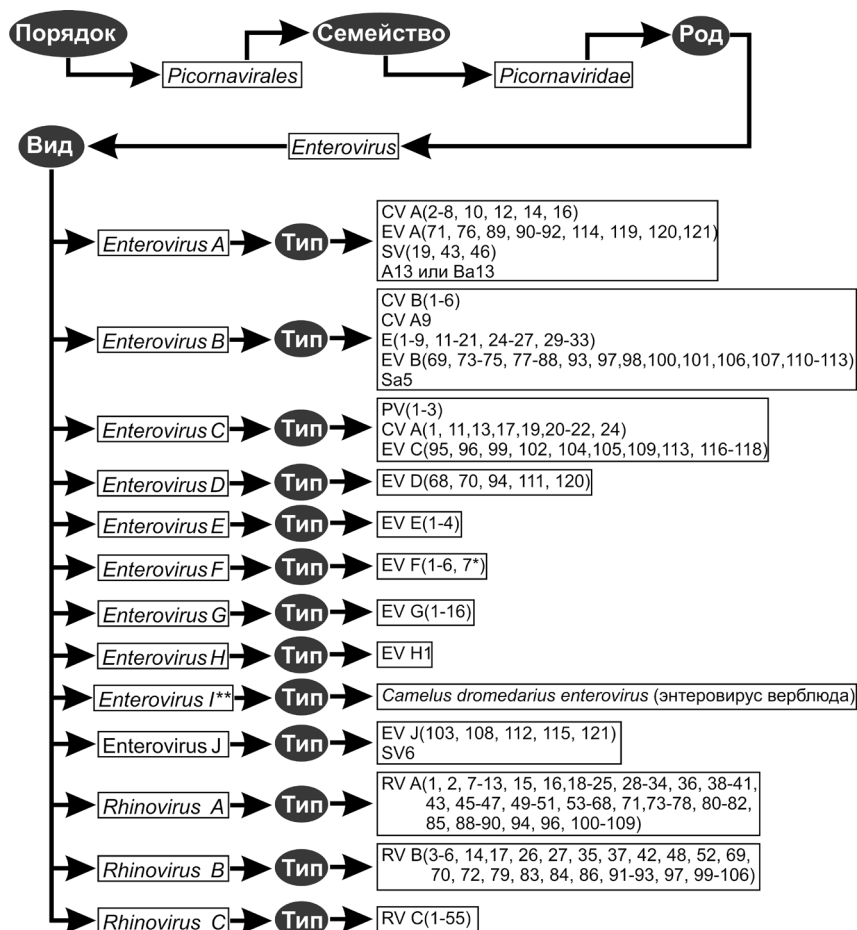


Рис. 3. Таксономия Энтеровирусов.

Вид *Enterovirus E* включает в себя группу А бычьего энтеровируса: с EV-E1 по EV-E4.

Вид *Enterovirus F* включает в себя группу В бычьего энтеровируса (на данный момент описано 6 типов): EV-F1 – EV-F6. Вид *Enterovirus G* включает в себя 16 (серо)типов: EV-G1 – EV-G16.

Enterovirus H содержит три вируса обезьян, выделенных в 1950 году (SV4, SV28 и SA4) и A-2 plaque virus. Но очень близкое родство на молекулярном уровне всех этих четырех вирусов привело к тому, что их объединили в один серо(тип) enterovirus H1 (EV-H1).

Вид *Enterovirus J* содержит 6 типов энтеровируса обезьян (simian enterovirus): SV6, EV-J103, EV-J108, EV-J112, EV-J115 и EV-J121.

Вид *Rhinovirus A* самый многочисленный, содержит 80 (серо) типов: rhinovirus (риновирус) (RV) A1, A2, A7-A13, A15, A16, A18, A19 – A25, A28 – A36, A38 – A41, A43, A45 – A47, A49 – A51, A53 – A68, A71, A73 – A78, A80 – A82, A85, A88 – A90, A94, A96, A100 – A109.

Вид *Rhinovirus B* содержит 32 (серо) типа: rhinovirus (риновирус) (RV) B3 – B6, B14, B17, B26, B27, B35, B37, B42, B48, B52, B69, B70, B72, B79, B83, B84, B86, B91 – B93, B97, B99 – B106.

Что касается вирусов, принадлежащих виду *Rhinovirus C*, несмотря на наблюдаемые отличия от видов *Rhinovirus A* и *Rhinovirus B* до недавнего времени сохранялись трудности и разночтения в их классификации и разделении на отдельные типы в пределах одного вида. Часть авторов на основании ряда тестов считала эти вирусы близкородственными вирусам вида *Rhinovirus A* и называла их все, соответственно, HRV-A2 [40, 41], в то время как другие авторы предпочитали называть такие вирусы HRV-C [42–45] или HRV-X [46]. С 2010 года на основании заметной филогенетической кластеризации рассматриваемого вида вирусов возникли обоснованные предложения для создания основанной на генетике системы, позволяющей выделять его типы по аналогии с серотипами других видов энтеровирусов [47, 48]. Сейчас данный вид содержит 55 (серо) типов (C1–C55).

Кроме того, в состав рода входит несколько пока что неклассифицированных энтеровирусов: один энтеровирус обезьян (SV-47) (он не был пока что приписан к какому-то виду, так как до сих пор его геном не отсекален), а так же EV-122 и EV-123, которые не подходят ни под один из существующих видов.

Таким образом, род *Enterovirus* включает в себя очень большое количество вирусов, в том числе крайне опасных для человека. При этом данные вирусы имеют повсеместное распространение и высокую устойчивость к воздействиям физико-химических факторов.

V. ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ВИРУСАМИ РОДА *ENTEROVIRUS*

Изначально энтеровирусные инфекции человека определялись как острые инфекционные заболевания, вызываемые кишечными вирусами. Принято выделять в отдельную группу инфекции, вызванные полиовирусами (некоторые серотипы энтеровируса C) под общим названием полиомиелит. Ранее мы уже рассматривали полиовирусы и их текущее положение в вирусной таксономии. Вызываемое ими заболевание было известно еще в Древнем Египте [49, 50].

В 1840 году немецкий ортопед Гейне (J. von Heine) определил полиомиелит как самостоятельное заболевание, а в 1890 году шведский педиатр Медин (O. Medin), основываясь на эпидемической картине распространении этого недуга, предположил, что он имеет инфекционную природу. Полиомиелит, как правило, поражает детей в возрасте до 5 лет. К сожалению, специфического противовирусного лечения полиомиелита не существует, возможна лишь профилактика. Это заболевание имеет несколько клинических форм.

Абортивная форма протекает без клинических признаков поражения нервной системы, эту форму полиомиелита еще называют малой болезнью (*minor illness*), так как протекает она сравнительно легко, длится порядка недели и, как правило, заканчивается выздоровлением. [51].

Непаралитическая (менингеальная) форма представляет собой серозный менингит, вызванный полиовирусом. Болезнь протекает значительно тяжелее, чем абортивная форма с полным набором менингеальных симптомов. Однако и она имеет в целом благоприятное течение с полным выздоровлением. [51].

Наиболее опасна паралитическая форма полиомиелита [52]. При этом в эту форму могут перейти и описанные ранее формы при неблагоприятном развитии заболевания. Хотя следует отметить, что данная форма заболевания развивается лишь у 1% заболевших. Заболевание может протекать стремительно, за считанные часы в результате поражения нервной системы может наступить общий паралич. Восстановительный период может занимать до 2 лет, после него следует стадия последствий с наличием стойких параличей, контрактур, деформаций. Необратимый паралич (как правило ног) возникает в среднем у одного из 200 заболевших, при этом уровень смертности этой группы больных вследствие дальнейшего развития паралича и его распространения на дыхательные мышцы достигает 10%.

Паралитическая форма, в свою очередь, тоже имеет несколько разновидностей, или форм [53].

Спинальная форма паралитического полиомиелита наиболее распространена и характеризуется поражением преимущественно поясничного утолщения спинного мозга. Реже поражается спинной мозг шейного и других отделов. При этом поражение шейных и грудных сегментов спинного мозга является наиболее опасным, так как может привести к параличу дыхательных мышц и нарушению дыхания. Особенно в этом смысле опасен паралич диафрагмы.

Понтинная форма возникает при поражении варолиева моста [54]. Может быть изолированной или сочетаться с поражением спинного (пункто-спинальная форма) или продолговатого (пункто-бульбар-

ная форма) мозга. Характеризуется параличом мимических мышц [55]. У большинства больных отмечается полное восстановление их функций, которое начинается обычно на 10–14 день болезни.

Бульбарная форма возникает примерно в 10–15% случаев паралитического полиомиелита. При этом поражаются бульбарные или языкоглоточные нервы [56]. Болезнь протекает быстро и характеризуется крайне тяжелым общим состоянием. Характерно быстрое развитие параличей соответствующих групп мышц. Может развиваться фарингеальный паралич (поражение мышц неба и глотки), что приводит к нарушениям дыхания, закупорке верхних дыхательных путей слюной, слизью и слизисто-гнойным секретом. Ранее данная фарингеальная форма полиомиелита характеризовалась высокой смертностью, однако в настоящее время фарингеальный паралич при быстро и правильно оказанной помощи может иметь благоприятный прогноз с выздоровлением без дефектов. У части больных фарингеальный паралич сочетается с другими нарушениями (спинальными, стволовыми). Возможно сопутствующее развитие ларингеального паралича (поражение мышц гортани и связок). Острая форма этого паралича способна стать причиной внезапного удушья и цианоза. При бульбарном полиомиелите может развиваться поражение дыхательного центра с нарушением ритма и частоты дыхания, появлением патологических форм дыхания. Расстройства дыхания сопровождаются сосудодвигательными (вазомоторными) и вегетативными расстройствами. При раннем поражении сосудодвигательного (вазомоторного) центра может наступить смерть от падения артериального давления и остановки сердца. Примерно в половине летальных случаев, вызванных этой формой полиомиелита, обнаружен острый интерстициальный миокардит.

Выделяют так же очень редко встречающуюся энцефалитную форму полиомиелита с высокой вероятностью летального исхода. При этой форме заболевание протекает скоротечно, быстро нарастает спутанность сознания, переходящая в ступор и кому. [53].

Отдельно рассматривают случай полиомиелита у беременных [57]. Заболевание в первой половине беременности может привести к выкидышу или к преждевременным родам, если заражение произошло позже. Однако большинство женщин, заболевших полиомиелитом в периоде беременности, могут родить в срок и без родовспомогательных операций. На плод, как правило, влияет не прямой переход инфекционного процесса, а интоксикация и гипоксия. Дыхательные расстройства представляют повышенную опасность, которая сохраняется даже после острой фазы болезни, как для плода, так и для самой беременной женщины.

Эпидемии полиомиелита были довольно широко распространены с конца 19 века. В середине 20-го века появились и стали широко применяться противополиомиелитные вакцины. В 1988 году Всемирная Ассамблея Здравоохранения поставила задачу глобальной ликвидации полиомиелита к 2000 году [58]. Активные профилактические мероприятия с широким применением вакцинации позволили снизить уровень заболеваемости на 99% (по сравнению с 1988 годом) [59]. К настоящему моменту лишь Афганистан и Пакистан сохраняют высокий уровень опасности эпидемий полиомиелита. В 2013 году на глобальном саммите по вакцинации в Абу-Даби (ОАЭ) был представлен новый стратегический план ликвидации полиомиелита к 2018 году.

Впервые достоверное упоминание заболевания, вызванного не полиомиелитной энтеровирусной инфекцией можно датировать 1856 годом. Именно этим годом датировалась вспышка плевродинии в Исландии, описанная позднее в 1874 году. Первую публикацию, посвященную этому заболеванию, датируют 1872 годом, когда в норвежском медицинском журнале впервые опубликовали сообщение доктора Даае (Daae A.) доктору Хоманну (Homann C.) под названием «Эпидемия острого мышечного ревматизма, распространяемого инфекционным путем, в Дрангедале». Норвежское название этой болезни – Болезнь Бамбльская (Bamble Disease) (по названию места, где ее впервые обнаружили) [60]. В дальнейшем эта инфекция была названа болезнью Борнхольма (по названию датского острова Борнхольм), а сейчас широко известна как эпидемическая миалгия. Болезнь вызывается как правило вирусами Коксаки В, реже вирусами коксаки А и некоторыми серотипами эховируса [61] и приводит к миозиту мышц верхней части живота и грудной клетки, лихорадке, головным болям. Прогноз, как правило, положительный – больной выздоравливает за 7–8 дней. Однако возможны осложнения (в том числе, хотя и редко – асептические менингиты) с тяжелыми последствиями, вплоть до летального исхода.

Вирусный миоперикардит. Это комбинация миокардита и перикардита, выражающаяся как в воспаление сердечной мышцы, так и в воспалительном поражении серозной оболочки сердца. У младенцев, как правило, развиваются преимущественно симптомы миокардита, а у детей и взрослых – перикардита. При неправильном или позднем начале лечения это заболевание может привести к летальному исходу. С точки зрения интересующих нас энтеровирусных инфекций частой причиной миоперикардита являются инфекции, вызванные вирусами коксаки В [62, 63], или коинфекция вирусов коксаки А и В [64], так же причиной болезни могут быть эховирусы [65, 66].

Заболевание может протекать без ярко выраженных симптомов, а может сопровождается болями в груди, головокружениями, общей слабостью, аритмией, сердечной недостаточностью, лихорадкой, диареей, болью в горле. Также могут отекают руки и ноги. Иногда миоперикардит вызывает внезапную потерю сознания, что может быть связано с неправильным сердечным ритмом. У детей возможно затрудненное дыхание. Вирусный миоперикардит может развиваться в острый инфаркт миокарда [67].

Острый геморрагический конъюнктивит или энтеровирусный геморрагический конъюнктивит – это крайне заразная офтальмоинфекция, впервые проявившая себя в 1969–1970 годах [68, 69], которая протекает с выраженной гиперемией, хемозом, резью в глазах, фотофобией, серозно-гнойным отделяемым, субконъюнктивальными кровоизлияниями. Эти симптомы возникают на фоне общих симптомов (аденопатии предушных лимфоузлов, головной боли, повышенной температуры, трахеобронхита и т.п.) [70]. Выздоровление наступает обычно на 7–10 день. Возбудителями острого геморрагического конъюнктивита являются Энтеровирус 70 и вирус Коксаки А24 [71].

Наиболее частым проявлением энтеровирусных инфекций являются неспецифические лихорадочные состояния («non-specific febrile illness»). Как правило такие инфекции переносятся достаточно легко и проходят в течение недели. При этом заболевание может протекать в две фазы [72]. Так же к малоопасным энтеровирусным инфекциям можно отнести острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), вызываемые риновирусами и известные как назофарингит, ринофарингит, риновирусная инфекция, риноназофарингит, эпифарингит или обычная простуда [73]. Однако некоторые респираторные энтеровирусные инфекции (к примеру, вызванные энтеровирусом 68) могут приводить к тяжелым последствиям, приводя к серьезным осложнениям, например, в виде пневмонии [74].

Асептический менингит – вирусное инфекционное заболевание, которому подвержены люди любого возраста, однако чаще болеют лица моложе 30-ти лет. Наиболее распространенной причиной этого заболевания являются энтеровирусы не полиовирусной природы [75], а именно коксаки вирусы В, коксаки вирусы А, эховирусы, энтеровирус 69 и энтеровирус 73 [76, 77]. В ходе инфекции поражается оболочка головного мозга, больные испытывают головную боль, лихорадку, боли в мышцах, боли в животе, ригидность затылочных мышц, возможна чувствительность к свету, возможна сыпь, тошнота и рвота, диарея, больное горло, кашель. Как правило, это заболевание имеет благоприятный прогноз и проходит без последствий в течение

7–10 дней, однако, особенно в случае новорожденных, инфекция может развиваться вплоть до энцефалитных проявлений с очаговыми неврологическими нарушениями и судорогами. В этом случае прогноз может быть крайне негативным вплоть до летального исхода вызываемого сердечной недостаточностью или поражением печени [78]. Так же с таким инфекционным поражением центральной нервной системы у детей может быть связано заражение энтеровирусом А71. В этом случае заболевание протекает значительно тяжелее и может привести к вялому параличу и стволловому энцефалиту [79].

Герпетическая ангина – острое инфекционное заболевание, вызываемое в основном вирусами коксаки А и поражающее детей в возрасте от 3-х до 10 лет. Так же это заболевание может вызывать и энтеровирус А71 [80–82]. Отличительным симптомом герпетической ангины являются возникающие на мягком небе, миндалинах, а также задней стенке глотки пузырьки с серозным содержимым – везикулы. Они имеют небольшие размеры и внешне схожи с герпетическим поражением. Обычно, везикулы быстро вскрываются, подсыхают с образованием корочки, а затем заживают. При присоединении бактериальной инфекции они могут нагнаиваться или изъязвляться. Заболевание протекает на фоне общих симптомов, как то лихорадка, головная боль, насморк, повышенное слюноотделение, сильная боль в горле, гиперемия и болезненность при пальпации регионарных лимфатических узлов. Как правило болезнь проходит в течение нескольких дней.

Энтеровирусный везикулярный стоматит (*синдром рука—нога—рот*, англ. *Hand, foot and mouth disease, HFMD*)— острое инфекционное заболевание, вызываемое вирусами коксаки А, В и энтеровирусом А71. Болеют в основном дети младше 10 лет. Однако, это заболевание может наблюдаться и у взрослых [83, 84].

Инкубационный период длится порядка 3–6 дней. В течение продромального периода (от 12 до 36 часов) больные испытывают такие симптомы как кашель, боль в горле, общее недомогание, потерю аппетита. После этого появляются везикулярные высыпания на руках, ногах и в полости рта. При благоприятном течении заболевание проходит в течение 5–7 дней.

Однако иногда (как правило в том случае, когда инфекция вызвана энтеровирусом А71) она может сопровождаться рядом тяжелых неврологических осложнений, таких как энцефалит, менингит и параличи подобные тем, которые вызывает полиовирусная инфекция. Такая форма заболевания является крайне тяжелой и имеет высокий уровень летальности. Так с 2008 по 2012 годы в Китае было зафик-

сировано более 7 миллионов случаев заболевания, при этом умерло 2457 заболевших [85].

Энтеровирусный энцефалит возникает примерно в 5% случаев энтеровирусных инфекций [86]. Причиной этого тяжелого неврологического заболевания служат вирусы коксаки А и В, эховирусы [87], а также энтеровирус А71 [86]. Заболевание представляет собой воспаление головного мозга и сопровождается лихорадкой, рвотой, головной болью, вялостью. Возможны нарушения сознания, судороги, изменения поведения, парезы. Тяжелое протекание болезни может привести к коме. У детей может наблюдаться острая мозжечковая атаксия, малые моторные припадки, гемихорея. Выделяют несколько клинических разновидностей энтеровирусных энцефалитов, исходя из локализации воспаления: стволовый, мозжечковый, полушарный. Наиболее благоприятной является мозжечковая форма, при которой как правило наблюдается полное выздоровление. [88] Тем не менее энтеровирусный энцефалит – это смертельно опасное заболевание [89] Энцефалиты возникающие в результате инфекции энтеровируса А71 имеют, как правило, стволовую клиническую картину и имеют высокую летальность [86, 90].

Полиомиелитоподобные заболевания, острые вялые параличи неполиовирусной этиологии, острый паралитический полиомиелит неполиовирусной этиологии – заболевания, имеющие сходные с полиомиелитом симптомы, но вызываемые другими энтеровирусами, а именно энтеровирусами 68–71, вирусами коксаки и эховирусами [91, 92]. Подвержены этим заболеваниям преимущественно дети. Наиболее тяжелые формы заболевания вызывает, как правило, энтеровирус А71 [93, 94]. Развивающиеся при тяжелых формах течения болезни поражения центральной нервной системы, как и в случае полиомиелита, могут приводить к крайне тяжелым последствиям, вплоть до летального исхода [95].

Энтеровирусные инфекции опасны не только для человека, подвержены им и многие виды животных, особенно это касается высших млекопитающих. Энтеровирусные инфекции животных могут не только осложнить жизни наших домашних любимцев, но и нанести значительный ущерб целым отраслям сельского хозяйства, связанным с животноводством. Случаи тяжелых гастроэнтеритов энтеровирусной этиологии, приводящих к гибели 50% зараженного молодняка, наблюдают у промышленных птиц [96]. От вспышек энтеровирусных инфекций, приводящих к высокой смертности среди промышленных животных (например, свиней) [97], страдает животноводство. Кроме того, жертвами этих инфекционных заболеваний могут стать целые популяции редких или исчезающих видов

диких животных. Даже дельфины подвержены энтеровирусным инфекциям [98]. Таким образом борьба с этими заболеваниями имеет крайне высокое значение.

Ранняя диагностика энтеровирусной инфекции с последующей противовирусной терапией может предотвратить появление серьезных осложнений у пациентов. На данный момент высокоэффективных и широко применяемых противоэнтеровирусных препаратов нет, поэтому при борьбе с энтеровирусными инфекциями применяется комплекс процедур, направленных на облегчение общего состояния больного, противодействие сопутствующим бактериальным инфекциям и борьбу с возможными осложнениями. Собственно с вирусной инфекцией вынуждена справляться иммунная система больного. Поэтому существует строгая необходимость в разработке высокоэффективного противовирусного агента для лечения энтеровирусных инфекций.

VI. ПУТИ ПОИСКА ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Жизненный цикл энтеровирусов включает в себя адсорбцию вируса, выход генетического материала из оболочки, трансляцию РНК, процессинг вирусных белков, репликацию вирусной РНК и сборку вируса. Каждая из этих стадий может являться мишенью для действия противовирусных агентов.

Оболочка энтеровирусов состоит из четырех вирусных белков (VP1–VP4). Белок VP1 является одной из наиболее часто используемых мишеней в борьбе с энтеровирусной инфекцией. Огромное количество веществ проявляют противовирусное действие *in vitro*, взаимодействуя с белком VP1, что предотвращает вирусную адсорбцию вирусных частиц или выход вирусной РНК из оболочки. Одним из наиболее успешных опытов по созданию противовирусного препарата, взаимодействующего с оболочкой вируса, является плеконарил [99]. Он на 50% ингибировал репликацию большого числа энтеровирусных серотипов (хотя на EV A71 не действовал) [100]. Показано, что прием этого препарата облегчает течение болезни [101]. Несмотря на то, что сам препарат имеет ряд негативных побочных эффектов, и до сих пор находится на стадии клинических испытаний, он явился основой для разработок других, более эффективных и менее токсичных противовирусных препаратов [102]. Также продолжают вестись разработки противовирусных средств, основанные и на других взаимодействующих с вирусным капсидом препаратах, которые так и не прошли клинические испытания ввиду вызываемых ими побочных эффектов [103].

Вирусные протеазы так же являются мишенью при разработке лекарственных препаратов. Белки 2А и 3С – пикорнавирусные протеазы, играющие важную роль в процессинге вирусного полипротеина. Помимо этой роли они отменяют хозяйский кэп-зависимый белковый синтез путем расщепления фактора элонгации eIF4G1/II [104], вмешиваются в ядерный транспорт [105] и атакуют клеточную систему сплайсинга и транскрипции [106]. Успешное размножение большинства вирусов зависит от правильного процессинга вирусного полипротеина. Так, например, полипротеин EVA71 расщепляется вирусными протеазами на 4 структурных белка оболочки (VP1–VP4) и 7 неструктурных белков (2Apro, 2B, 2C, 3A, 3B, 3Cpro и 3Dpol), необходимых для вирусной репликации [107]. Во время трансляции 2А протеаза отщепляет свой N-конец от С-конца белка VP1, тем самым отделяя предшественник капсидных белков от предшественника репликативных белков. Тем не менее, протеазу 3С можно назвать основной вирусной протеазой, участвующей в процессинге полипротеина, так как она отвечает за разрезание остальных мест соединения белков в вирусном полипротеине [108, 109].

Показано, что алкилирующие агенты (йодацетамид и N-этилмалимид) снижают активность 2А протеазы [110]. Ингибиторы каспазы так же могут блокировать протеазу 2А риновирусов и вируса коксаки 2А как *in vitro*, так и *in vivo* [111]. Некоторые противовирусные агенты, действующие на протеазу 3С, были получены на основе субстрата данной протеазы. Многие из них это пептиды, состоящие из 3–5 аминокислот, альдегидные группы которых служат электрофильными якорями [112]. Некоторые пептидные ингибиторы 3С протеазы были модифицированы так, чтобы они могли образовывать с протеазой стабильные необратимые ковалентные связи [113]. Такие агенты обладают высокой противовирусной активностью в отношении риновирусов CV-A21, CV-B3, EV-A70 и эховируса 11.

Известно, что некоторые алкалоиды имеют противовирусное действие. Так ликорин (алкалоид семейств амариллисовых), обладающий широким спектром биологического действия, подавляет развитие полиовирусов и EV-A71, действуя, в том числе и на 2А протеазу [114].

Рупинтривир изначально был разработан как ингибитор 3С протеазы риновирусов. В дальнейшем этот препарат проявил противовирусную активность и против других вирусов семейства *Picornaviridae*. Производные этого препарата показали способность ингибировать так же энтеровирусы EV-A71 и CV-A16 [115].

Следующая группа – противовирусные агенты, действующие на вирусные белки, вовлеченные в процесс репликации вирусной РНК,

либо действующие на клеточные системы, используемые вирусом для репликации своей РНК. Репликация вирусной РНК происходит с участием репликационного комплекса, содержащего различные вирусные белки: 2В, 2С, 2ВС, 3А, 3В, 3АВ, 3СD и 3D. Некоторые из них были опробованы в качестве мишеней для противовирусных агентов. Полученные препараты отличались достаточно узким спектром действия и так же были не свободны от побочных эффектов [116]. Например [5-(3,4-дихлорфенил) метилгидантоин] (производная гидантоина) отрицательно влияет на репликацию РНК EV-A71. Механизм этого действия еще предстоит изучить, но по всей видимости нарушение процесса репликации вирусной РНК происходит благодаря тому, что данный препарат, взаимодействуя с белком капсида VP3, блокирует одновременно и функциональную активность белка 2С, необходимого для репликации, который, в свою очередь непосредственно взаимодействует с белком VP3 [117]. Соединение, BPR-3P012 (2,6-бром-2-[1-(2,5-диметил фенил)-5-метил-1Н-пиразол-4-ил] хинолин-4-карбоновая кислота) взаимодействует с РНК зависимой РНК полимеразой вируса (3D), так же ингибируя трансляцию РНК EV-A71 [118]. Часто противовирусной активностью, связанной со способностью нарушать процесс репликации вирусной РНК, обладают уже известные лекарственные вещества и медицинские препараты, например, изофлавоны формонетин, получаемый в основном из красного клевера [119], или противогрибковый препарат широкого спектра действия итраконазол [120]. Кроме того, ведутся работы по созданию противовирусных препаратов на основе некодирующих регуляторных микро РНК, которые также используются при создании вакцин [121].

VII. IRES ВИРУСНЫХ РНК КАК МИШЕНЬ ДЛЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Многообещающей мишенью для противовирусных препаратов является сайт внутренней посадки рибосомы на вирусной мРНК (IRES). Участок 5' нетранслируемой области вирусной мРНК, на котором формируется преинициаторный комплекс, играет важную роль в процессе регуляции ее трансляции [122]. Вирусные IRES отличаются от клеточных IRES как правило высокоупорядоченными вторичными структурами, а инициация трансляции на них – набором используемых факторов инициации трансляции, а так же зачастую необходимостью участия ITAF. Поэтому процесс инициации трансляции вирусной мРНК является многообещающей мишенью для фармакологического воздействия. Кроме того было показано,

что мутации в области IRES, влияющие на взаимодействие ITAF с вирусной мРНК, оказывают так же влияние и на тканевый тропизм вируса [123, 124]. IRES некоторых вирусов могут проявлять себя как шапероны, влияя на развитие вирусной инфекции не только на этапе инициации трансляции вирусной мРНК [125]. Как только вирусные IRES были открыты, сразу же начали осуществляться попытки использовать их в терапевтических целях [126–129]. Основные силы были сфокусированы на разработке вещества, которое бы могло изменять структуру IRES, делая его непригодным для инициации белкового синтеза, или нарушать его взаимодействие с рибосомой, факторами инициации трансляции или ITAF [126–128, 130–133].

Направления, связанные с созданием или поиском противовирусных агентов, действие которых направлено на IRES, сейчас активно разрабатываются. В качестве таких препаратов или в качестве базы для их создания рассматриваются: комплементарные олигонуклеотиды [131], пептид нуклеиновые кислоты [130], «закрытые» нуклеиновые кислоты [130], морфолины [134, 135], короткие шпильки РНК [133, 136, 137], малые интерферирующие РНК [133, 136, 137], РНК аптамеры, рибозимы [138, 139], ДНКзимы [140, 141], пептиды [142, 143] и низкомолекулярные ингибиторы.

Исторически первыми агентами, направленными на IRES, были комплементарные нуклеотиды. Большинство первых попыток были связаны с предотвращением экспрессии гена вируса гепатита С [149–151].

В этих работах применялось два подхода. В первом случае комплементарные ДНК олигонуклеотиды использовались как метка для разрушения IRES за счет РНКазы-Н. Во втором – дизайн ДНК олигонуклеотидов разрабатывался таким образом, чтобы они блокировали способность IRES связывать рибосому. К сожалению, у последнего подхода есть ряд стандартных недостатков, которые связаны с эффективностью доставки ДНК олигонуклеотидов, их внутриклеточной стабильностью и, в некоторых случаях, с отрицательными побочными эффектами. Для увеличения стабильности и аффинности комплементарных ДНК олигонуклеотидов были разработаны их модифицированные аналоги, представляющие собой пептид-нуклеиновые кислоты и «закрытые» нуклеиновые кислоты [151–153]. Однако это не позволило решить проблемы с доставкой, внутриклеточным транспортом и токсичностью таких веществ.

В ходе развития данного направления внимание исследователей привлекли морфолины (одноцепочечные ДНК-подобные комплементарные агенты, способные проникать в клетку и уменьшать уровень экспрессии генов за счет стерического блокирования компле-

ментарных последовательностей РНК). Они представляют собой третье поколение комплементарных олигонуклеотидов и имеют уже достаточно приемлемый уровень токсичности и устойчивости к действию нуклеаз [154]. Морфолин-РНК дуплексы значительно более стабильны, чем аналогичные им ДНК-РНК дуплексы. Морфолины стерически блокируют целевую РНК. Они широко используются для модуляции экспрессии генов в некоторых модельных организмах (таких как лягушки и данио-рерио) [154]. К консервативным участкам IRES I типа РНК-содержащих вирусов (у таких представителей, как риновирус В14, вирус коксаки В2, полиовирус тип 2) был разработан набор комплементарных конъюгированных с пептидом фосфородиамидных морфолиновых олигомеров (РРМО) [155]. Эти вещества водорастворимы, устойчивы к действию нуклеаз, эффективно проникают в клетки и ингибируют вирусную репликацию, образуя дуплекс с комплементарной им вирусной мРНК. В культуре клеток они понижают титр вируса на несколько порядков. Применение РРМО повышает процент выживших мышей, зараженных полиовирусом, вирусом коксаки В3, вирусом Эбола и вирусом гриппа [155–156].

Окта-гуанидин конъюгированный с морфолинами (Vivo-морфолины (vPMOs)) так же является одноцепочечным ДНК-подобным комплементарным агентом. Было показано, что такие вещества снижали эффективность репликации РНК и синтеза капсидного белка вируса EV-A71. Кроме того такие вещества подавляли развитие полиовируса и вируса коксаки А16 [157].

При выборе участка вирусной мРНК, для которого, на основе описанных выше технологий, будет разрабатываться комплементарный ему противовирусный агент ориентируются прежде всего на одноцепочечные участки, потенциально доступные для связывания. Эти участки, как правило, расположены в апикальных петлях различных шпилек, в выпетливаниях и других элементах вторичной структуры РНК [151, 152, 158].

Еще один вариант противовирусных агентов – это РНК-шпильки или малые интерферирующие РНК [159]. При трансфекции малыми интерферирующими РНК фибробластов мыши, зараженных полиовирусом, происходит сильное ингибирование репликации полиовируса [160]. Хотя интерферирующие РНК могут служить основой для разработки лекарственных препаратов, с ними возникает тот же комплекс проблем по доставке вещества в клетку, как и у обсуждавшихся выше препаратов. В дополнение к этому РНК-агенты несут отрицательный заряд и еще менее стабильны, что затрудняет их проникновение в клетку. Чтобы обойти эти препятствия, для их дос-

тавки используются липосомы и полимерные наночастицы [161]. К тому же интерферирующие РНК обладают еще одним значительным недостатком: они могут активировать протеинкиназу К, что ведет к ингибированию трансляции клеточных белков за счет фосфорилирования альфа субъединицы фактора инициации трансляции 2 [13, 162]. Поэтому на данный момент подходы, основанные на использовании ДНК олигонуклеотидных агентов, рассматриваются как более перспективные из-за их большей внутриклеточной стабильности и более высокой аффинности к целевой вирусной РНК.

Следующий вариант противовирусных агентов – рибозимы, ДНКзимы или РНК-аптамеры, связанные с рибозимом. ДНКзимы – это каталитические молекулы ДНК, которые могут расщеплять фосфодиэфирную связь в молекуле РНК [163]. Их проще получить, чем синтетические рибозимы, а к тому же они более стабильны. В отличие от интерферирующих РНК ДНКзимы не активируют протеинкиназу К [164]. Так как рибозимы и ДНКзимы могут специфично ингибировать вирусные IRES, то они так же являются хорошей основой для разработки терапевтических препаратов, направленных на противодействие вирусам с IRES-зависимой инициацией трансляции [164–167].

Ингибиторы-пептиды и малые молекулы активно используются в медицине [168–169]. Обычно длина таких пептидов составляет от 5 до 40 аминокислот. Они копируют функционально активные участки полноразмерных белков, на основе которых они, собственно и создаются. В связи со своим маленьким размером они могут специфически связываться с целевой РНК, разрушая уже сформированные функциональные комплексы [168, 170]. Несколько таких пептидов были разработаны как блокираторы IRES гепатита С [133, 142, 144]. Они получены на основе РНК-узнающего мотива La-аутоантигена и предотвращают связывание La с IRES гепатита С [142]. Однако, La является ITAF для множества вирусных и клеточных IRES [4, 5, 171, 172], а не только для гепатита С, поэтому такие пептиды не будут специфичны к вирусу гепатита С.

Для того, чтобы решить проблему внутриклеточной устойчивости пептидов к действию протеаз, в их состав вводят неприродные аминокислоты (получаемые соединения называют пептидомиметиками). Для доставки пептидных агентов в клетки используются липосомы и полимерные наночастицы или к пептиду пришивается белковый домен, помогающий пройти через мембрану. Альтернативным способом доставки пептидов в клетки может быть их непосредственная индукция в клетках после трансдукции вирусными векторами при генной терапии [168].

Предпочтительными терапевтическими препаратами на данный момент являются малые молекулы [169]. Сейчас существуют новые подходы для создания библиотек малых молекул с заданными свойствами [169]. С помощью комбинаторной химии создаются большие библиотеки близкородственных структурных аналогов, которые потом направляются на биологический скрининг. Многочисленные попытки направлены на то, чтобы разработать малые молекулы, способные деактивировать вирусные IRES [173–176]. В результате были получены некоторые малые молекулы – потенциальные противовирусные терапевтические агенты [173, 176]. Так, например, было показано, что производное квинакрин (9-амиоакридин) подавляет трансляцию полиовируса в бесклеточной системе и в инфицированной культуре клеток HeLa, что делает его перспективным для дальнейших исследований. [174]. Лишь единичные молекулы доходят до клинических испытаний. Но, несмотря на все неудачи, этот подход до сих пор рассматривается как один из самых перспективных.

VIII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог изложенному выше, следует особо отметить, что на сегодняшний момент, несмотря на значительное число многообещающих разработок противовирусных препаратов прямого действия, в том числе уже одобренных к широкому медицинскому использованию [177], однозначно признанных и повсеместно сертифицированных противовирусных средств для лечения инфекций, вызванных энтеровирусами, не существует. Врачи вынуждены бороться не с причиной болезни, а с ее последствиями, упуская драгоценное время и увеличивая риски необратимых изменений в организме больного. Единственным по-настоящему эффективным оружием человека против энтеровирусных инфекций на сегодняшний день является профилактика. Объединение общемировых усилий на данном направлении может дать поразительные результаты, например, такие, какие были получены в борьбе с полиомиелитом [59]. Поэтому постоянно ведутся активные разработки вакцин и против других опасных представителей энтеровирусов [85]. Тем не менее, несмотря на 99% сокращение числа заражений в результате глобальных усилий по ликвидации полиомиелита, эта болезнь все еще существует. При этом следует ясно понимать, что, до тех пор пока остается хоть один инфицированный полиовирусом человек, риску заражения подвергаются не прошедшие вакцинацию люди на всей планете.

Следует отметить, что разработка и эффективное применение противовирусных препаратов связано со значительными трудностями не только чисто научного плана, но и организационно-финансовыми сложностями международных масштабов. Для эффективной работы профилактических методов профилактика должна проводиться повсеместно и постоянно, что пока еще трудно достижимо. Кроме того, вакцина, как правило, обладает высокой специфичностью предоставляемой защиты, в то время как мир энтеровирусов крайне разнообразен. Более того, вакцинация при определенных условиях может приводить к негативным явлениям, таким как вирусная инфекция вакцинного происхождения, как это наблюдается даже в целом очень успешном случае борьбы с полиомиелитом. Ну и главное, что профилактика оставляет «за бортом» всех тех, кто уже заболел. Им остается надеяться только на собственную иммунную систему и симптоматическое лечение. Поэтому не вызывает никаких сомнений острая необходимость в создании лекарств, способных оказывать непосредственное влияние на энтеровирусы, являющиеся причиной многочисленных и крайне опасных заболеваний. Особенно необходимы препараты широкого спектра действия, которые бы давали возможность гасить очаги энтеровирусных эпидемий в зародыше, еще до их развития. Работы по созданию таких препаратов ведутся во всем мире.

Благодарности. Выражаем благодарность А.П. Корепанову за внимательное прочтение и ценные критические замечания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pelletier, J. and Sonenberg, N. (1988) Internal initiation of translation of eukaryotic mRNA directed by a sequence derived from poliovirus RNA. *Nature*, **334**, 320–325.
2. Jang, S.K., Krausslich, H.G., Nicklin, M.J., Duke, G.M., Palmenberg, A.C. and Wimmer, E. (1988) A segment of the 5 nontranslated region of encephalomyocarditis virus RNA directs internal entry of ribosomes during in vitro translation. *J. Virol.*, **62**, 2636–2643.
3. Скулачев М.В. (2005) Внутренняя инициация трансляции – разнообразие механизмов и возможная роль в жизнедеятельности клетки. Успехи биологической химии, **45**, 123–172.
4. Komar, A.A., Hatzoglou, M. (2005) Internal ribosome entry sites in cellular mRNAs: mystery of their existence. *J. Biol. Chem.*, **280**(25), 23425–23428.
5. Komar, A.A., Hatzoglou, M. (2011) Cellular IRES-mediated translation: the war of ITAFs in pathophysiological states. *Cell Cycle* **10**(2), 229–240.
6. Niepmann, M. (2009) Internal translation initiation of picornaviruses and hepatitis C virus. *Biochim. Biophys. Acta*, **1789**(9–10), 529–541.
7. Balvay, L., Soto-Rifo, R., Ricci, E.P., Decimo, D., Ohlmann, T. (2009)

- Structural and functional diversity of viral IRESes. *Biochim. Biophys. Acta*, **1789**(9–10), 542–557.
8. Tahiri-Alaoui, A., Smith, L.P., Baigent, S. (2009) Identification of an intercistronic internal ribosome entry site in a Marek's disease virus immediate-early gene. *J. Virol.*, **83**(11), 5846–5853.
 9. Wilson, J.E. (2000) Naturally occurring dicistronic cricket paralysis virus RNA is regulated by two internal ribosome entry sites. *Mol. Cell Biol.*, **20**(14), 4990–4999.
 10. Wong, S.M., Koh, D.C., Liu, D. (2008) Identification of plant virus IRES. *Methods Mol. Biol.*, **451**, 125–133.
 11. Ronfort, C., De Breyne, S., Sandrin, V., Darlix, J.L., Ohlmann, T. (2004) Characterization of two distinct RNA domains that regulate translation of the *Drosophila* gypsy retroelement. *RNA*, **10**(3), 504–515.
 12. de Breyne, S., Yu, Y., Unbehaun, A., Pestova, T.V., Hellen, C., (2009) Direct functional interaction of initiation factor eIF4G with type 1 internal ribosomal entry sites. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 9197–9202.
 13. Jackson, R.J., Hellen, C.U., Pestova, T.V. (2010) The mechanism of eukaryotic translation initiation and principles of its regulation. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **11**(2), 113–127.
 14. Hellen, C.U. (2009) IRES-induced conformational changes in the ribosome and the mechanism of translation initiation by internal ribosomal entry. *Biochim. Biophys. Acta.*, **1789**(9–10), 558–570.
 15. Pisarev, A.V., Shirokikh, N.E., Hellen, C.U.T. (2005) Translation initiation by factor-independent binding of eukaryotic ribosomes to internal ribosomal entry sites. *C. R. Biol.*, **328**, 589–605.
 16. Shatsky, I.N., Dmitriev, S.E., Terenin, I.M., Andreev, D.E. (2010) Cap- and IRES-independent scanning mechanism of translation initiation as an alternative to the concept of cellular IRESs. *Mol. Cells*, **30**(4), 285–293.
 17. Dorokhov, Y.L., Skulachev, M.V., Ivanov, P.A., Zvereva, S.D., Tjulkina, L.G., Merits, A., Gleba, Y.Y., Hohn, T., Atabekov, J.G. (2002) Polypurine (A)-rich sequences promote cross-kingdom conservation of internal ribosome entry. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**(8), 5301–5306.
 18. Dorokhov, Yu.L., Ivanov, P.A., Novikov, V.K., Agranovsky, A.A., Morozov, S.Yu., Efimov, V.A., Casper, R., Atabekov, J.G. (1994) Complete nucleotide sequence and genome organization of a tobamovirus infecting cruciferae plants. *FEBS Lett.*, **350**(1), 5–8.
 19. Belsham, G.J., Jackson, R.J. (2000) Translation initiation on picornavirus RNA, p. 869–900. In Sonenberg N, Hershey JWB, Mathews MB (ed.), *Translational control of gene expression*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY.
 20. Jang, S.K., Pestova, T.V., Hellen, C.U.T., Witherell, G.W., Wimmer, E. (1990) Cap-independent translation of picornavirus RNAs: structure and function of the internal ribosomal entry site. *Enzyme*, **44**, 292–309.
 21. Willcocks, M.M. (2011) Structural features of the Seneca Valley virus internal ribosome entry site element; a picornavirus with a pestivirus-like IRES. *J. Virol.*, **85**, 4452–4461.
 22. Pestova, T.V., Hellen, C.U., Wimmer, E. (1991) Translation of poliovirus RNA: role of an essential cis-acting oligopyrimidine element within the 5' nontranslated region and involvement of a cellular 57-kilodalton protein. *J. Virol.*, **65**, 6194–6204.
 23. Pestova, T.V., Hellen, C.U. and Wimmer, E. (1994) A conserved AUG triplet in the 5' nontranslated region of poliovirus can function as an initiation codon in vitro and in vivo. *Virology*, **204**, 729–737.

24. Bailey, J.M. and Tappich, W.E. (2007) Structure of the 5' nontranslated region of the coxsackievirus b3 genome: Chemical modification and comparative sequence analysis. *J. Virol.*, **81**, 650–668.
25. Pestova, T.V., Hellen, C.U. and Shat-sky, I.N. (1996) Canonical eukaryotic initiation factors determine initiation of translation by internal ribosomal entry. *Mol. Cell. Biol.*, **16**, 6859–6869.
26. Pilipenko, E.V., Pestova, T.V., Kolutpaeva, V.G., Khitrina, E.V., Poperechnaya, A.N., Agol, V.I. and Hellen, C.U. (2000) A cell cycle-dependent protein serves as a template-specific translation initiation factor. *Genes Dev.*, **14**, 2028–2045.
27. Brown, E.A., Zajac, A.J., Lemon, S.M. (1994) *In vitro* characterization of an internal ribosomal entry site (IRES) present within the 5' non-translated region of hepatitis A virus RNA: comparison with the IRES of encephalomyocarditis virus. *J. Virol.*, **68**, 1066–1074.
28. Ali, I.K., L. McKendrick, S.J. Morley, and R.J. Jackson. (2001) Activity of the hepatitis A virus IRES requires association between the cap-binding translation initiation factor (eIF4E) and eIF4G. *J. Virol.* **75**, 7854–7863.
29. de Breyne, S., Yu, Y., Pestova, T.V. and Hellen, C.U. (2008) Factor requirements for translation initiation on the Simian picornavirus internal ribosomal entry site. *RNA*, **14**(2), 367–380.
30. Pestova, T.V., Borukhov, S.I. and Hellen, C.U. (1998) Eukaryotic ribosomes require 872 initiation factors 1 and 1A to locate initiation codons. *Nature*, **394**, 854–859.
31. Pestova, T.V., de Breyne, S., Pisarev, A.V., Abaeva, I.S. and Hellen, C.U.T. (2008) eIF2-dependent and eIF2-independent modes of initiation on the CSFV IRES: a common 875 role of domain II. *EMBO J.*, **27**, 1060–1072.
32. Kafasla, P., Morgner, N., Robinson, C.V. and Jackson, R.J. (2010) Polypyrimidine tract-binding protein stimulates the poliovirus IRES by modulating eIF4G binding. *EMBO J.*, **29**, 3710–3722.
33. Kaminski, A., Hunt, S.L., Gibbs, C.L. and Jackson, R.J. (1994) Internal initiation of mRNA translation in eukaryote. In: Setlow JK, ed. Genetic engineering, Vol. 16, New York: Plenum Press pp. 115–155.
34. Wilson, J.E., Pestova, T.V., Hellen, C.U.T., Sarnow, P. (2000) Initiation of protein synthesis from the A site of the ribosome. *Cell*, **102**, 511–520.
35. King, A.M.Q., Adams, M.J., Carstens, E.B. and Lefkowitz, E.J. (2012) Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. San Diego: Elsevier Academic Press.
36. Adams, M.J., King, A.M.Q. and Carstens, E.B. (2013) Ratification vote on taxonomic proposals to the International Committee on Taxonomy of Viruses (2013) *Archives of Virology*, **158**, 2023–2030.
37. Adams, M.J., Lefkowitz, E.J., King, A.M.Q. and Carstens, E.B. (2014) Ratification vote on taxonomic proposals to the International Committee on Taxonomy of Viruses. *Archives of Virology*, **159**, 2831–2841.
38. Adams, M.J., Lefkowitz, E.J., King, A.M.Q., Bamford, D.H., Breitbart, M., Davison, A.J., Ghabrial, S.A., Gorbalenya, A.E., Knowles, N.J., Krell, P., Lavigne, R., Prangishvili, D., Sanfaçon, H., Siddell, S.G., Simmonds, P. and Carstens, E.B. (2015) Ratification vote on taxonomic proposals to the International Committee on Taxonomy of Viruses (2015). *Archives of Virology*, **160**, 1837–1850.
39. Adams, M.J., Lefkowitz, E.J., King, A.M.Q., Harrach, B., Harrison, R.L., Knowles, N.J., Kropinski, A.M., Krupovic, M., Kuhn, J.H.,

- Mushegian, A.R., Nibert, M., Sabanadzovic, S., Sanfaçon, H., Siddell, S.G., Simmonds, P., Varsani, A., Zerbini, F.M., Gorbalenya, A.E., Davison, A.J. (2016) Ratification vote on taxonomic proposals to the International Committee on Taxonomy of Viruses. *Archives of Virology*, **161**, 2921–2949.
40. Arden, K.E., McErlean, P., Nissen, M.D., Sloots, T.P. and Mackay, I.M. (2006) Frequent detection of human rhinoviruses, paramyxoviruses, coronaviruses, and bocavirus during acute respiratory tract infections. *J. Med. Virol.*, **78**, 1232–1240.
41. McErlean, P., Shackelton, L.A., Lambert, S.B., Nissen, M.D., Sloots, T.P. and Mackay, I.M. (2007) Characterisation of a newly identified human rhinovirus, HRV-QPM, discovered in infants with bronchiolitis. *J. Clin. Virol.*, **39**, 67–75.
42. Lamson, D., Renwick, N., Kapoor, V., Liu, Z., Palacios, G., Ju, J., Dean, A., St George, K., Briesse, T. and Lipkin, W.I. (2006) MassTag polymerase-chain-reaction detection of respiratory pathogens, including a new rhinovirus genotype, that caused influenza-like illness in New York State during 2004–2005. *J. Infect. Dis.*, **194**, 1398–1402.
43. Lau, S.K., Yip, C.C., Tsoi, H.W., Lee, R.A., So, L.Y., Lau, Y.L., Chan, K.H., Woo, P.C. and Yuen, K.Y. (2007) Clinical features and complete genome characterization of a distinct human rhinovirus genetic cluster, probably representing a previously undetected HRV species, HRV-C, associated with acute respiratory illness in children. *J. Clin. Microbiol.*, **45**, 3655–3664.
44. Lee, W.-M., Kiesner, C., Pappas, T., Lee, I., Grindle, K., Jartti, T., Jakiela, B., Lemanske, R.F. Jr., Shult, P.A. and Gern, J.E. (2007) A diverse group of previously unrecognized human rhinoviruses are common causes of respiratory illnesses in infants. *PLoS ONE*, **2**(10) e966. doi:10.1371/journal.pone.0000966.
45. McErlean, P., Shackelton, L.A., Andrews, E., Webster, D.R., Lambert, S.B., Nissen, M.D., Sloots, T.P. and Mackay, I.M. (2008) Distinguishing molecular features and clinical characteristics of a putative new rhinovirus species, *Human rhinovirus C* (HRV C). *PLoS ONE*, **3**(4): e1847 doi:10.1371/journal.pone.0001847.
46. Kistler, A., Avila, P.C., Rouskin, S., Wang, D., Ward, T., Yagi, S., Schnurr, D., Ganem, D., DeRisi, J.L. and Boushey, H.A. (2007) Pan-viral screening of respiratory tract infections in adults with and without asthma reveals unexpected human coronavirus and human rhinovirus diversity. *J. Infect. Dis.*, **196**, 817–825.
47. McIntyre, C.L., Knowles, N.J. and Simmonds, P. (2013) Proposals for the classification of human rhinovirus species A, B and C into genotypically assigned types. *J. Gen. Virol.*, **94**, 1791–1806.
48. Simmonds, P., McIntyre, C.L., Savolainen-Kopra, C., Tapparel, C., Mackay, I.M. and Hovi, T. (2010) Proposals for the classification of human rhinovirus species C into genotypically-assigned types. *J. Gen. Virol.*, **91**, 2409–2419.
49. Galassi, F.M., Habicht, M.E., Rühli, F.J. (2017) Poliomyelitis in Ancient Egypt? *Neurol. Sci.*, **38** (2), 375.
50. Horstmann DM. Yale J (1985) The poliomyelitis story: a scientific he-gira. *Biol. Med.*, **58**(2), 79–90.
51. De Jesus, N.H. (2007) Epidemics to eradication: the modern history of poliomyelitis. *Virology Journal*, **4**, 70.
52. Ritchie, W., Russell, B. (1949) Paralytic Poliomyelitis. *Med. J.*, **1**(4602), 465–471.
53. Kidd, D., Williams, A.J., Howard, R.S. (1996) Poliomyelitis. *Postgrad Med. J.*, **72**(853), 641–647.
54. Reznik, B.I., Kurakina, L.T. (1961) A pontine form of poliomyelitis and

- isolated facial neuritis. *Sov. Med.*, **25**, 87–91.
55. Matzke, H.A., Baker, A.B., AMA, A. (1952) Poliomyelitis V. *The pons. Neurol. Psychiatry*, **68**(1), 1–15.
 56. Noran, H.H. (1968) Poliomyelitis. The bulbar type. *Minn. Med.*, **51** (9), 1249–1252.
 57. Schaefer, J. and Edward, B. (1949) Poliomyelitis in pregnancy. *Shaw Calif Med.*, **70**(1), 16–18.
 58. Global Polio Eradication Initiative. Wild Poliovirus Weekly Update. Sept 8, 2009. Available at <http://www.polioeradication.org/casecount.asp>.
 59. WHO Poliomyelitis. Online at: <http://www.who.int/topics/poliomyelitis/en/>. Accessed 11 Aug 2016.
 60. Norway, T.M. (1967) The occurrence of Bamble Disease (epidemic pleurodynia). *Vogelsang Med. Hist.*, **11**(1), 86–90.
 61. Leendertse, M., van Vugt, M., Benschop, K.S., van Dijk, K., Minnaar, R.P., van Eijk, H.W., Hodiamont, C.J., Wolthers, K.C. (2013) Pleurodynia caused by an echovirus 1 brought back from the tropics. *J. Clin. Virol.*, **58**(2), 490–493.
 62. Gaaloul, I., Riabi, S., Harrath, R., Hunter, T., Hamda, K.B., Ghzala, A.B., Huber, S., Aouni, M. (2014) Coxsackievirus B detection in cases of myocarditis, myopericarditis, pericarditis and dilated cardiomyopathy in hospitalized patients. *Mol. Med. Rep.*, **10**(6), 2811–2818.
 63. Novikov, Iu.I., Stulova, M.A., Lavrova, I.K. (1984) Myocarditis caused by Coxsackie B viruses in adults. *Ter. Arkh.*, **56**(11), 37–43.
 64. Lee, W.S., Lee, K.J., Kwon, J.E., Oh, M.S., Kim, J.E., Cho, E.J., Kim, C.J. (2012) Acute viral myopericarditis presenting as a transient effusive-constrictive pericarditis caused by coinfection with coxsackieviruses A4 and B3. *Korean J. Intern. Med.*, **27**(2), 216–220.
 65. Shanmugam, J., Raveendranath, M., Balakrishnan, K.G. (1986) Isolation of ECHO virus type-22 from a child with acute myopericarditis-a case report. *Indian Heart J.*, **38**(1), 79–80.
 66. Fukuhara, T., Kinoshita, M., Bito, K., Sawamura, M., Motomura, M., Kawakita, S., Kawanishi, K. (1983) Myopericarditis associated with ECHO virus type 3 infection-A case report. *Jpn. Circ. J.*, **47**(11), 1274–1280.
 67. Liapounova, N.A., Mouquet, F., Ennezat, P.V. (2011) Acute myocardial infarction spurred by myopericarditis in a young female patient: Coxsackie B2 to blame. *Acta Cardiol.*, **66**(1), 79–81.
 68. Chatterjee, S., Quarcoopome, C.O., Apenteng, A. (1970) Unusual type of epidemic conjunctivitis in Ghana. *Br. J. Ophthalmol.*, **54**(9), 628–630.
 69. Lim, K.H., Yin-Murphy, M. (1971) An epidemic of conjunctivitis in Singapore in 1970. *Singapore Med. J.*, **12**(5), 247–249.
 70. Wright, P.W., Strauss, G.H., Langford, M.P. (1992) Acute hemorrhagic conjunctivitis. *Am. Fam. Physician.*, **45**(1), 173–178.
 71. Langford, M.P., Anders, E.A., Burch, M.A. (2015) Acute hemorrhagic conjunctivitis: anti-coxsackievirus A24 variant secretory immunoglobulin A in acute and convalescent tear. *Clin. Ophthalmol.*, **10**, 1665–1663.
 72. Kogon, A., Spigland, I., Frothingham, T.E., Elveback, L., Williams, C., Hall, C.E. (1969) The virus watch program: a continuing surveillance of viral infections in metropolitan New York families. VII. Observations on viral excretion, seroimmunity, intrafamilial spread and illness association in coxsackie and echovirus infections. *Am. J. Epidemiol.*, **89**(1), 51–61.
 73. Simasek, M., Blandino, D.A. (2007) Treatment of the common cold. *Am. Fam. Physician.*, **75**(4), 515–520.

74. Jacobson, L.M., Redd, J.T., Schneider, E., et al. (2012) Outbreak of lower respiratory tract illness associated with human enterovirus 68 among American Indian children. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, **31**(3), 309–312.
75. Rotbart, H.A. (1995) Enteroviral infections of the central nervous system. *Clin. Infect. Dis.*, **20**(4), 971–981.
76. Lee, B.E., Davies, H.D. (2007) Aseptic meningitis. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, **20**(3), 272–277.
77. Cui, A., Yu, D., Zhu, Z., et al. (2010) An outbreak of aseptic meningitis caused by coxsackievirus A9 in Gansu, the People's Republic of China. *Virology Journal*, **7**, 72.
78. Irani, D.N. (2008) Aseptic Meningitis and Viral Myelitis. *Neurologic clinics*, **26**(3), 635.
79. Huang, C.C., Liu, C.C., Chang, Y.C., Chen, C.Y., Wang, S.T., Yeh, T.F. (1999) Neurologic complications in children with enterovirus 71 infection. *N. Engl. J. Med.*, **341**(13), 936–942.
80. Лукашев А.Н., Королева Г.А., Лашкевич В.А., Михайлов М.И. (2009) Энтеновирус 71: эпидемиология и диагностика. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, **3**, 110–116.
81. Jubelt, B., Lipton, H.L. (2014) Enterovirus/picornavirus infections. *Handb. Clin. Neurol.*, **123**, 379–416.
82. Chang, L-Y., King, Ch-Ch., Hsu, K-H., Ning, H-Ch., Tsao, K-Ch., Li, Ch-Ch., Huang, Yh-Ch., Shih, S-R., Chiou, S-T., Chen, P-Y., Chang, H-J., Lin, T.Y. (2002) Risk factors of enterovirus 71 infection and associated hand, foot, and mouth disease/herpangina in children during an epidemic in Taiwan. *Pediatrics*, **109**(6), e88.
83. Laga, A.C., Shroba, S.M., Hanna, J. (2016) A typical hand, foot and mouth disease in adults associated with coxsackievirus A6: a clinico-pathologic study. *J. Cutan. Pathol.*, **43**(11), 940–945.
84. Chiu, W.Y., Lo, Y.H., Yeh, T.C. (2016) Coxsackievirus associated hand, foot and mouth disease in an adult. *QJM*, **109** (12), 823–824.
85. Lee, K.Y. (2016) Enterovirus 71 infection and neurological complications. *Korean J. Pediatr.*, **59**(10), 395–401.
86. Fowlkes, A.L., Honarmand, S., Glaser, C., Yagi, S., Schnurr, D., Oberste, M.S., Anderson, L., Pallansch, M.A., Khetsuriani, N. J. (2008) Enterovirus-associated encephalitis in the California encephalitis project, 1998–2005. *Infect. Dis.*, **198**(11), 1685–1691.
87. Zhang, L., Yan, J., Ojcius, D.M., Lv, H., Miao, Z., Chen, Y., Zhang, Y., Yan, J. (2013) Novel and predominant pathogen responsible for the enterovirus-associated encephalitis in eastern China. *PLoS ONE*, **8**(12), e85023.
88. Гусев Е.А., Бурд Г.С., Коновалов А.Н. (2000) Неврология и нейрохирургия. Москва: Медицина, 656 с.
89. Zuckerman, M.A., Sheaff, M., Martin, J.E., Gabriel, C.M. (1993) Fatal case of echovirus type 9 encephalitis. *J. Clin. Pathol.*, **46**(9), 865–866.
90. Wang, S.M., Liu, C.C. (2009) Enterovirus 71: epidemiology, pathogenesis and management. *Expert. Rev. Anti-Infect. Ther.*, **7**, 735–742.
91. Скрипченко Н.В., Сорокина М.Н., Иванова В.В., Команцев В.Н. (1999) Острые вялые параличи у детей в современных условиях. Российский вестник перинатологии и педиатрии, **3**, 31–35.
92. Tang, J., Yoshida, H., Ding, Z., Tao, Z., Zhang, J., Tian, B., Zhao, Z., Zhang, L. (2014) Molecular epidemiology and recombination of human enteroviruses from AFP surveillance in Yunnan, China from 2006 to 2010. *Sci. Rep.*, **14**(4), 6058.

93. Ong, K.C., Wong, K.T. (2015) Understanding Enterovirus 71 Neuropathogenesis and Its Impact on Other Neurotropic Enteroviruses. *Brain Pathol.*, **25**(5), 614–624.
94. Pérez-Vélez, C.M., Anderson, M.S., Robinson, C.C., McFarland, E.J., Nix, W.A., Pallansch, M.A., Oberste, M.S., Glodé, M.P. (2007) Outbreak of neurologic enterovirus type 71 disease: a diagnostic challenge. *Clin. Infect. Dis.*, **45**(8), 950–957.
95. Landry, M.L., Fonseca, S.N., Cohen, S., Bogue, C.W. (1995) Fatal enterovirus type 71 infection: rapid detection and diagnostic pitfalls. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, **14**(12), 1095–1100.
96. Алиев А.С., Алиева А.К. (2009) Желудочно-кишечные болезни птиц вирусной этиологии. *Птица и птицепродукты*, **4**, 50–54.
97. Mitchell, D., Corner, A.H., Bannister, G.L., Greig, A.S. (1961) Studies on Pathogenic Porcine Enteroviruses: 1. Preliminary Investigations. *Canadian Journal of Comparative Medicine and Veterinary Science*, **25**(4), 85–93.
98. Nollens, H.H., Rivera, R., Palacios, G., et al. (2009) Short Communication: New Recognition Of Enterovirus Infections In Bottlenose Dolphins (*Tursiops Truncatus*) *Veterinary microbiology*, **139**, 170–175.
99. Abzug, M.J., Michaels, M.G., Wald, E., Jacobs, R.F., Romero, J.R., Sánchez, P.J., Wilson, G., Krogstad, P., Storch, G.A., Lawrence, R., Shelton, M., Palmer, A., Robinson, J., Dennehy, P., Sood, S.K., Cloud, G., Jester, P., Acosta, E.P., Whitley, R., Kimberlin, D. (2016) Controlled Trial of Pleconaril for the Treatment of Neonates With Enterovirus Sepsis. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.*, **5**(1), 53–62.
100. Pevear, D.C., Tull, T.M., Seipel, M.E., Groarke, J.M. (1999) Activity of pleconaril against enteroviruses. *Antimicrob Agents Chemother.*, **43**(9), 2109–2115.
101. Hayden, F.G., Herrington, D.T., Coats, T.L., Kim, K., Cooper, E.C., Villano, S.A., Liu, S., Hudson, S., Pevear, D.C., Collett, M., McKinlay, M. (2003) Efficacy and safety of oral pleconaril for treatment of colds due to picornaviruses in adults: results of 2 double-blind, randomized, placebo-controlled trials. Pleconaril Respiratory Infection Study, Group. *Clinical Infectious Diseases*, **36**(12), 1523–1532.
102. Shia, K.S., Li, W.T., Chang, C.M., Hsu, M.C., Chern, J.H., Leong, M.K., Tseng, S.N., Lee, C.C., Lee, Y.C., Chen, S.J., Peng, K.C., Tseng, H.Y., Chang, Y.L., Tai, C.L., Shih, S.R. (2002) Design, synthesis, and structure-activity relationship of pyridyl imidazolidinones: a novel class of potent and selective human enterovirus 71 inhibitors. *J. Med. Chem.*, **45**(8), 1644–1655.
103. Laconi, S., Madeddu, M.A., Pompei, R. (2011) Study of the biological activity of novel synthetic compounds with antiviral properties against human rhinoviruses. *Molecules*, **16**(5), 3479–3487.
104. Gradi, A., Svitkin, Y.V., Imataka, H., Sonenberg, N. (1998) Proteolysis of human eukaryotic translation initiation factor eIF4GII, but not eIF4GI, coincides with the shutoff of host protein synthesis after poliovirus infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **95**(19), 11089–11094.
105. Park, N., Katikaneni, P., Skern, T., Gustin, K.E.J. (2008) Differential targeting of nuclear pore complex proteins in poliovirus-infected cells. *Virol.*, **82**(4), 1647–1655.
106. Almstead, L.L., Sarnow, P. (2007) Inhibition of U snRNP assembly by a virus-encoded proteinase. *Genes Dev.*, **21**(9), 1086–1089.

107. Zhou, H., Sun, Y., Guo, Y., Lou, Z. (2013) Structural perspective on the formation of ribonucleoprotein complex in negative-sense single-stranded RNA viruses. *Trends Microbiol.*, **21**, 475–484.
108. Tan, J., George, S., Kusov, Y., Perbandt, M., Anemüller, S., Mesters, J.R., ... Hilgenfeld, R. (2013). 3C Protease of Enterovirus 68: Structure-Based Design of Michael Acceptor Inhibitors and Their Broad-Spectrum Antiviral Effects against Picornaviruses. *Journal of Virology*, **87**(8), 4339–4351.
109. Racaniello, V. R. (2007) Picornaviridae: the viruses and their replication, 796–839. In Knipe D. M., *et al.*, editors. (ed.), *Fields virology*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.
110. König, H., Rosenwirth, B. (1988) Purification and partial characterization of poliovirus protease 2A by means of a functional assay. *Journal of Virology*, **62**(4), 1243–1250.
111. Deszcz, L., Cencic, R., Sousa, C., Kuechler, E., Skern, T. (2006) An antiviral peptide inhibitor that is active against picornavirus 2A proteinases but not cellular caspases. *Journal of Virology*, **80**(19), 9619–9627.
112. De Palma, A.M., Vliegen, I., De Clercq, E., Neyts, J. (2008) Selective inhibitors of picornavirus replication. *Med. Res. Rev.*, **28**, 823–884.
113. Dragovich, P.S., Webber, S.E., Babine, R.E., Fuhrman, S.A., Patick, A.K., Matthews, D.A., Lee C.A., Reich, S.H., Prins, T.J., Marakovits, J.T., Littlefield, E.S., Zhou, R., Tikhe, J., Ford, C.E., Wallace, M.B., Meador, J.W. 3rd, Ferre, R.A., Brown, E.L., Binford, S.L., Harr, J.E., DeLisle, D.M., Worland, S.T. (1998) Structure-based design, synthesis, and biological evaluation of irreversible human rhinovirus 3C protease inhibitors. 1. Michael acceptor structure-activity studies. *J. Med. Chem.*, **41**(15), 2806–2018.
114. Guo, Y., Wang, Y., Cao, L. et al. (2016) A Conserved Inhibitory Mechanism of a Lycorine Derivative against Enterovirus and Hepatitis C Virus. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **60**(2), 913–924.
115. Lu, G., Qi, J., Chen, Z., et al. (2011) Enterovirus 71 and Coxsackievirus A16 3C Proteases: Binding to Rupintrivir and Their Substrates and Anti-Hand, Foot, and Mouth Disease Virus Drug Design. *Journal of Virology*, **85**(19), 10319–10331.
116. Chen, T.C., Weng, K.F., Chang, S.C., Lin, J.Y., Huang, P.N., Shih, S.R. (2008) Development of antiviral agents for enteroviruses. *J. Antimicrob. Chemother.*, **62**(6), 1169–1173.
117. Tijsma, A., Thibaut, H.J., Franco, D., Dallmeier, K., Neyts, J. (2016) Hydantoin: The mechanism of its in vitro anti-enterovirus activity revisited. *Antiviral Res.*, **133**, 106–109.
118. Velu, A.B., Chen, G.W., Hsieh, P.T., Horng, J.T., Hsu, J.T., Hsieh, H.P., Chen, T.C., Weng, K.F., Shih, S.R. (2014) BPR-3P0128 inhibits RNA-dependent RNA polymerase elongation and VPg uridylation activities of Enterovirus 71. *Antiviral Res.*, **112**, 18–25.
119. Wang, H., Zhang, D., Ge, M., Li, Z., Jiang, J., Li, Y. (2015) Formononetin inhibits enterovirus 71 replication by regulating COX-2/PGE₂ expression. *Virol. J.*, **12**, 35.
120. Strating, J.R., van der Linden, L., Albulescu, L., Bigay, J., Arita, M., Delang, L., Leyssen, P., van der Schaar, H.M., Lanke, K.H., Thibaut, H.J., Ulferts, R., Drin, G., Schlinck, N., Wubbolts, R.W., Sever, N., Head, S.A., Liu, J.O., Beachy, P.A., De Matteis, M.A., Shair, M.D., Olkkonen, V.M., Neyts, J., van Kuppeveld, F.J. (2015) Itraconazole inhibits enterovirus replication by

- targeting the oxysterol-binding protein. *Cell Rep.*, **10**(4), 600–615.
121. Tsin, I.Y., Laa, P.C. (2016) Development of Novel miRNA-based Vaccines and Antivirals against Enterovirus 71. *Curr. Pharm. Des.*, **22**(44), 6694–6700.
 122. Lee, K.M., Chen, C.J., Shih, S.R. (2017) Regulation Mechanisms of Viral IRES-Driven Translation. *Trends Microbiol.*, Feb 24. pii: S0966-842X(17)30022-7, doi: 10.1016/j.tim.2017.01.010.
 123. Pilipenko, E.V., Viktorova, E.G., Guest, S.T., Agol, V.I., Roos, R.P. (2001) Cell specific proteins regulate viral RNA translation and virus induced disease. *The EMBO Journal*, **20**, 6899–6908.
 124. Guest, S., Pilipenko, E., Sharma, K., Chumakov, K. and Roos, R. (2004) *J. Virol.*, **78**(20), 11097–11107.
 125. Romero-López, C., Barroso-delJesus, A., Berzal-Herranz, A. (2017) The chaperone-like activity of the hepatitis C virus IRES and CRE elements regulates genome dimerization. *Sci. Rep.*, **24**(7), 43415.
 126. Wakita, T., Wands, J.R. (1994) Specific inhibition of hepatitis C virus expression by antisense oligodeoxynucleotides. In vitro model for selection of target sequence. *J. Biol. Chem.*, **269**(19), 14205–14210.
 127. Hanecak, R., Brown-Driver, V., Fox, M.C., Azad, R.F., Furusako, S., Nozaki, C., et al. (1996) Antisense oligonucleotide inhibition of hepatitis C virus gene expression in transformed hepatocytes. *J. Virol.*, **70**(8), 5203–5212.
 128. Yang, D., Wilson, J.E., Anderson, D.R., Bohunek, L., Cordeiro, C., Kandolf, R. et al. (1997) *In vitro* mutational and inhibitory analysis of the cis-acting translational elements within the 5' untranslated region of coxsackievirus B3: potential targets for antiviral action of antisense oligomers. *Virology*, **228**(1), 63–73.
 129. Michael C Brown, Matthias Grohmeier. (2015) Cytotoxic and immunogenic mechanisms of recombinant oncolytic poliovirus. *Current Opinion in Virology*, **13**, 81–85.
 130. Nulff, C.J., Corey, D. (2004) Intracellular inhibition of hepatitis C virus (HCV) internal ribosomal entry site (IRES)-dependent translation by peptide nucleic acids (PNAs) and locked nucleic acids (LNAs). *Nucleic Acids Res.*, **32**(13), 3792–3798.
 131. Martinand-Mari, C., Lebleu, B., Robbins, I. (2003) Oligonucleotide-based strategies to inhibit human hepatitis C virus. *Oligonucleotides*, **13**(6), 539–548.
 132. Dasgupta, A., Das, S., Izumi, R., Venkatesan, A., Barat, B. (2004) Targeting internal ribosome entry site (IRES)-mediated translation to block hepatitis C and other RNA viruses. *FEMS Microbiol. Lett.*, **234**(2), 189–199.
 133. Dibrov, S.M., Parsons, J., Carnevali, M., Zhou, S., Rynearson, K.D., Ding, K. et al. (2014) Hepatitis C virus translation inhibitors targeting the internal ribosomal entry site. *J. Med. Chem.*, **57**(5), 1694–1707.
 134. McCaffrey, A.P., Meuse, L., Karimi, M., Contag, C.H., Kay, M.A. (2003) A potent and specific morpholino antisense inhibitor of hepatitis C translation in mice. *Hepatology*, **38**(2), 503–508.
 135. Stone, J.K., Rijnbrand, R., Stein, D.A., Ma, Y., Yang, Y., Iversen, P.L. et al. (2008) A morpholino oligomer targeting highly conserved internal ribosome entry site sequence is able to inhibit multiple species of picornavirus. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **52**(6), 1970–1981.
 136. Kanda, T., Steele, R., Ray, R., Ray, R.B. (2007) Small interfering

- RNA targeted to hepatitis C virus 5' nontranslated region exerts potent antiviral effect. *J. Virol.*, **81**(2), 669–676.
137. Ma, H., Dallas, A., Ilves, H., Shorestein, J., MacLachlan, I., Klumpp, K., et al. (2014) Formulated minimal-length synthetic small hairpin RNAs are potent inhibitors of hepatitis C virus in mice with humanized livers. *Gastroenterology*, **146**(1), 63–65.
 138. Mao, X., Li, X., Mao, X., Huang, Z., Zhang, C., Zhang, W., ... Li, G. (2014). Inhibition of hepatitis C virus by an M1GS ribozyme derived from the catalytic RNA subunit of *Escherichia coli* RNase P. *Virology Journal*, **11**, 86.
 139. Lévesque, M. V., Lévesque, D., Brière, F. P., & Perreault, J.-P. (2010). Investigating a New Generation of Ribozymes in Order to Target HCV. *PLoS ONE*, **5**(3), e9627.
 140. Sugiyama, R., Hayafune, M., Habu, Y., Yamamoto, N., Takaku, H. (2011). HIV-1 RT-dependent DNAzyme expression inhibits HIV-1 replication without the emergence of escape viruses. *Nucleic Acids Research*, **39**(2), 589–598.
 141. Silverman, S.K. (2016). Catalytic DNA: Scope, Applications, and Biochemistry of Deoxyribozymes. *Trends in Biochemical Sciences*, **41**(7), 595–609.
 142. Pudi, R., Ramamurthy, S.S., Das, S. (2005) A peptide derived from RNA recognition motif 2 of human la protein binds to hepatitis C virus internal ribosome entry site, prevents ribosomal assembly, and inhibits internal initiation of translation. *J. Virol.*, **79**(15), 9842–9853.
 143. Fontanes, V., Raychaudhuri, S., Dasgupta, A. (2009) A cell-permeable peptide inhibits hepatitis C virus replication by sequestering IRES transacting factors. *Virology*, **394**(1), 82–90.
 144. De Clercq, E., & Li, G. (2016). Approved Antiviral Drugs over the Past 50 Years. *Clinical Microbiology Reviews*, **29**(3), 695–747.
 145. Novac, O., Guenier, A.S., Pelletier, J. (2004) Inhibitors of protein synthesis identified by a high throughput multiplexed translation screen. *Nucleic Acids Res.*, **32**(3), 902–915.
 146. Li, Z., Khaliq, M., Zhou, Z., Post, C.B., Kuhn, R.J., Cushman, M. (2008). Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Antiviral Agents Targeting Flavivirus Envelope Proteins. *Journal of Medicinal Chemistry*, **51**(15), 4660–4671.
 147. Wang, J., Du, J., Wu, Z., Jin, Q. (2013) Quinacrine impairs enterovirus 71 RNA replication by preventing binding of polypyrimidine-tract binding protein with internal ribosome entry sites. *PLoS ONE*, **8**(1), e52954.
 148. Tong, J., Wang, Y., Lu, Y. (2012). New developments in small molecular compounds for anti-hepatitis C virus (HCV) therapy. *Journal of Zhejiang University. Science. B*, **13**(1), 56–82.
 149. Wakita, T., Wands, J.R. (1994) Specific inhibition of hepatitis C virus expression by antisense oligodeoxynucleotides. In vitro model for selection of target sequence. *J. Biol. Chem.*, **269**(19), 14205–14210.
 150. Hanecak, R., Brown-Driver, V., Fox, M.C., Azad, R.F., Furusako, S., Nozaki, C. et al. (1996) Antisense oligonucleotide inhibition of hepatitis C virus gene expression in transformed hepatocytes. *J. Virol.*, **70**(8), 5203–5212.
 151. Martinand-Mari, C., Lebleu, B., Robbins, I. (2003) Oligonucleotide-based strategies to inhibit human hepatitis C virus. *Oligonucleotides*, **13**(6), 539–548.

152. Nulfr, C.J., Corey, D. (2004) Intracellular inhibition of hepatitis C virus (HCV) internal ribosomal entry site (IRES)-dependent translation by peptide nucleic acids (PNAs) and locked nucleic acids (LNAs). *Nucleic Acids Res.*, **32**(13), 3792–3798.
153. Mutso, M., Nikonov, A., Pihlak, A., et al. (2015) RNA Interference-Guided Targeting of Hepatitis C Virus Replication with Antisense Locked Nucleic Acid-Based Oligonucleotides Containing 8-oxo-dG Modifications. *PLoS ONE*, **10**(6), e0128686.
154. Karkare, S., Bhatnagar, D. (2006) Promising nucleic acid analogs and mimics: characteristic features and applications of PNA, LNA, and morpholino. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **71**(5), 575–586.
155. Stone, J.K., Rijnbrand, R., Stein, D.A., Ma, Y., Yang, Y., Iversen, P.L., et al. (2008) A morpholino oligomer targeting highly conserved internal ribosome entry site sequence is able to inhibit multiple species of picornavirus. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **52**(6), 1970–1981.
156. Stein, D.A. (2008) Inhibition of RNA virus infections with peptide-conjugated morpholino oligomers. *Curr. Pharm. Des.*, **14**(25), 2619–2634.
157. Tan, C.W., Chan, Y.F., Quah, Y.W., Poh, C.L. (2014) Inhibition of enterovirus 71 infection by antisense octaguanidinium dendrimer-conjugated morpholino oligomers. *Antiviral Res.*, **107**, 35–41.
158. Dasgupta, A., Das, S., Izumi, R., Venkatesan, A., Barat, B. (2004) Targeting internal ribosome entry site (IRES)-mediated translation to block hepatitis C and other RNA viruses. *FEMS Microbiol. Lett.*, **234**(2), 189–199.
159. Holoch, D., Moazed, D. (2015) RNA-mediated epigenetic regulation of gene expression. *Nat. Rev. Genet.*, **16**(2), 71–84.
160. Gitlin, L., Karelsky, S., Andino, R. (2002) Short interfering RNA confers intracellular antiviral immunity in human cells. *Nature*, **418**(6896), 430–434.
161. Torrecilla, J., del Pozo-Rodríguez, A., Apaolaza, P.S., Solinis, M.Á., Rodríguez-Gascón, A. (2015) Solid lipid nanoparticles as non-viral vector for the treatment of chronic hepatitis C by RNA interference. *Int. J. Pharm.*, **479**(1), 181–188.
162. Sledz, CA, Holko, M, de Veer, MJ, Silverman, RH, Williams, BR. (2003) Activation of the interferon system by short-interfering RNAs. *Nat. Cell. Biol.*, **5**(9), 834–839.
163. Silverman, S.K., Baum, D.A. (2009) Use of deoxyribozymes in RNA research. *Methods Enzymol.*, **469**, 95–117.
164. Roy, S., Gupta, N., Subramanian, N., Monda, I.T., Banerjee, A.C., Das, S. (2008) Sequence-specific cleavage of hepatitis C virus RNA by DNazymes: inhibition of viral RNA translation and replication. *J. Gen. Virol.*, **89**, 1579–1586.
165. Macejak, D.G., Jensen, K.L., Jamison, S.F., Domenico, K., Roberts, E.C., Chaudhary, N., et al. (2000) Inhibition of hepatitis C virus (HCV)-RNA-dependent translation and replication of a chimeric HCV poliovirus using synthetic stabilized ribozymes. *Hepatology*, **31**, 769–776.
166. Romero-Lopez, C., Berzal-Herranz, B., Gomez, J., Berzal-Herranz, A. (2012) An engineered inhibitor RNA that efficiently interferes with hepatitis C virus translation and replication. *Antiviral Res.*, **94**, 131–138.
167. Kumar, D., Chaudhury, I., Kar, P., Das, R.H. (2009) Site-specific cleavage of HCV genomic RNA and its cloned core and NS5B genes

- by DNAzyme. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, **24**(5), 872–878.
168. Yuan, J., Stein, D.A., Lim, T., Qiu, D., Coughlin, S., Liu, Z., ... Yang, D. (2006). Inhibition of Coxsackievirus B3 in Cell Cultures and in Mice by Peptide-Conjugated Morpholino Oligomers Targeting the Internal Ribosome Entry Site. *Journal of Virology*, **80**(23), 11510–11519.
 169. Abet, V., Mariani, A., Truscott, F.R., Britton, S., Rodriguez, R. (2014) Biased and unbiased strategies to identify biologically active small molecules. *Bioorg. Med. Chem.*, **22**(16), 4474–4489.
 170. Dietrich, U., Dürr, R., and Koch, J. (2016) *Peptides as Drugs: From Screening to Application Current Pharmaceutical Biotechnology*, **14**(5), 201–512.
 171. Costa-Mattioli, M., Svitkin, Y., Sonenberg, N. (2004) La autoantigen is necessary for optimal function of the poliovirus and hepatitis C virus internal ribosome entry site *in vivo* and *in vitro*. *Mol. Cell Biol.*, **24**(15), 6861–6870.
 172. Wurth, L., Gebauer, F. (2015) RNA-binding proteins, multifaceted translational regulators in cancer. *Biochim. Biophys. Acta*, **1849**(7), 881–886.
 173. Novac, O., Guenier, A.S., Pelletier J. (2004) Inhibitors of protein synthesis identified by a high throughput multiplexed translation screen. *Nucleic Acids Res.*, **32**(3), 902–915.
 174. Gasparian, A.V., Neznanov, N., Jha, S., Galkin, O., Moran, J.J., Gudkov, A.V., et al. (2010) Inhibition of encephalomyocarditis virus and poliovirus replication by quin-acrine: implications for the design and discovery of novel antiviral drugs. *J. Virol.*, **84**(18), 9390–9397.
 175. Wang, J., Du, J., Wu, Z., Jin, Q. (2013) Quinacrine impairs enterovirus 71 RNA replication by preventing binding of polypyrimidine-tract binding protein with internal ribosome entry sites. *PLoS ONE*, **8**(1), e52954.
 176. Rynearson, K.D., Charrette, B., Gabriel, C., Moreno, J., Boerneke, M.A., Dibrov, S.M., et al. (2014) 2-Aminobenzoxazole ligands of the hepatitis C virus internal ribosome entry site. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **24**(15), 3521–3525.
 177. Противовирусные препараты прямого действия, зарегистрированные в ВОЗ: https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=J05A (official web site).