

ВИРУСЫ СЕМЕЙСТВА *PARVOVIRIDAE*: МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕПРОДУКЦИИ И МЕДИЦИНСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

А.Ю. Антипова, И.Н. Лаврентьева

ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Открытие новых парвовирусов привело к пересмотру таксономической структуры и номенклатуры семейства *Parvoviridae*. Выделяют два подсемейства: *Densovirinae* и *Parvovirinae*. Подсемейство *Densovirinae* включает вирусы членистоногих. Подсемейство *Parvovirinae* объединяет вирусы позвоночных животных и включает в себя восемь родов. В данном обзоре будут рассмотрены парвовирусы, представляющие интерес для практического здравоохранения. Представлены данные о молекулярно-биологических и вирусологических характеристиках вирусов, эпидемиологических и клинических особенностях вызываемых этими вирусами инфекций. Парвовирусы, изучение которых актуально для терапии различных заболеваний человека, относятся к пяти родам: *Vocaparvovirus*, *Dependoparvovirus*, *Erythroparvovirus*, *Protoparvovirus* и *Tetraparvovirus*. Наиболее известным патогенным парвовирусом человека является вирус Primate erythroparvovirus 1, ранее называвшийся Human parvovirus B19, открытый в 1975 г. и относящийся к роду *Erythroparvovirus*. В данном обзоре основное внимание уделено менее известным вирусам данного семейства. В структуре вирусных инфекций нижних дыхательных путей ведущее место занимают бокавирусы человека — Primate bocaparvovirus 1 и Primate bocaparvovirus 2, относящиеся к роду *Vocaparvovirus*. В 2005 г. у человека обнаружен вирус Primate tetraparvovirus 1, который относится к роду *Tetraparvovirus*. Клинически острые формы тетрапарвовирусной инфекции проявляются заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей и пищеварительного тракта. Вирус обладает тератогенным действием. Представители рода *Protoparvovirus* вызывают заболевания пищеварительного тракта. Описаны два вида, патогенные для человека: буфавирус человека (Primate protoparvovirus 1) был обнаружен в 2012 г., тузавирус (Primate protoparvovirus 2, Tusavirus 1) был выделен в 2014 г. Вид Rodent protoparvovirus 1, который объединяет вирусы преимущественно грызунов, имеет особое значение для терапии человека. Вирусы этого вида онкотропны, способны инфицировать широкий спектр раковых клеток человека, обладают выраженными онколитическими свойствами и перспективны для лечения онкологических заболеваний. Вирус человека рода *Dependoparvovirus*, названный аденоассоциированным вирусом (Human adeno-associated viruses), был открыт при изучении препаратов аденовируса в 1965 г. Связь аденоассоциированного вируса человека с патологией человека не установлена, однако вирус обладает способностью встраиваться в определенный локус 19 хромосомы человека и является перспективным кандидатом на роль вектора для лечения генетических заболеваний.

Ключевые слова: *Parvoviridae*, парвовирус, бокавирус, буфавирус, аденоассоциированный вирус, *PARV4*, тузавирус 1.

Адрес для переписки:

Антипова Анастасия Юрьевна
197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14,
ФБУН НИИЭМ имени Пастера.
Тел.: 8 (812) 232-94-11 (служебн.); 8 (921) 346-07-90 (моб.).
E-mail: anti130403@mail.ru

Contacts:

Anastassia Yu. Antipova
197101, Russian Federation, St. Petersburg, Mira str., 14,
St. Petersburg Pasteur Institute.
Phone: +7 (812) 232-94-11 (office); +7 (921) 346-07-90 (mobile).
E-mail: anti130403@mail.ru

Библиографическое описание:

Антипова А.Ю., Лаврентьева И.Н. Вирусы семейства *Parvoviridae*: молекулярно-генетические аспекты репродукции и медицинская значимость // Инфекция и иммунитет. 2017. Т. 7, № 1. С. 7–20.
doi: 10.15789/2220-7619-2017-1-7-20

Citation:

Antipova A.Yu., Lavrentieva I.N. Viruses of the *Parvoviridae* family: molecular genetical aspects of reproduction and medical importance // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2017, vol. 7, no. 1, pp. 7–20. doi: 10.15789/2220-7619-2017-1-7-20

VIRUSES OF THE PARVOVIRIDAE FAMILY: MOLECULAR GENETICAL ASPECTS OF REPRODUCTION AND MEDICAL IMPORTANCE

Antipova A.Yu., Lavrentieva I.N.

St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Discovery of new parvoviruses led to taxonomical structure and the nomenclature of the *Parvoviridae* family re-evaluation. There are two subfamilies: *Densovirinae* and *Parvovirinae*. *Densovirinae* subfamily consists of viruses of arthropoda. The *Parvovirinae* subfamily includes eight genera of vertebrate animals viruses. In this review parvoviruses which are of interest to practical health care will be considered. Data on molecular and biological and virological characteristics of viruses, epidemiological and clinical features of the infections caused by these viruses are submitted. Parvoviruses which are interesting for human health care belong to five genera: *Bocaparvovirus*, *Dependoparvovirus*, *Erythroparvovirus*, *Protoparvovirus* and *Tetraparvovirus*. The most known person pathogenic parvovirus is the Primate erythroparvovirus 1 virus which was earlier called by Human parvovirus B19. It was discovered in 1975. It relates to the *Erythroparvovirus* genus. In this review the main attention is paid to less known viruses of this family. In viral lower respiratory tract infections structure the leading place is taken by Human Bocavirus — Primate bocaparvovirus 1 and Primate bocaparvovirus 2 relating to the *Bocaparvovirus* genus. In 2005, the virus of human, Primate tetraparvovirus 1, was discovered which belongs to the genus *Tetraparvovirus*. Clinically acute form of a tetraparvoviral infection is a top and lower respiratory tract and an alimentary tract disease. The virus possesses teratogenic action. *Protoparvovirus* genus representatives cause an alimentary tract disease also. Two species, pathogenic for the person are described. Buvavirus (Primate protoparvovirus 1) was found in 2012. Tuzavirus (Primate protoparvovirus 2, Tusavirus 1) was highlighted in 2014. Rodent protoparvovirus 1 which consist of rodents viruses is very interesting species for therapy of the human. Viruses of this species are capable to infect a wide range of human cancer cells, have the expressed carcinolytic properties and are perspective for treatment of person with a cancer. The human virus of the *Dependoparvovirus* genus called Human adeno-associated virus was discovered in 1965 in the drugs of an adenovirus. This virus isn't associated with any disease however the virus can be located in a certain locus of the 19th human chromosome and is a perspective candidate like a vector for the treatment of genetic diseases.

Key words: *Parvoviridae*, *parvovirus*, *Human bocavirus*, *Buvavirus*, *Adeno-associated virus*, *Human parvovirus 4*, *Tusavirus 1*.

Семейство *Parvoviridae* (от лат. *parvum* — маленький) не относится к какому-либо порядку [22]. Вирусы этой группы имеют: небольшие размеры (18–26 нм); безоболочечный вирион; икосаэдрический капсид из 60 капсомеров ($T = 1$); высокую устойчивость к факторам окружающей среды. Геном представлен линейной однонитевой несегментированной инфекционной молекулой ДНК (4–6 тыс. нт). На концах геномной последовательности ДНК находятся инвертированные и палиндромные (симметричные самокомплементарные, содержащие GC-пары) последовательности (ITR), самопроизвольно формирующие шпильчатые структуры разной формы: 3'-последовательности образуют уникальные Y- или T-образные симметричные шпильки, а шпильки 5'-конца не являются уникальными и абсолютно симметричными. Геном кодирует неструктурные белки, которые обеспечивают репликацию вируса и обладают цитотоксическим действием, и структурные белки, образующие капсид. Вирионы проникают в клетку путем эндоцитоза, обычно клатрин-зависимого. Репликация вируса происходит в ядре; парвовирусы используют клеточную полимеразу и другие факторы S-фазы клеточного цикла. Способ репликации парвовирусов обозначается как механизм катящейся шпильки. В ходе синтеза ДНК образуются промежуточные репликативные формы,

сначала двусторонние димеры, содержащие два полных генома и две комплементарные нити, которые затем полимеризуются в тетрамерные структуры, из которых вырезается вирионная ДНК [75].

Открытие новых парвовирусов привело к пересмотру таксономической структуры и номенклатуры семейства *Parvoviridae* [22, 61]. Выделяют два подсемейства: *Densovirinae* и *Parvovirinae*. Подсемейство *Densovirinae* (от лат. *densus* — компактный) состоит из пяти родов вирусов членистоногих (далее не рассматривается). Подсемейство *Parvovirinae* объединяет вирусы позвоночных животных, включает в себя восемь родов: *Amdoparvovirus*, *Aveparvovirus*, *Bocaparvovirus*, *Copiparvovirus*, *Dependoparvovirus*, *Erythroparvovirus*, *Protoparvovirus* и *Tetraparvovirus*. Парвовирусы человека относятся к пяти родам: *Bocaparvovirus*, *Dependoparvovirus*, *Erythroparvovirus*, *Protoparvovirus* и *Tetraparvovirus*, которые будут рассмотрены в данном обзоре (табл.).

Наиболее полно изученным является парвовирус человека, относящийся к роду *Erythroparvovirus*. Род *Erythroparvovirus* объединяет вирусы, тропные к клеткам-предшественникам эритроцитов: пять видов эритропарвовирусов приматов и один вид парвовируса человека. Таксономическое положение и название парвовируса человека несколько раз пересматривалось: 1991 г. — «B19»; 1993 г. —

«Erythrovirus»; 2005 г. — «Human parvovirus B19»; с 2013 г. — Primate erythroparvovirus 1 (PV B19, B19V) [21, 22].

Парвовирус человека B19 обладает тератогенным действием и вызывает постнатальную и врожденную инфекции с широким спектром клинических симптомов.

Данные о молекулярно-биологических и вирусологических характеристиках вируса, эпидемиологических и клинических особенностях парвовирусной B19 инфекции освещены в многочисленных работах как зарубежных, так и отечественных авторов [14, 20, 39, 68], и были представлены нами ранее [2, 3].

Род *Vocaparvovirus*

Род *Vocaparvovirus* объединяет вирусы человека и животных.

Вид Бокавирус человека (HBoV), названный по первым слогам родственных видов *Bovine parvovirus* и *Canina minut virus*, был разделен

на два вида на основании молекулярно-генетических данных: Primate bocaparvovirus 1 (геноварианты HBoV1, HBoV3, и Gorilla bocavirus — GboV) и Primate bocaparvovirus 2 (геноварианты HBoV2a, HBoV2b, HBoV2c, и HBoV4). Вирусы HBoV1, HBoV2, HBoV3 и HBoV4 составляют четыре генотипа. HBoV3 и HBoV4 имеют, вероятно, рекомбинантное происхождение [18, 22, 43, 44]. Скорость накопления мутаций HBoV — $8,6 \times 10^{-4}$ замен/сайт/год. Филогенетический анализ может быть выполнен по локусам генов VP1 и VP2 [7].

Строение вириона и особенности репликации вирусов видов *Primate bocaparvovirus 1* и *Primate bocaparvovirus 2*

Молекулярно-биологические характеристики двух видов бокавирусов человека существенно не различаются. Геном (5300 нт) содержит один промотор и три открытые рамки считывания (ORF): ORF1 кодирует неструктурные протеины (NS1-100, NS1-70, NS1-34), ORF2 —

Таблица. Клинические проявления парвовирусных инфекций

Table. Clinical manifestations of parvovirus infection

Род Genus	Вид Species	Клинические формы Clinical forms
<i>Protoparvovirus</i>	Primate protoparvovirus 1 (BuPV, BuV)	Диарея/Diarrhea
	Primate protoparvovirus 2 (Tusavirus 1)	Диарея/Diarrhea
	Rodent protoparvovirus 1 (RoPV1)	Терапия онкологических заболеваний Cancer therapy
<i>Vocaparvovirus</i>	Primate bocaparvovirus 1 (HBoV1)	Заболевания дыхательной системы: бронхолит, пневмония, бронхопневмония, фарингит, ларинготрахеит, респираторный синдром; рвота, диарея; энцефалит Respiratory disease: bronchiolitis, pneumonia, pharyngitis, laryngotracheitis, respiratory syndrome; vomiting, diarrhea; encephalitis
	Primate bocaparvovirus 2 (HBoV2)	Заболевания пищеварительной системы: диарея, рвота; заболевания дыхательных путей: пневмония, бронхит, фарингит, ларинготрахеит, респираторный синдром; энцефалит Digestive system diseases: diarrhea, vomiting; respiratory disease: pneumonia, bronchitis, pharyngitis, laryngotracheitis, respiratory syndrome; encephalitis
<i>Dependoparvovirus</i>	Adeno-associated dependoparvovirus A, B (AAV, human adeno-associated viruses)	Бессимптомное носительство. Терапия генетических заболеваний Asymptomatic carriage. Therapy of genetic diseases
<i>Erythroparvovirus</i>	Human erythroparvovirus 1 (PV B19, B19V, Parvovirus B19)	Инфекционная эритема, артралгия, анемия, апластический криз, гепатит, миокардит, синдром внезапной детской смерти, водянка плода Infectious erythema, arthralgia, anemia, aplastic crisis, hepatitis, myocarditis, sudden infant death syndrome, dropsy of the fetus
<i>Tetraparvovirus</i>	Primate tetraparvovirus 1 (PARV4, Human parvovirus 4)	Инфекция верхних и нижних дыхательных путей, пищеварительного тракта, ОРЗ; синдром вирусной инфекции у ВИЧ-положительных; гепатит; энцефалит; водянка плода Respiratory tract and digestive tract infection, acute respiratory diseases; virus infection syndrome in HIV-positive; hepatitis; encephalitis; dropsy of the fetus

капсидные белки VP1 и VP2, ORF3 — высокофосфорилированный неструктурный протеин NP1 [15, 44, 48]. Были обнаружены два сайта рекомбинации, расположенные выше NS1 и VP1/2 ORF [18, 43]. Терминальные последовательности составляют около 513 нт [7].

Доказана роль протеина NS1 (100 kDa), содержащего ДНК-связывающий домен и домен активации транскрипции, в обеспечении вирусной репликации. Белки NS1-70 и NS1-34 образуются, вероятно, в результате альтернативного сплайсинга [15]. В настоящее время их функция не ясна.

Белок NP1 (26 kDa; 214–219 а.о.) содержит сигнал ядерной локализации (NLS), участвует в репликации, индуцирует остановку клеточного цикла. В клетках *HeLa* митохондриально-опосредованный апоптоз запускается через каспаза 9-зависимый путь [73].

Протеин VP1 (84 kDa) имеет NLS и фосфолипазный домен (PLA2) [75, 87]. VP1U область (129 а.о.) может содержать антителсвязывающие эпитопы. Белок VP2 (65 kDa) высококонсервативный, составляет главный антиген вируса и способен образовывать вирус-подобные частицы, сходные с нативным вирусом. В составе VP2 было определено несколько иммунореактивных эпитопов: общие для всех геновариантов эпитопы P1 и P2; эпитоп P3 общий для HBoV1 и HBoV3; P4 — для HBoV1 и HBoV2 геновариантов [75, 88].

Бокапарвовирусы человека реплицируются автономно, но возможно наличие вирусов-помощников [72]. Главным рецептором для этих вирусов является O-связанная сиаловая кислота. Инфекция клеток — литическая [22].

Клинико-эпидемиологические особенности бокапарвовирусной инфекции, вызванной Primate bocaparvovirus 1 (БПВИ1) и Primate bocaparvovirus 2 (БПВИ2)

Ранее бокавирусы человека не считались патогенными [64]. В настоящее время установлено, что бокапарвовирусы могут занимать одно из ведущих мест в структуре вирусных инфекций нижних дыхательных путей [1, 63].

Наиболее вероятные пути передачи бокапарвовирусных инфекций — это воздушно-капельный и алиментарный пути. При исследовании речной воды из рек Рур и Рейн (Германия) ДНК бокапарвовируса человека была обнаружена в 40% проб. Вирусная нагрузка варьировала от 3×10^1 до 2×10^3 копий ДНК/мл [38].

Различия клинических проявлений разных видов и генотипов бокавирусов заключаются в преобладании кишечной или респираторной симптоматики. Инфекция, вызванная Primate bocaparvovirus 1 генотипа HBoV1 ассоциируется с бронхолитом и пневмонией, в том числе

с острой бронхопневмонией. Госпитализация при HBoV1 моноинфекции, составляет около 7,8 дней [71]. Изоляты генотипа HBoV3 выявляются также у детей с гастроэнтеритом [44]. Primate bocaparvovirus 2 моноинфекция клинически проявляется как гастроэнтерит, бронхопневмония и острая инфекция верхних дыхательных путей или сочетанная форма ОРЗ и гастроэнтерита. Для генотипа HBoV2 отмечены диарея (100%), рвота (42%), лихорадка (41%) и респираторные симптомы (31%). Описаны сопутствующие заболевания, такие как идиопатический легочный гемосидероз и железодефицитная анемия. Госпитализация при HBoV2 моноинфекции составляет, в среднем, 11,3 дня. Патогенность изолятов генотипа HBoV4 для человека обсуждается [52, 83].

Общие клинические симптомы, характерные для обоих видов бокапарвовируса человека — это лихорадка, кашель, выделение мокроты, хрипы, свистящее дыхание, фарингит, ларингит, ринорея (ринит), цианоз, рвота и диарея. Наиболее частыми диагнозами являются бронхит (34%), синусит (31%), фарингит (29%), обострение астмы (26%); острый обструктивный ларинготрахеит и стеноз гортани I–II степени (25,2% случаев), острый ларинготрахеит (9,1%). По литературным данным, 95,7% случаев ОРЗ бокавирусной природы сочетались с обструктивным синдромом. Симптомы гастроэнтерита отмечены в 34,3% случаев [19, 71].

Для детей с бокавирусными моноинфекциями характерна умеренная лимфопения [1]. Госпитализация требуется в 8,5% случаев бокапарвовирусных инфекций [19].

Бокавирусы были выделены у лиц с заболеваниями нервной системы. Так, ДНК Primate bocaparvovirus 1 (генотип HBoV1) и Primate bocaparvovirus 2 (генотип HBoV2) была обнаружена у 5,8% (4/69) детей с энцефалитом в Бангладеш (двое больных умерли) [54]. Описаны случаи энцефалита в Шри-Ланке (5/191), вызванные генотипами HBoV1 (3 случая) и HBoV3 (1 случай) Primate Bocaparvovirus 1 и геновариантом HBoV2 Primate bocaparvovirus 2 (1 случай) [55]. Также ДНК HBoV2 была обнаружена у детей (3/57) с острым вялым параличом неполиовирусной природы в Пакистане [44].

В 70% случаев выявляется коинфекция бокавирусов человека с вирусами герпеса 6 типа, RSV, парагриппа, гриппа и другими [1, 64, 71]. Диарея может быть вызвана не бокапарвовирусом, а агентами коинфекции [1, 72]. В Италии микстинфекции составили 49,1% случаев ОРЗ, обусловленных бокавирусами [34]. В структуре бронхитов соотношение моно- и коинфекции составляет 2:1. По данным отечественных авторов, существует возрастная зависимость встре-

чаемости моно- и микст-инфекции: в группе 0–1 год преобладает микст-инфекция, 1–7 лет — моноинфекция.

Бокапарвовирусные инфекции были выявлены на всех континентах: в Австралии, Великобритании, Германии, Италии, Китае, Корее, Малайзии, Непале, Нигерии, Пакистане, США, Тайланде, Тунисе, Финляндии, Франции, Шотландии [18, 34, 42, 44, 63]. В Пекине более 90% исследованных образцов сывороток крови людей в возрасте от 15 до 70 лет ($n = 142$) содержали IgG-АТ к Primate bocaparvovirus 1 и/или Primate bocaparvovirus 2 [35]. Согласно данным Arthur J.L. (2009) в Австралии Primate bocaparvovirus 2 был третьим (17,2%) по превалентности после ротавируса (39,2%) и астровируса (21,5%), и встречался чаще, чем норовирус ГП (13,4%) и аденовирус (4,8%) [5]. Частота встречаемости Primate bocaparvovirus 1 у лиц с респираторной инфекцией варьирует от 1,5 до 22,6%. В Москве бокавирусная инфекция установлена у 14,5% госпитализированных с диагнозом ОРЗ детей ($n = 2395$) [1]. В Санкт-Петербурге ДНК бокапарвовируса человека была выявлена у 1,2% обследованных стационарных больных разного возраста с ОРЗ средней и тяжелой степени ($n = 2202$) [4].

Одновременная циркуляция разных генотипов бокапарвовирусов человека показана в Шотландии [44], Китае [18], Российской Федерации [1, 4]. На территории Новосибирска были обнаружены вирусы всех генотипов, кроме HBoV2C, но преобладали HBoV2, близкородственные изолятам из Нидерландов, США, Японии и Туниса [7].

В средней климатической зоне максимальная заболеваемость бокапарвовирусными инфекциями приходится на осенние, зимние и весенние месяцы, в субтропическом и муссонном климате — на весну или весну–осень [1]. В Китае максимум заболеваемости отмечен в период с февраля по апрель [71, 83]. В РФ бокавирусные инфекции диагностируются в течение всего года. Пик заболеваемости в разных исследованиях отмечался в осенне-зимние месяцы; второй подъем в апреле–июне [1, 4, 7].

Японские и малазийские исследователи не выявили различий по полу, возрасту или национальности [26]. Однако большинство исследователей отмечают, что болеют в основном дети, особенно в возрасте до трех лет. В Москве и Санкт-Петербурге БПВИ регистрировали у 1,7% детей ($n = 1123$) против 0,3% у взрослых ($n = 1079$); причем БПВИ была отмечена у лиц не старше 26 лет [4]. В Китае соотношение мальчиков и девочек с бокапарвовирусной инфекцией составило 1,36:1 [71, 83]. В Российской Федерации данные о частоте выявления вируса

в зависимости от пола на разных территориях различаются: в Новосибирске различий не обнаружили [7], в Москве соотношение мальчиков и девочек составило 3:1 [1].

Иммунный ответ организма

В остром периоде отмечается непродолжительная виремия [54]. Вирус вызывает системный иммунный ответ [26]. Острая инфекция сопровождается последовательным образованием антител класса IgM и IgG. Серопревалентность IgG-АТ к VP1, VP2, NP1 и NS1 белкам HBoV составляет порядка 71,6; 25,0; 22,5 и 9,8% соответственно [68].

В тяжелых клинических случаях (энцефалиты бокавирусной природы), по данным Mitui M.T. и Morigi D. [54, 55], у пациентов не были обнаружены IgM-антитела к HBoV1–4; IgG-антитела отсутствовали или был определен их низкий уровень.

Было показано, что бокапарвовирусы человека способны регулировать продукцию IFN β . NP1 белок HBoV нарушает взаимодействие IRF-3, ключевого фактора транскрипции IFN α/β , и IFN β промотора, и блокирует IFN β активацию. Этот способ модификации звеньев врожденного иммунитета назвали механизмом свободного уклонения [87]. Также NP1 и VP2 белки ингибируют трансдукцию RLR [23].

Лабораторная диагностика

Клиническим материалом для лабораторной диагностики являются назофарингеальные смывы, фекальные образцы; кровь, цереброспинальная жидкость, моча, жидкость из среднего уха. HBoV2 выявляется чаще в образцах из пищеварительного тракта [44, 54].

Прямое выделение вируса возможно на перевиваемых клеточных линиях HeLa, HEK293, A549; на клетках эпителия дыхательных путей человека, EpiAirway и MucilAir HAE (США), и Epithelix SaRL (Швейцария) [15, 41].

ДНК бокапарвовирусов выявляют методом ПЦР в различных модификациях: nested PCR, real-time PCR. Разработан набор реагентов «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL» производства ЦНИИЭ (Москва) [44, 83]. Есть коммерческие мультиплексные системы детекции ДНК HBoV, в том числе в фекальных образцах: Luminex RVP и Luminex RVP×TAG (Luminex, США) и RespiFinder (Pathofinder, Нидерланды). Вирусная нагрузка в носоглоточных смывах детей составила более 10^5 геном-эквивалентов/мл в первые дни от начала заболевания и в случае моноинфекции, но не превышала 10^3 геном-эквивалентов/мл при микст-инфекции. ДНК HBoV может выделяться из верхних дыхательных путей в течение месяцев после острой инфекции [1, 42].

Антитела к бокапарвовирусам человека можно определять методом Western blot. Тест-системы для иммуноферментного анализа разрабатываются. Они основаны на использовании VP2 вирус-подобных частиц и пептидных последовательностей эпитопов VP2 белка (P1 и P2). Показано, что чувствительность и специфичность тест-системы для определения IgM-АТ на основе последовательностей P1 и P2 составляет 90 и 97,4% по сравнению с тест-системой на основе вирус-подобных частиц [88]. Для обнаружения IgG-АТ предложена более чувствительная тест-система на основе VP1-белка [68].

Требуется проведение дифференциального диагноза с ротавирусом, астровирусом, норовирусом, аденовирусом, вирусами гриппа А, гриппа В, парагриппа 1–4 типов, рино-, метапневмо-, корона- и энтеровирусами и респираторно-синцитиальным вирусом [4, 54].

Специфической терапии бокапарвовирусных инфекций в настоящее время не разработано, но отмечена чувствительность бокавируса человека к цидофовиру [72].

Разрабатываются профилактические препараты на основе HBoV VP2 вирус-подобных частиц. В опытах *in vivo* показана их способность индуцировать выраженный гуморальный и клеточный ответ у мышей [23].

Актуально создание коммерческой ИФА тест-системы.

Род *Tetraparvovirus*

В 2013 г. был образован новый род семейства *Parvoviridae* — *Tetraparvovirus*. В него включены шесть видов вирусов. Вид *Primate tetraparvovirus 1* содержит изоляты, выделенные у человека (*Human parvovirus 4*, PARV4), шимпанзе и горилл (*Chimpanzee parv4*) [22]. Описаны три генотипа *Primate tetraparvovirus 1* (PARV4): PARV4G1, PARV4G2 (изолят PARV5) и PARV4G3. Предположительно, расхождение генотипов произошло 20–30 лет назад [43, 48, 60].

Вирион 20–22 нм диаметром [76]. Геном тетрапарвовируса приматов 1 (5000 нт) содержит два промотора и две открытые рамки считывания: ORF-1 кодирует NS-1, ORF-2 — VP-1 и VP-2.

Неструктурный белок NS-1 (или NS1a, 80 kDa) обеспечивает репликацию вируса. Минорный белок NS1b отличается последовательностью С-конца [47].

Протеины VP-1 (101 kDa) и VP-2 (65 kDa) являются структурными белками капсида. VP1u область содержит PLA2-мотив [47].

Не ясно, способен ли тетрапарвовирус человека реплицироваться автономно и не известно, что является резервуаром для PARV4 в организме. ДНК PARV4 обнаружена в крови, лимфоид-

ной ткани, костном мозге, печени и центральной нервной системе; она может сохраняться в лимфоидной ткани в течение нескольких лет после первичной вирусемии [10, 25, 43, 48, 51].

Клинико-эпидемиологические особенности тетрапарвовирусной инфекции (ТПВИ)

Доказаны парентеральный и вертикальный пути передачи тетрапарвовируса [17]. Наиболее часто вирус определяется у лиц, употребляющих внутривенно наркотические средства; также инфицируются больные гемофилией, получавшие внутримышечные инъекции, и люди после трансплантации органов [48, 66]. Наличие маркеров тетрапарвовирусной инфекции у людей, не входящих в группу риска (в Гане и Центральной Африке), указывает на существование третьего пути инфицирования, возможно алиментарного [60, 67].

Заражение иммунокомпетентных лиц часто протекает в субклинической форме, без признаков острой вирусной инфекции, но вирусная ДНК может длительно персистировать в организме [16, 60].

Клинически выраженные острые формы тетрапарвовирусной инфекции у детей сочетались с симптомами заболевания верхних и нижних дыхательных путей и пищеварительного тракта. При обследовании больных с ОРЗ в 9,4% случаев были обнаружены IgG- и IgM-АТ к PARV4 [74]. ДНК PARV4 была выделена в спинномозговой жидкости детей первых трех лет жизни с энцефалитом [10].

У взрослых инфекция сопровождалась сыпью, гепатитом [66]. У ВИЧ-позитивных инфекция проявлялась в виде неспецифического инфекционного синдрома [3, 51].

Primate tetraparvovirus 1 тератогенный: ДНК вируса определена в плазме новорожденных с водянкой и их матерей. Только один ребенок был доношен до срока. Новорожденные имели как минимум два из указанных симптомов: асцит, плевральный выпот, перикардиальный выпот, отек кожи или многоводие. Показатели гемоглобина составляли от 4,1 до 13 г/дл. Двое детей с врожденной тетрапарвовирусной инфекцией умерли [17].

Тетрапарвовирусная инфекция широко распространена в мире: генотипы 1 и 2 распространены в Европе, Северной Америке и Азии [48, 86], генотип 3 — в Африке [67]. Частота обнаружения ДНК PARV4 в сыворотках крови здоровых людей в Шотландии составила 16,7–22,2%. В Шанхае инфекция циркулировала в течение последних 50 лет с вовлечением около 22% популяции [86]. PARV4 выявляется в крови 2–5% доноров Северной Америки и Европы, в 33% проб концентрированных препаратов фактора коагуляции в Германии [28].

Описаны сезонные изменения заболеваемости тетрапарвовирусной инфекцией [28].

Характерной особенностью PARV4 инфекции является коинфекция с вирусами гепатита В и С (HBV, HCV) и ВИЧ (HIV). По некоторым данным, в США и Европе до 95% ВИЧ-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков имеют IgG-АТ к PARV4; ДНК PARV4 определялась среди обследованных пациентов с HIV у 6% в США, у 70% — в Шотландии (в костном мозге и лимфоидных органах) [22, 48]. Среди HCV/HBV-позитивных лиц вирус был обнаружен у 33,3–41,5% в Шанхае; у 30% употреблявших инъекционные наркотики в Англии, в 27,3 и 38,7% образцах плазмы крови пациентов гемодиализа, положительных на HCV и HBV соответственно, во Франции. Инфицирование тетрапарвовирусом приматов 1 увеличивает риск заболевания печени у HBV-позитивных [86]. Описан случай коинфекции PARV4 и парвовируса человека B19 [17].

Иммунный ответ организма

Виремия длится от 30 дней до 12 месяцев. IgM-АТ указывают на острую инфекцию [16, 66]. У ВИЧ-отрицательных лиц описаны случаи персистенции IgM-АТ в течение 9–35 месяцев без образования IgG-антител [17]. IgG-АТ к PARV4 имеют родство к VP2 белку; их отсутствие может быть связано с дефектом гуморального иммунитета. У беременных женщин обнаруживались IgM- и IgG-АТ. У новорожденных с врожденной ТПВИ IgM-АТ не выявлялись, но определялись материнские IgG.

Т-клеточный ответ на PARV4 похож на ответ при хронической или латентной инфекции. Люди с положительным Т-клеточным ответом сохраняли его в течение длительного времени, от 3 месяцев до 3 лет. NS-1 белок вируса содержит эпитоп, который узнается специфическими CD8⁺ Т-клетками (CCR7⁻ и CD45RA) и вызывает продукцию IFN γ [69].

Лабораторная диагностика

Исследуют плазму крови, лимфоидную ткань, костный мозг, биоптаты печени, образцы из центральной нервной системы, назофарингеальные смывы и образцы фекалий [10, 25, 43, 48].

Широко применяется метод ПЦР. Вирусная нагрузка в плазме крови при острой инфекции достигает 10¹⁰ копий/мл. ДНК PARV4 выявляется в течение длительного времени после первичной инфекции [48, 66].

Серологические исследования можно проводить с помощью иммуноблотинга и ИФА [66]. Для создания тест-систем, с помощью вектора, встроенного в клетки дрожжей, получены вирус-подобные частицы на основе VP2 белка [74].

Т-клеточный ответ на PARV4 можно определить *in vitro* в Interferon-gamma ELISpot исследовании. Природу Т-клеточного ответа можно охарактеризовать методом ICS (внутриклеточного цитокинового окрашивания) с использованием приемов проточной цитометрии [69].

Целесообразно выявлять вирус у людей из групп риска по инфекциям с парентеральным путем передачи [86].

Для диагностики тетрапарвовирусной инфекции актуальным является создание диагностических наборов.

Род *Dependoparvovirus*

Род *Dependoparvovirus* (ранее назывался *Dependovirus*) объединяет зависимые от помощника вирусы человека, животных и птиц [22].

Депендопарвовирус человека, первоначально названный аденоассоциированный вирус (human adeno-associated viruses, AAV), был открыт при изучении препаратов аденовируса в 1965 г. [6]. Описаны 20 отдельных серотипов и более 100 рекомбинантных геновариантов AAV. Выделенные у человека изоляты относятся к серотипам AAV1/AAV6; AAV2, AAV3; AAV5; AAV8 (в этой группе также вирусы обезьян) и AAV9, и группируются в клаиды (A–F) [29]. С 2013 г. аденоассоциированные вирусы человека относятся к виду Adeno-associated dependoparvovirus A (AAV 1–4) и виду Adeno-associated dependoparvovirus B (Adeno-associated virus-5, Bovine adeno-associated virus) [22].

Строение вириона и особенности репликации

Капсид аденоассоциированных вирусов 22 нм диаметром. Геном (4700 нт) имеет три ORF α , кодирующие гены *rep*, *cap* и X-ген, и инвертированные терминальные повторы длиной 145 нт, которые обеспечивают образование структуры типа Т-образной шпильки [31].

Ген *rep* кодирует несколько белков: Rep52 и Rep40 участвуют в образовании однонитевых вирусных геномов во время репликации, Rep78 обладает цитопатическим действием и способен запускать клеточный апоптоз. Белок, кодируемый X-геном, принимает участие в репликации и транскрипции вируса [12].

Ген *cap* имеет единственный промотор, p40. В результате альтернативного сплайсинга образуются два транскрипта, кодирующие капсидные белки: большая мРНК — VP1; меньшая — VP2 и VP3. Белок VP1 обеспечивает проникновение вируса в клетку, выход из эндосомы, перемещение через ядерный поровый комплекс, инициацию экспрессии генов вируса. VP1u участок содержит PLA2 домен, который необходим для развития инфекции. VP2 отвечает за присоединение к рецепторам на поверхности

клетки. VP3 принимает участие в сборке капсида и упаковывании генома [75]. Соотношение белков VP1 (87 kDa), VP2 (72 kDa) и VP3 (62 kDa) в капсиде 1:1:10 соответственно.

Вирусы разных серотипов имеют сродство к разным рецепторам и клеточным типам; различаются по способности вызывать иммунный ответ [29]. Главным рецептором для AAV2 является гепарансульфат-протеогликан, корцепторами выступают интегриновый гетеродимер $\alpha V\beta 5$, рецептор фактора роста фибробластов первого типа и рецептор фактора роста гепатоцитов, с-Met. AAV12 связывается с гепарансульфат-протеогликанами и сиаловой кислотой; AAV4 и AAV5 — с N- и O-связанными сиаловыми кислотами соответственно. AAV5 задействует рецептор фактора роста тромбоцитов [24, 45, 65]. Каждая эндосома содержит один вирион, который выходит в цитозоль pH-зависимым способом. Полностью собранный капсид вируса попадает в нуклеоплазму Rep-зависимым путем через ядерный поровый комплекс [9].

Вирус-помощник определяет литический или лизогенный путь.

Если вируса-помощника нет, геном AAV встраивается в локус AAVS1 (2-kb) на длинном плече 19 хромосомы человека (19q13.3-qter) рядом с мышцеспецифическими генами p85 и геном тропонина T (TNNT1) (19q13.4). AAVS1 область в присутствии Rep-белков является источником вирусной репликации как *in vitro*, так и *in vivo*. Аденоассоциированные вирусы не являются онкогенными: Rep белки супрессируют клеточную трансформацию. ДНК про-вируса делится вместе с клеточным геномом. Наличие единственного сайта встраивания AAV в геноме хозяйской клетки — явление уникальное среди всех известных вирусов эукариот [33, 82, 85]. У человека вирус находится в делящихся и неделящихся клетках печени и селезенки, в клетках прямой кишки и костном мозге; у обезьян — в печени, селезенке и лимфоузлах [29].

В случае коинфекции клетки вирусом-помощником (адено-, герпес-, папиллома- или вакцинным вирусом) Rep-опосредованное извлечение провирусной ДНК приводит к образованию новых вирионов. Возможно, AAV не является абсолютно дефективным вирусом, так как в культуре эпителиальной ткани, моделирующей кожу, в дифференцированных кератиноцитах показан полный репликативный цикл AAV2 без вирусов-помощников или генотоксических агентов [53].

Аденоассоциированные депендопарвовирусы А и В не считаются патогенными для человека и не ассоциируются с известными заболеваниями [31]. Виремия является проявлением инфицирования. Геномную ДНК депендопар-

вовирусов обнаруживают в образцах спермы с нарушениями структуры и функции сперматозоидов, однако связь с мужским бесплодием не доказана [27].

Почти 80% людей имеют анти-AAV антитела [31]. Эти антитела могут сохраняться в крови человека в течение 10 лет и более.

В Пенсильвании (США) при скрининговом исследовании клинического материала, полученного из разных источников (органы доноров, хирургические процедуры, вскрытия) ДНК AAV была обнаружена у 18% обследованных лиц (n = 250) [29].

Обсуждается алиментарный путь распространения инфекции [29]. Диссеминация вируса в популяции людей возможна в результате трансплантаций, например печени. Также обсуждается половой путь передачи вируса [27, 80].

Лабораторная диагностика

Клиническим материалом для проведения лабораторной диагностики являются кровь (плазма, сыворотка) и образцы различных тканей.

Культивирование вируса возможно на линиях клеток опухолей, например 293Т [75].

Была предложена методика выявления генома латентного или персистирующего аденоассоциированного вируса из различных тканей с использованием ПЦР [29].

Серологические исследования проводят методом ИФА, есть коммерческая тест-система «Human Adeno-associated Virus ELISA» (KRISHGEN BioSystems).

Медицинская значимость

Аденоассоциированные депендопарвовирусы А и В рассматриваются в качестве возможного вектора для терапии генетических заболеваний человека. Рекомбинантный вектор AAV (rAAV) может интегрироваться в тканевую культуру клеток в хромосому 19, если Rep-белки находятся в транс-изоформе; rAAV может инфицировать как делящуюся, так и неделящуюся клетку, и персистировать в ядре неделящейся клетки без интеграции в геном в виде кольцевой молекулы ДНК, замкнутой «голова-хвост» (эписомальный конкатемер). Способность рекомбинантного мутантного AAV2 вектора к генетической трансдукции в 3 раза превышает дикий тип [81]. Вирусы разных серотипов способны доставлять гены в определенные типы клеток: 1 и 5 серотип — в клетки эндотелия сосудов; 2 серотип — в скелетные мышцы, гладкие мышцы сосудов, нейроны и гепатоциты; AAV6 серотипа инфицирует клетки эпителия дыхательных путей и обладает более низкой иммуногенностью, чем вирус серотипа 2; AAV7 серотипа имеет очень высокий уровень трансдукции клеток скелетных мышц мыши, вирус серотипа 8

транслирует гепатоциты [36, 49]. Серотипы AAV7 и AAV8, изолированные от обезьян, могут иметь преимущества для использования в генной терапии человека [29, 33].

Вектор rAAV способен обеспечить длительную экспрессию генов в мышечной, печеночной тканях, головном мозге, сетчатке глаза; является безопасным, стабильным, неиммуногенным и продуцируется в высоких титрах (10^{12} инфекционных частиц на мл) [56]. Препараты на основе rAAV2 для лечения муковисцидоза, гемофилии, болезни Паркинсона, болезни Канавана, мышечной дистрофии, синдрома Бильшовского—Янского и других заболеваний проходят клинические испытания [13].

Также AAV2 был испытан в качестве вектора для производства человеческих плюрипотентных стволовых клеток (iPS) из соматических клеток печени взрослого человека для терапевтических трансплантаций [58].

Кроме того, AAV2 рассматривается в качестве онколитического вируса [13].

Род *Protoparvovirus*

Род *Protoparvovirus* был выделен на основании характерного паттерна повторяющихся сайтов связывания NS1 [84]. Вирусы этой группы обнаружены у человека и животных. В обзоре описываются три вида — Primate protoparvovirus 1 и Primate protoparvovirus 2 (Tusavirus 1), патогенные для человека, и Rodent Protoparvovirus 1, патогенный для грызунов. Все эти вирусы представляют интерес для терапии человека.

Вид Primate protoparvovirus 1 объединил буфавирусы человека (Bufavirus, BuV, BuPV), впервые обнаруженные в 2012 г. при проведении метагеномного анализа клинических образцов из Буркина-Фасо [62]. Известны три генотипа буфавирусов: BuV1 (BuPV1a, BuPV1b), BuV2 (BuPV2) и BuV3 (BuPV3) [84].

Геном буфавируса человека (5000 нт) кодирует неструктурный протеин NS1 и структурные протеины VP1 и VP2.

Белок NS1 (671 а.о.) содержит АТФ или ГТФ-связывающий мотив и два консервативных мотива инициации репликации. Были определены два возможных сайта сплайсинга, донорный сайт (2027 нт) и акцепторный сайт (2396 нт).

Белок VP1 буфавируса (707 а.о.) содержит PLA2 и высококонсервативный кальций-связывающий сайт. VP2 (569 а.о.) имеет тесное сходство с белками амдовирусов [62].

Буфавирус человека был обнаружен в Тунисе, Буркина-Фасо, Бутане, Финляндии, Нидерландах, Китае [40, 77, 84].

Клинические проявления буфавирусной инфекции мало изучены. Предполагается алиментарный путь передачи инфекции [40].

Обсуждается, но не доказана полностью, роль Primate protoparvovirus 1 в качестве возбудителя диареи. Частота обнаружения ДНК BuPV варьировалась от 0,8 до 4% от числа обследованных лиц с острой диареей [40, 84]. В Финляндии ДНК буфавируса обнаружена в 1,1% случаев гастроэнтерита (7/629) у лиц старше 21 года [77]. Низкие титры вируса в клинических образцах могут указывать на длительную персистенцию вируса в организме человека.

Описана коинфекция буфавируса с норовирусом [77, 84].

Для лабораторной диагностики в качестве клинического материала используют образцы фекалий.

Широко применяются молекулярно-генетические методы исследования. Диагностика может выполняться с помощью гнездовой ПЦР по NS1 области генома BuPV [62]. Вирусная нагрузка составляет 10^3 – 10^4 копий ДНК/мл фекального супернатанта [77].

Дифференциальный диагноз требуется с боксавирусом, норовирусом, аденовирусом, астровирусом, саливирусом, косавирусом, ротавирусом, а также бактериальными кишечными инфекциями.

Primate protoparvovirus 2 (Tusavirus 1) открыт в 2014 г. при проведении метагеномного анализа образцов фекалий 18-ти месячной девочки из Туниса с диареей, без лихорадки, рвоты или обезвоживания. Изолят был назван Tusavirus 1 (сокращенно от Tunisian stool-associated parvovirus). Геном Tusavirus 1 составил 4,424 нт. Вирус отличается от других представителей рода *Protoparvovirus* и наиболее близок к вирусу крыс Kilham rat parvovirus [61].

Вид Rodent protoparvovirus 1 (RoPV1) включает в себя 17 вирусов и штаммов от разных животных: Kilham rat virus (KRV), H-1 parvovirus (H1-PV), Minute virus of mice (MVM), Mouse parvovirus (MPV), LuIII, Tumor virus X (TVX) [22]. Природный хозяин для TVX и LuIII не известен. Геноварианты RoPV1 не патогенны для человека [32, 59].

Геном большинства протопарвовирусов грызунов 1 (5000 нт) содержит два промотора и короткие терминальные палиндромы слева (120 нт) и справа (250 нт). P4 промотор обеспечивает экспрессию неструктурных генов NS1, NS2 и NS3; P38 — синтез структурных белков VP1, VP2 и VP3 [50, 57].

Белок NS1 (672 а.о., 83 kDa) имеет NLS, ДНК-связывающий домен, домен транскрипционной активации; регулирует промоторы и репликацию, способен индуцировать арест клеточного цикла и апоптоз. Протеин NS2 (25 kDa) участвует в репликации и выходе вирионов из клеток. Существуют три изоформы: NS2Y, NS2L и NS2P. Маленький протеин NS3 явля-

ется высококонсервативным у всех членов рода *Protoparvovirus*, и способен блокировать процессинг МНС типа I и/или запускать стресс-индуцированную клеточную гибель. NS белки контролируют работу клеточных транскрипционных факторов [50].

Протеин VP1 обеспечивает перемещение вириона из эндосомы в ядро. VP1u область (140–230 а.о.) содержит NLS, и важна для вирусной инфекционности. VP2 образует 90% поверхности капсида. VP3 белок образуется из VP2. Он обнаружен в инфекционных частицах [11].

Для геновариантов H-1PV и MVM определены рецепторы — $\alpha 2$ -3 и $\alpha 2$ -8 N-связанные сиаловые кислоты.

Вирусная ДНК не встраивается в клеточный геном и не активна до наступления S-фазы. Репликация осуществляется в «автономных парвовирус-ассоциированных репликативных телах». Вирус влияет на клеточную пролиферацию и трансформацию и нарушает клеточный метаболизм [8, 30, 37].

Rodent Protoparvovirus 1 выделяют на клеточных линиях человека и животных: например вирус H-1 — на U937, SK29-Mel-1; вирус TVX — на HeLa и линии клеток амниона человека [30, 32, 37, 59, 78].

Лабораторной моделью для изучения вирусов вида RoPV1 являются крысы и мыши разных линий.

Медицинская значимость

Протопарвовирусы грызунов 1 обладают онколитическими свойствами [46, 50, 57]. Геновариант TVX способен убивать клетки линий меланомы даже при внесении очень маленького количества инфекционных частиц (MOI) [79]. LuIII инфицирует и убивает гетерогенные линии клеток глиомы человека — U87, U373, U118, MO591, A172.

Изоляты RoPV1 характеризуются выраженным онкотропизмом и реплицируются преимущественно в трансформированных клетках [30, 32, 59].

Показано, что у иммунокомпетентных животных, в отличие от иммунокомпрометированных, происходит значительная редукция числа опухолевых клеток и размера опухоли,

вплоть до полного выздоровления. Благодаря онколитическому действию RoPV1 части разрушенных опухолевых клеток индуцируют реакцию иммунной системы. Образуются опухолеспецифичные цитотоксические Т-лимфоциты, и включается звено врожденного иммунитета [32]. Заражение мононуклеаров периферической крови человека штаммом H-1 вызывает пролиферацию Т-клеток, высвобождение TNF α (ранний ответ) и IFN γ (поздний ответ).

Таким образом, вирусы Rodent Protoparvovirus 1 являются перспективными для лечения онкобольных. Проходит фазу I/IIa клинических испытаний препарат ParvOx01 (H-1) для лечения злокачественной глиобластомы [30, 50].

Неклассифицированные вирусы

Очевидно, что использование молекулярно-биологических методов в медицинской вирусологии позволит выявить ранее не известные вирусные агенты, в том числе в семействе *Parvoviridae*. Например, при проведении метагеномного анализа у больных с неустановленным диагнозом, был выделен гибридный парвовирус-подобный вирус NIH-CQV (National Institutes of Health — Chongqing virus) (геном 3780 нт), родственный семействам *Circoviridae* и *Parvoviridae*. Источник NIH-CQV не известен и его роль в человеческой популяции не определена [70].

Заключение

Все известные в настоящее время парвовирусы человека, относящиеся к пяти родам подсемейства *Parvovirinae*, представляют значительный интерес для теоретической и практической вирусологии.

Требуют дальнейшего изучения пути распространения вирусов, персистенция вирусов в организме человека, иммунный ответ на инфекцию. Особую проблему представляют тератогенные вирусы и вирусы, передающиеся парентеральным путем, в том числе PV B19 и PARV4. Некоторые парвовирусы, обнаруженные у человека, могут стать инструментом для терапии онкологических и генетических заболеваний.

Список литературы/References

- Исаева Е.И., Морозова О.В., Ветрова Е.Н., Вартанян Р.В., Козулина И.С. Детекция, идентификация и количественные оценки бокавируса у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями и гастроэнтеритами в Москве // Живые и биокосные системы. 2014. № 9. [Isaeva E.I., Morozova O.V., Vetrova E.N., Vartanyan R.V., Kozulina I.S. Detection, identification and quantitation of bocavirus among children with acute respiratory viral infections and gastroenteritis in Moscow. *Zhivye i biokosnye sistemy = Living and Nonliving Systems*, 2014, no. 9. URL: <http://www.jbks.ru/archive/issue-9/article-18> (02.02.2017). (In Russ.)]
- Лаврентьева И.Н., Антипова А.Ю. Парвовирус B19 человека: характеристика возбудителя, распространение и диагностика обусловленной им инфекции // Инфекция и иммунитет. 2013. Т. 3, № 4. С. 311–322. [Lavrentyeva I.N.,

- Antipova A.Y. Human parvovirus B19: virus characteristics, distribution and diagnostics of parvovirus infection. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2013, vol. 3, no. 4, pp. 311–322. doi: 10.15789/2220-7619-2013-4-311-322 (In Russ.)
3. Лаврентьева И.Н., Антипова А.Ю., Бичурина М.А., Семенов А.В. Генотипирование изолятов парвовируса B19, циркулирующих в Северо-Западном федеральном округе России // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2013. № 6. С. 36–43. [Lavrentieva I.N., Antipova A.Yu., Semenov A.V., Bichurina M.A. Genotyping of Parvovirus B19 isolates circulating in North-Western Federal District of Russia. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2013, no. 6, pp. 36–43. (In Russ.)]
 4. Львов Н.И., Писарева М.М., Мальцев О.В., Бузицкая Ж.В., Афанасьева В.С., Михайлова М.А., Го А., Янина М.А., Резниченко Н.А., Грудинин М.П., Жданов К.В., Лобзин Ю.В. Особенности этиологической структуры ОРВИ в отдельных возрастных и профессиональных группах населения Санкт-Петербурга в эпидемический сезон 2013–2014 гг. // Журнал инфектологии. 2014. Т. 6, № 3. С. 60–70. [Lvov N.I., Pisareva M.M., Maltsev O.V., Buzitskaya J.V., Afanasieva V.S., Mikhailova M.A., Go A., Yanina M.A., Reznichenko N.A., Grudin M.P., Zhdanov K.V., Lobzin Y.V. The features of ARVD etiological structure in different age and professional population groups in Saint-Petersburg during 2013–2014 epidemic season. *Zhurnal infektologii = Journal of Infectology*, 2014, vol. 6, no. 3, pp. 62–70. doi: 10.22625/2072-6732-2014-6-3-62-70 (In Russ.)]
 5. Arthur J.L., Higgins G.D., Davidson G.P., Givney R.C., Ratcliff R.M. A novel bocavirus associated with acute gastroenteritis in Australian children. *PLoS Pathog.*, 2009, vol. 5, iss. 4: e1000391. doi: 10.1371/journal.ppat.1000391
 6. Atchison R.W., Casto B.C., Hammon W.M. Adenovirus-associated defective virus particles. *Science*, 1965, vol. 14, no. 9, pp. 754–756.
 7. Babkin I.V., Tyumentsev A.I., Tikunov A.Y., Zhirakovskaja E.V., Netesov S.V., Tikunova N.V. A study of the human bocavirus replicative genome structures. *Virus Res.*, 2015, vol. 195, pp. 196–202. doi: 10.1016/j.virusres.2014.10.019
 8. Bär S., Rommelaere J., Nüesch J.P. Vesicular transport of progeny parvovirus particles through ER and Golgi regulates maturation and cytolysis. *PLoS Pathog.*, 2013, vol. 9: e1003605. doi: 10.1371/journal.ppat.1003605
 9. Bartlett J.S., Wilcher R., Samulski R.J. Infectious entry pathway of adeno-associated virus and adeno-associated virus vectors. *J. Virol.*, 2000, vol. 74, pp. 2777–2785.
 10. Benjamin L.A., Lewthwaite P., Vasanthapuram R., Zhao G., Sharp C., Simmonds P., Wang D., Solomon T. Human parvovirus 4 as potential cause of encephalitis in children, India. *Emerg. Infect. Dis.*, 2011, vol. 17, pp. 1484–1487. doi: 10.3201/eid1708.110165
 11. Canaan S., Zadori Z., Ghomashchi F., Bollinger J., Sadilek M., Moreau M.E., Tijssen P., Gelb M.H. Interfacial enzymology of parvovirus phospholipases A2. *J. Biol. Chem.*, 2004, vol. 279, pp. 14502–14508. doi: 10.1074/jbc.M312630200
 12. Cao M., You H., Hermonat P.L. The X gene of adeno-associated virus 2 (AAV2) is involved in viral DNA replication. *PLoS One*, 2014, vol. 9, iss. 8: e104596. doi: 10.1371/journal.pone.0104596
 13. Carter B.J. Adeno-associated virus vectors in clinical trials. *Human Gene Therapy*, 2005, vol. 16, pp. 541–550. doi: 10.1089/hum.2005.16.541
 14. Chandramouli S., Medina-Selby A., Coit D., Schaefer M., Spencer T., Brito L.A., Zhang P., Otten G., Mandl C.W., Mason P.W., Dormitzer P.R., Settembre E.C. Generation of a parvovirus B19 vaccine candidate. *Vaccine*, 2013, vol. 31, pp. 3872–3878. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.06.062
 15. Chen A.Y., Cheng F., Lou S., Luo Y., Liu Z., Zhengwen L., Delwart E., Pintel D., Jianming Q. Characterization of the gene expression profile of human bocavirus. *Virology*, 2010, vol. 403, no. 2, pp. 145–154. doi: 10.1016/j.virology.2010.04.014
 16. Chen M.Y., Hung C.C., Lee K.L. Detection of human parvovirus 4 viremia in the follow-up blood samples from seropositive individuals suggests the existence of persistent viral replication or reactivation of latent viral infection. *Virol. J.*, 2015, vol. 19, no. 12, pp. 94. doi: 10.1186/s12985-015-0326-0
 17. Chen M.Y., Yang Sh.-J., Hung Ch.-Ch. Placental transmission of Human Parvovirus 4 in newborns with hydrops, Taiwan. *Emerg. Infect. Dis.*, 2011, vol. 17, no. 10, pp. 1954–1956. doi: 10.3201/eid1710.101841
 18. Cheng W., Chen J., Xu Z., Yu J., Huang C., Jin M., Li H., Zhang M., Jin Y., Duan Zh. Phylogenetic and recombination analysis of human bocavirus 2. *BMC Infect. Dis.*, 2011, vol. 11: 50. doi: 10.1186/1471-2334-11-50
 19. Chuang C.Y., Kao Ch.L., Huang L.-M., Lu Ch.-Y., Shao P.-L., Lee P.-I., Chang L.-Y. Human bocavirus as an important cause of respiratory tract infection in Taiwanese children. *J. Microbiol., Immunol. Infect.*, 2011, vol. 44, pp. 323–327. doi: 10.1016/j.jmii.2011.01.036
 20. Corcoran C., Hardie D., Yeats J., Smuts H. Genetic variants of Human Parvovirus B19 in South Africa: cocirculation of three genotypes and identification of a novel subtype of genotype 1. *J. Clin. Microbiol.*, 2010, vol. 48, no. 1, pp. 137–142. doi: 10.1128/JCM.00610-09
 21. Cossart Y.E., Field A.M., Cant B., Widdows D. Parvovirus-like particles in human sera. *Lancet*, 1975, vol. 1, no. 7898, pp. 72–73.
 22. Cotmore S.F., Agbandje-McKenna M., Chiorini J.A., Gatherer D., Mukha D.V., Pintel D.J., Qiu J., Soderlund-Venermo M., Tattersall P., Tijssen P. Rationalization and extension of the taxonomy of the family Parvoviridae. In: ICTV official taxonomy: Updates since the 8th Report, code 2013.001a-aaaV. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV), 2013. 65 p.
 23. Deng Z.H., Hao Y.X., Yao L.H., Xie Z.P., Gao H.C., Xie L.Y., Zhong L.L., Zhang B., Cao Y.D., Duan Z.J. Immunogenicity of recombinant human bocavirus-1,2 VP2 gene virus-like particles in mice. *Immunology*, 2014, vol. 142, no. 1, pp. 58–66. doi: 10.1111/imm.12202
 24. Di Pasquale G., Davidson B.L., Stein C.S., Martins I., Scudiero D., Monks A., Chiorini J.A. Identification of PDGFR as a receptor for AAV-5 transduction. *Nat. Med.*, 2003, vol. 9, pp. 1306–1312. doi: 10.1038/nm929
 25. Drexler J.F., Reber U., Muth D., Herzog P., Annan A., Ebach F., Sarpong N., Acquah S., Adlkofer J., Adu-Sarkodie Y., Panning M., Tannich E., May J., Drosten C., Eis-Hübinger A.M. Human parvovirus 4 in nasal and fecal specimens from children, Ghana. *Emerg. Infect. Dis.*, 2012, vol. 18, pp. 1650–1653. doi: 10.3201/eid1810.111373
 26. Endo R., Ishiguro N., Kikuta H., Teramoto S., Shirkoohi R., Ma X., Ebihara T., Ishiko H., Ariga T. Seroepidemiology of human bocavirus in Hokkaido prefecture, Japan. *J. Clin. Microbiol.*, 2007, vol. 45, pp. 3218–3223. doi: 10.1128/JCM.02140-06

27. Erles K., Rohde V., Thaele M., Roth S., Edler L., Schlehofer J.R. DNA of adeno-associated virus (AAV) in testicular tissue and in abnormal semen samples. *Hum. Reprod.*, 2001, vol. 16, no. 11, pp. 2333–2337.
28. Fryer J.F., Delwart E., Hecht F.M., Bernardin F., Jones M.S., Shah N., Baylis S.A. Frequent detection of the parvoviruses, PARV4 and PARV5, in plasma from blood donors and symptomatic individuals. *Transfusion*, 2007, vol. 47, pp. 1054–1061. doi: 10.1111/j.1537-2995.2007.01235.x
29. Gao G., Vandenberghe L.H., Alvira M.R., Lu Y., Calcedo R., Zhou X., Wilson J.M. Clades of Adeno-associated viruses are widely disseminated in human tissues. *J. Virol.*, 2004, vol. 78, no. 12, pp. 6381–6388. doi: 10.1128/JVI.78.12.6381-6388.2004
30. Geletneky K., Rommelaere J. Oncolytic parvovirus for cancer of the brain: are we approaching human trials? *Future Neurol.*, 2010, vol. 5, no. 6, pp. 783–785. doi: 10.2217/fnl.10.63
31. Gonçalves M.A.F.V. Adeno-associated virus: from defective virus to effective vector. *Virol. J.*, 2005, vol. 2: 43. doi: 10.1186/1743-422X-2-43
32. Grekova S.P., Rommelaere J., Raykov Z. Parvoviruses—tools to fine-tune anticancer immune responses. *OncoImmunology*, 2012, vol. 1, no. 8, pp. 1417–1419. doi: 10.4161/onci.21097
33. Grieger J.C., Samulski R.J. Adeno-associated virus as a gene therapy vector: vector development, production and clinical applications. *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.*, 2005, no. 99, pp. 119–145.
34. Guido M., Quattrocchi M., Campa A., Zizza A., Grima P., Romano A., De Donno A. Human metapneumovirus and human bocavirus associated with respiratory infection in Apulian population. *Virology*, 2011, vol. 417, pp. 64–70. doi: 10.1016/j.virol.2011.04.016
35. Guo L., Wang Y., Zhou H., Wu Ch., Song J., Li J., Paranhos-Baccala G., Vernet G., Wang J., Hung T. Differential seroprevalence of Human Bocavirus species 1–4 in Beijing, China. *PLoS ONE*, 2012, vol. 7, no. 6, pp. e39644. doi: 10.1371/journal.pone.0039644
36. Halbert C.L., Allen J.M., Miller A.D. Adeno-associated virus type 6 (AAV6) vectors mediate efficient transduction of airway epithelial cells in mouse lungs compared to that of AAV2 vectors. *J. Virol.*, 2001, vol. 75, no. 14, pp. 6615–6624. doi: 10.1128/JVI.75.14.6615-6624.2001
37. Hall Auer C., Kronauer G., Siegl G. Parvoviruses as contaminants of permanent human cell lines. *Arch. Gesamte Virusforsch.*, 1971, vol. 35, pp. 80–90. doi: 10.1007/BF01249755
38. Hamza I.A., Jurzik L., Wilhelm M., Uberla K. Detection and quantification of human bocavirus in river water. *J. Gen. Virol.*, 2009, vol. 90, pp. 2634–2637. doi: 10.1099/vir.0.013557-0
39. Heegard E.D., Brown K.E. Human parvovirus B19. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2002, vol. 15, no. 3, pp. 485–505.
40. Huang D.-D., Wang W., Lu Q.B., Zhao J., Guo Ch.T., Wang H.Y., Zhang X.A., Tong Y.G., Liu W., Cao W.Ch. Identification of Bufavirus-1 and Bufavirus-3 in feces of patients with acute diarrhea, China. *Scientific Reports*, 2015, no. 5: 13272. doi: 10.1038/srep13272
41. Huang Q., Deng X., Yan Z., Cheng F., Luo Y., Shen W., Lei-Butters D.C., Chen A.Y., Li Y., Tang L., Söderlund-Venermo M., Engelhardt J.F., Qiu J. Establishment of a reverse genetics system for studying human bocavirus in human airway epithelia. *PLoS Pathog.*, 2012, vol. 8, iss. 8: e1002899. doi: 10.1371/journal.ppat.1002899
42. Jacques J., Moret H., Renois F., Leveque N., Motte J., Andreoletti L. Human Bocavirus quantitative DNA detection in French children hospitalized for acute bronchiolitis. *J. Clin. Virol.*, 2008, vol. 43, pp. 142–147. doi: 10.1016/j.jcv.2008.05.010
43. Jones M.S., Kapoor A., Lukashov V.V., Simmonds P., Hecht F., Delwart E. New DNA viruses identified in patients with acute viral infection syndrome. *J. Virol.*, 2005, vol. 79, pp. 8230–8236. doi: 10.1128/JVI.79.13.8230-8236.2005
44. Kapoor A., Simmonds P., Slikas B., Li L., Bodhidatta L., Sethabutr O., Triki H., Bahri O., Oderinde B.S., Baba M., Bukbuk D.N., Besser J., Bartkus J., Delwart E. Human bocaviruses are highly diverse, dispersed, recombination prone, and prevalent in enteric infections. *J. Infect. Dis.*, 2010, vol. 201, no. 11, pp. 1633–1643. doi: 10.1086/652416
45. Kashiwakura Y., Tamayose K., Iwabuchi K., Hirai Y., Shimada T., Matsumoto K., Nakamura T., Oshimi K., Daida H. Hepatocyte growth factor receptor is a coreceptor for adeno-associated virus type 2 infection. *J. Virol.*, 2005, vol. 79, pp. 609–614. doi: 10.1128/JVI.79.1.609-614.2005
46. Koks C.A.E., De Vleeschouwer S., Graf N., Van Gool S.W.N. Immune suppression during oncolytic virotherapy for high-grade glioma: yes or no? *J. Cancer*, 2015, vol. 6, pp. 203–217. doi: 10.7150/jca.10640
47. Lou S., Xu B., Huang Q., Zhi N., Cheng F., Wong S., Brown K., Delwart E., Liu Zh., Qiu J. Molecular characterization of the newly identified human parvovirus 4 in the family Parvoviridae. *Virology*, 2012, vol. 422, no. 1, pp. 59–69. doi: 10.1016/j.virol.2011.09.033
48. Manning A., Willey S.J., Bell J.E., Simmonds P. Comparison of tissue distribution, persistence, and molecular epidemiology of parvovirus B19 and novel human parvoviruses PARV4 and human bocavirus. *J. Infect. Dis.*, 2007, vol. 195, no. 9, pp. 1345–1352. doi: 10.1086/513280
49. Manno C.S., Chew A.J., Hutchison S., Larson P.J., Herzog R.W., Arruda V.R., Tai S.J., Ragni M.V., Thompson A., Ozelo M., Couto L.B., Leonard D.G., Johnson F.A., McClelland A., Scallan C., Skarsgard E., Flake A.W., Kay M.A., High K.A., Glader B. AAV-mediated factor IX gene transfer to skeletal muscle in patients with severe hemophilia B. *Blood*, 2003, vol. 101, no. 8, pp. 2963–2972. doi: 10.1182/blood-2002-10-3296
50. Marchini A., Bonifati S., Scott E.M., Angelova A.L., Rommelaere J. Oncolytic parvoviruses: from basic virology to clinical applications. *Virol. J.*, 2015, vol. 12: 16. doi: 10.1186/s12985-014-0223-y
51. Matthews Ph.C., Malik A., Simmons R., Sharp C., Simmonds P., Klennerman P. PARV4: an emerging tetraparvovirus. *PLOS Pathog.*, 2014, vol. 10, no. 5: e1004036. doi: 10.1371/journal.ppat.1004036
52. Meriluoto M., Hedman L., Tanner L., Simell V., Mäkinen M., Simell S., Mykkänen J., Korpelainen J., Ruuskanen O., Honen J., Knip M., Simell O., Hedman K., Söderlund-Venermo M. Association of human bocavirus 1 infection with respiratory disease in childhood follow-up study, Finland. *Emerg. Infect. Dis.*, 2012, vol. 18, pp. 264–271. doi: 10.3201/eid1802.111293
53. Meyers C., Mane M., Kokorina N., Alam S., Hermonatt P.L. Ubiquitous human adeno-associated virus type 2 autonomously replicates in differentiating keratinocytes of a normal skin model. *Virology*, 2000, vol. 272, pp. 338–346. doi: 10.1006/viro.2000.0385

54. Mitui M.T., Shahnawaz Bin Tabib S.M., Matsumoto T., Khanam W., Ahmed S., Mori D., Akhter N., Yamada K., Kabir L., Nishizono A., Söderlund-Venermo M., Ahmed K. Detection of human bocavirus in the cerebrospinal fluid of children with encephalitis. *Clin. Infect. Dis.*, 2012, vol. 54, no. 7, pp. 964–967. doi: 10.1093/cid/cir957
55. Mori D., Ranawaka U., Yamada K., Rajindrajith Sh., Miya K., Perera H.K.K., Matsumoto T., Dassanayake M., Mitui M.T., Mori H., Nishizono A., Söderlund-Venermo M., Ahmed K. Human bocavirus in patients with encephalitis Sri Lanka, 2009–2010. *Emerg. Infect. Dis.*, 2013, vol. 19, no. 11, pp. 1859–1862. doi: 10.3201/eid1911.121548
56. Mueller Ch., Chulay J.D., Trapnell B.C., Humphries M., Carey B., Sandhaus R.A., McElvaney N.G., Messina L., Tang Q., Rouhani F.N., Campbell-Thompson M., Fu A.D., Yachnis A., Knop D.R., Ye G., Brantly M., Calcedo R., Somanathan S., Richman L.P., Vonderheide R.H., Hulme M.A., Brusko T.M., Wilson J.M., Flotte T.R. Human Treg responses allow sustained recombinant adeno-associated virus-mediated transgene expression. *J. Clin. Invest.*, 2013, vol. 123, pp. 5310–5318. doi: 10.1172/JCI70314
57. Nüesch J.P.F., Lacroix J., Marchini A., Rommelaere J. Molecular pathways: rodent parvoviruses — mechanisms of oncolysis and prospects for clinical cancer treatment. *Clin. Cancer Res.*, 2012, vol. 18, no. 13, pp. 3516–3523. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2325
58. Oliveira E.M., Phillips M.I. Associated adeno virus vector for producing induced pluripotent stem cells (IPS) for human somatic cells. In: Stem cells in clinic and research. Ed. A. Gholamrezanezhad. *InTech*, 2011, pp. 747–764. doi: 10.5772/22823
59. Paglino J.C., Ozduman K., Van den Pol A.N. LuIII parvovirus selectively and efficiently targets, replicates in, and kills human glioma cells. *J. Virol.*, 2012, vol. 86, no. 13, pp. 7280–7291. doi: 10.1128/JVI.00227-12
60. Panning M., Kobbe R., Vollbach S., Drexler J.F., Adjei S., Adjei O., Drosten Ch., May J., Eis-Hübinger A.M. Novel human parvovirus 4 genotype 3 in infants, Ghana. *Emerg. Infect. Dis.*, 2010, vol. 16, pp. 1143–1146. doi: 10.3201/eid1607.100025
61. Phan T.G., Sdiri-Loulizi K., Aouni M., Ambert-Balay K., Pothier P., Deng X., Delwart E. New parvovirus in child with unexplained diarrhea, Tunisia. *Emerg. Infect. Dis.*, 2014, vol. 20, no. 11, pp. 1911–1913. doi: 10.3201/eid2011.140428
62. Phan T.G., Vo N.P., Bonkoungou I.J., Kapoor A., Barro N., O’Ryan M., Kapusinszky B., Wang Ch., Delwarta E. Acute diarrhea in West African children: diverse enteric viruses and a novel parvovirus genus. *J. Virol.*, 2012, vol. 86, no. 20, pp. 11024–11030. doi: 10.1128/JVI.01427-12
63. Tg Rogayah T.A.R., Fauziah M.K., Apandi Y.M., Zarina M.Z., Nur Izmawati A.R., Nur Azrenawaty M.N., Tg Aman Arif T.M.A.S., Zainah S. Molecular epidemiology of human bocavirus in children with acute respiratory infections in Malaysia. *Innov. J. Med. Health Sci.*, 2014, vol. 4, pp. 319–323.
64. Schildgen O., Müller A., Allander T., Mackay I.M., Völz S., Kupfer B., Simon A. Human bocavirus: passenger or pathogen in acute respiratory tract infections? *Clin. Microbiol. Rev.*, 2008, vol. 21, no. 2, pp. 291–304. doi: 10.1128/CMR.00030-07
65. Schmidt M., Voutetakis A., Afione S., Zheng C., Mandikian D., Chiorini J.A. Adeno-associated virus type 12 (AAV12): a novel AAV serotype with sialic acid- and heparan sulfate proteoglycan-independent transduction activity. *J. Virol.*, 2008, vol. 82, pp. 1399–1406. doi: 10.1128/JVI.02012-07
66. Sharp C.P., Lail A., Donfield S., Gomperts E.D., Simmonds P. Virologic and clinical features of primary infection with human parvovirus 4 in subjects with hemophilia: frequent transmission by virally inactivated clotting factor concentrates. *Transfusion*, 2012, vol. 52, pp. 1482–1489. doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03420.x
67. Sharp C., Vermeulen M., Nébié Y., Djoko C.F., LeBreton M., Tamoufe U., Rimoin A.W., Kayembe P.K., Carr J.K., Servant-Delmas A., Laperche S., Harrison G.L., Pybus O.G., Delwart E., Wolfe N.D., Saviile A., Lefrère J.J., Simmonds P. Changing epidemiology of human parvovirus 4 infection in sub-Saharan Africa. *Emerg. Infect. Dis.*, 2010, vol. 16, pp. 1605–1607. doi: 10.3201/eid1610.101001
68. Shirkoohi R., Endo R., Ishiguro N., Teramoto Sh., Kikuta H., Ariga T. Antibodies against structural and nonstructural proteins of human bocavirus in human sera. *Clin. Vaccine Immunol.*, 2010, vol. 17, no. 1, pp. 190–193. doi: 10.1128/CVI.00355-09
69. Simmonds R., Sharp C., Levine J., Bowness P., Simmonds P., Cox A., Klenerman P. Evolution of CD8⁺ T cell responses after acute PARV4 infection. *J. Virol.*, 2013, vol. 87, pp. 3087–3096. doi: 10.1128/JVI.02793-12
70. Smuts H., Kew M., Khan A., Korsman S. Novel hybrid parvovirus-like virus, NIH-CQV/PHV, contaminants in silica column-based nucleic acid extraction kits. *J. Virol.*, 2014, vol. 88, no. 2, pp. 1398. doi: 10.1128/JVI.03206-13
71. Song J., Jin Y., Xie Zh., Gao H., Xiao N., Chen W., Xu Z., Yan K., Zhao Y., Hou Y., Duan Zh. Novel human bocavirus in children with acute respiratory tract infection. *Emerg. Infect. Dis.*, 2010, vol. 16, no. 2, pp. 324–327. doi: 10.3201/eid1602.090553
72. Streiter M., Malecki M., Prokop A., Schildgen V., Lüsebrink J., Guggemos A., Wibkirchen M., Weib M., Cremer R., Brockmann M., Schildgen O. Does human bocavirus infection depend on helper viruses. A challenging case report. *Viol. J.*, 2011, vol. 8: 417. doi: 10.1186/1743-422X-8-417
73. Sun B., Cai Y., Li Y., Li J., Liu K., Li Y., Yang Y. The nonstructural protein NP1 of human bocavirus 1 induces cell cycle arrest and apoptosis in HeLa cells. *Virology*, 2013, vol. 440, pp. 75–83. doi: 10.1016/j.virol.2013.02.013
74. Tamošiūnas P.L., Simutis K., Kodzė I., Firantienė R., Ėmužytė R., Petraitytė-Burneikienė R., Žvirblienė A., Sasnauskas K. Production of human parvovirus 4 VP2 virus-like particles in yeast and their evaluation as an antigen for detection of virus-specific antibodies in human serum. *Intervirology*, 2013, vol. 56, no. 5, pp. 271–277. doi: 10.1159/000353112
75. Tu M., Liu F., Chen Sh., Wang M., Cheng A. Role of capsid proteins in parvoviruses infection. *Viol. J.*, 2015, vol. 12: 114. doi: 10.1186/s12985-015-0344-y
76. Tuke Ph.W., Parry R.P., Appleton H. Parvovirus PARV4 visualization and detection. *J. Gen. Virol.*, 2010, vol. 91, pp. 541–544. doi: 10.1099/vir.0.014852-0
77. Väisänen E., Kuisma I., Phan T.G., Delwart E., Lappalainen M., Tarkka E., Hedman K., Söderlund-Venermo M. Bufavirus in feces of patients with gastroenteritis, Finland. *Emerg. Infect. Dis.*, 2014, vol. 20, no. 6, pp. 1077–1079. doi: 10.3201/eid2006.131596
78. Vollmers E.M., D’Abramo A.Jr., Cotmore S.F., Tattersall P. Genome sequence of Tumor Virus X, a member of the genus Protoparvovirus in the family Parvoviridae. *Genome Announc.*, 2014, vol. 2, no. 4: e00758-14. doi: 10.1128/genomeA.00758-14

79. Vollmers E.M., Tattersall P. Distinct host cell fates for human malignant melanoma targeted by oncolytic rodent parvoviruses. *Virology*, 2013, vol. 446, pp. 37–48.
80. Walz C.M., Anisi T.R., Schlehofer J.R., Gissmann L., Schneider A., Muller M. Detection of infectious adeno-associated virus particles in human cervical biopsies. *Virology*, 1998, vol. 247, no. 97–105.
81. Wang Z., Ma H.I., Li J., Sun L., Zhang J., Xiao X. Rapid and highly efficient transduction by double-stranded adeno-associated virus vectors *in vitro* and *in vivo*. *Gene Ther.*, 2003, vol. 10, no. 26, pp. 2105–2111. doi: 10.1038/sj.gt.3302133
82. Ward P., Walsh Ch.E. Targeted integration of a rAAV vector into the AAVS1 region. *Virology*, 2012, vol. 433, pp. 356–366.
83. Xu Z., Cheng W., Li B., Li J., Lan B., Duan Zh. Development of a real-time PCR assay for detecting and quantifying Human bocavirus 2. *J. Clin. Microbiol.*, 2011, vol. 49, no. 4, pp. 1537–1541. doi: 10.1128/JCM.00196-10
84. Yahiro T., Wangchuk S., Tshering K., Bandhari P., Zangmo S., Dorji T., Tshering K., Matsumoto T., Nishizono A., Söderlund-Venermo M., Ahmed K. Novel human bocavirus genotype 3 in children with severe diarrhea, Bhutan. *Emerg. Infect. Dis.*, 2014, vol. 20, no. 6, pp. 1037–1039. doi: 10.3201/eid2006.131430
85. Young S.M. Jr, McCarty D.M., Degtyareva N., Samulski R.J. Roles of adeno-associated virus Rep protein and human chromosome 19 in site-specific recombination. *J. Virol.*, 2000, vol. 74, pp. 3953–3966.
86. Yu X., Wang J., Zhao B., Ghildyal R. PARV4 co-infection is associated with disease progression in HBV patients in Shanghai. *J. Med. Diagn. Meth.*, 2015, vol. 4, pp. 168. doi: 10.4172/2168-9784.1000168
87. Zhang Z., Zheng Z., Luo H., Meng J., Li H., Li Q., Zhang X., Ke X., Bai B., Mao P., Hu Q., Wang H. Human Bocavirus NP1 Inhibits IFN- β production by blocking association of IFN regulatory factor 3 with IFN β promoter. *J. Immunol.*, 2012, vol. 189, pp. 1–10. doi: 10.4049/jimmunol.1200096
88. Zhou Zh., Gao X., Wang Y., Zhou H., Wu Ch., Paranhos-Baccalà G. Conserved B-cell epitopes among Human bocavirus species indicate potential diagnostic targets. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 1: e86960. doi: 10.1371/journal.pone.0086960

Авторы:

Антипова А.Ю., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной вирусологии ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия;

Лаврентьева И.Н., д.м.н., зав. лабораторией экспериментальной вирусологии ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия.

Authors:

Antipova A.Yu., PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Experimental Virology, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;

Lavrentieva I.N., PhD, MD (Medicine), Head of the Laboratory of Experimental Virology, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation.

Поступила в редакцию 11.09.2016
Отправлена на доработку 21.11.2016
Принята к печати 16.01.2017

Received 11.09.2016
Revision received 21.11.2016
Accepted 16.01.2017