

УДК 577.2.579.2.614.449

МОДИФИКАЦИИ КОМАРОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И КОНТРОЛЯ ТРАНСМИССИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

© 2021 г. Е. В. Шайкевич*

Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва, Россия

*e-mail: elenashaikevich@mail.ru

Поступила в редакцию 28.04.2021 г.

После доработки 30.05.2021 г.

Принята к публикации 30.05.2021 г.

Трансмиссивные болезни человека, вызванные паразитами, вирусами, бактериями и передаваемые комарами и другими кровососущими насекомыми, — одна из приоритетных тем здравоохранения в мире. Недостаточное количество или полное отсутствие эффективных вакцин для особо опасных инфекций и устойчивость наиболее компетентных переносчиков к инсектицидам определили потребность в эффективных инновационных стратегиях минимизации заболеваний. Предлагаемый обзор — первое на русском языке обобщение научных и практических достижений в модификации комаров с помощью внутриклеточной симбиотической бактерии *Wolbachia* для снижения распространения патогенов. Суммирование имеющихся данных может послужить стимулом для создания отечественных стратегий контроля за переносчиками.

Ключевые слова: трансмиссивные болезни, комары, симбиотическая бактерия *Wolbachia*

DOI: 10.31857/S0042132421060077

ВВЕДЕНИЕ

Трансмиссивные заболевания, возбудителей которых переносят комары, — вирусные лихорадки денге, чикунгунья, Зика, Западного Нила и менее известные другие, а также малярия и филяриозы — регистрируются сотнями тысяч ежегодно (ВОЗ, 2020). Существуют большие сложности в их лечении и профилактике. В России вспышки лихорадки Западного Нила регистрируются ежегодно, и вирус был определен в комарах двух форм *Culex pipiens* в Волгограде (Федорова и др., 2015). В 2020 г. 316 местных случаев заражения людей лихорадкой Западного Нила, в том числе 38 смертельных случаев, было зарегистрировано в Европейских странах (<https://www.ecdc.europa.eu>). Тенденция повышения заболеваемости населения лихорадкой Западного Нила в РФ зафиксирована в 2019 г., особенно на территории Южного федерального округа (90% от всей заболеваемости в РФ). На территории Волгоградской обл. выявлено одновременное присутствие в комарах *Culex pipiens* и *Culex modestus* вируса Западного Нила и вируса Синдбис (Путинцева и др., 2020). Зараженные инфекционными личинками диروفиларий комары родов *Aedes*, *Anopheles*, *Culex* и *Coquillettidia* найдены на юге и в центральной европейской части РФ (Shaikevich et al., 2019). Основным переносчиком денге *Aedes aegypti* до недавнего времени был широко распространен по по-

бережью Черного моря на юге РФ (Шайкевич и др., 2018). В Краснодарском крае обнаружены укоренившиеся популяции инвазивных комаров *Aedes albopictus*, имеющие разное происхождение (Федорова и др., 2019); комары этого вида стремительно распространяются по всему миру и переносят возбудителей тяжелых инфекционных лихорадок. *Ae. albopictus* — потенциальные переносчики вируса Зика, вероятность местной передачи которого на северо-восточном побережье Черного моря считается высокой (ВОЗ, 2020). Завозные случаи малярии все чаще регистрируются в России, а подходящие условия для переносчиков, комаров рода *Anopheles*, в связи с потеплением климата делают вероятным появление местной передачи паразита.

Рост населения, урбанизация, глобализация и потепление климата способствуют быстрому появлению и циркуляции арбовирусов (ВОЗ, 2020), а эффективных вакцин для людей пока недостаточно, хотя работы в этом направлении постоянно ведутся (Thompson et al., 2020). Стандартные стратегии профилактики заболеваний обычно сосредоточены на борьбе с комарами: ликвидация мест размножения и использование инсектицидов для быстрого и эффективного уничтожения комаров. Действенный метод сокращения популяций комаров с помощью осушения мест выплода личинок основан на интуитивном

предположении, что, поскольку передача вируса зависит от укуса инфицированного комара, сокращение количества комаров снизит передачу патогенов. Однако полностью уничтожить популяции комаров трудно, и влияние на заболеваемость, если подавление популяции будет лишь частичным, не так уж очевидно (Flores, O'Neill, 2018). А массовое применение инсектицидов способствовало появлению и закреплению мутаций, приводящих к резистентности комаров. Актуальность проблемы в тропических и субтропических странах привела к разработке новых стратегий борьбы с комарами. Модификации комаров представляют собой многообещающий инструмент для борьбы с переносчиками и, как следствие, профилактики болезней. Модифицированные комары успешно выпускаются в природу на различных континентах (Caruto et al., 2020; Crawford et al., 2020; Ryan et al., 2020) и практически ликвидировали заболеваемость лихорадкой денге в одном из районов Австралии (O'Neill et al., 2018). Последнее десятилетие отмечено интенсивными исследованиями в этом направлении.

СТРАТЕГИИ МОДИФИКАЦИИ КОМАРОВ

Многочисленные подходы к модификации комаров можно подразделить на два направления: 1) сокращение численности существующих популяций – выпуск в природу модифицированных насекомых, что приводит к подавлению или искоренению естественных популяций переносчиков; 2) замещение природных популяций – изменение и выпуск в природу комаров, устойчивых к передаче патогена, что должно привести к замене особей в популяции и предотвращению передачи возбудителей. К основным методам модификации комаров относятся стерилизация, трансгенез и методы, основанные на применении симбиотической бактерии *Wolbachia pipientis* (далее *Wolbachia*).

Подходы к сокращению численности популяции комаров предполагают выращивание и выпуск большого количества исключительно самцов, которые не могут произвести жизнеспособное потомство при спаривании с дикими самками. В течение многих поколений постоянного выпуска таких самцов размер популяции переносчиков должен существенно уменьшиться, что, в свою очередь, должно снизить передачу болезни. Применяются при такой стратегии метод стерильных насекомых, метод несовместимых насекомых и различные методы генетической модификации самцов (Flores, O'Neill, 2018). Еще в середине XX в. разработан метод стерильных насекомых SIT (sterile insect technique) – это радиационная или химическая обработка самцов комаров, которая делает их бесплодными (Knipling, 1959). Современные модифицированные версии этого метода, основанные на стерильности самцов комаров,

обеспечиваемой доминантным летальным трансгеном, применялись в полевых условиях для подавления популяций *Ae. aegypti* (Harris et al., 2012; Carvalho et al., 2015). Когда их выпускают в поле, они спариваются с самками дикого типа, которые не могут производить потомство. Техника несовместимых насекомых ИТ (incompatible insect technique) – это выпуск инфицированных бактерией *Wolbachia* самцов, которые при спаривании с самками дикого типа, не содержащими *Wolbachia*, или с самками, имеющими другую несовместимую разновидность *Wolbachia*, не дают потомства из-за несовместимости цитоплазмы (Hoffmann et al., 2011; Dimopoulos 2019; Zheng et al., 2019; Crawford et al., 2020).

Подходы к замещению популяции, напротив, включают выпуск как самцов, так и самок комаров, несущих наследственный фактор, который снижает или блокирует их способность передавать возбудителей болезней. По мере того как модифицированные комары спариваются с дикими комарами, этот фактор будет распространяться по популяции, эффективно делая комаров неспособными передавать патоген без необходимости подавления численности популяции (Flores, O'Neill, 2018). В качестве наследуемого фактора, блокирующего патогены, применяются трансгенные технологии (Williams et al., 2020; Nolan, 2021) и эндосимбиотическая бактерия *Wolbachia* (Ye et al., 2015; Aliota et al., 2016a,b; Dutra et al., 2016; Rocha et al., 2019).

Данный обзор посвящен результатам и перспективам использования симбиотической бактерии *Wolbachia* для снижения эпидемиологической значимости кровососущих комаров. *Wolbachia pipientis* – это встречающийся в природе бактериальный эндосимбионт (Hertig, 1936; Yen, Baq, 1971), который, по современным оценкам, присутствует у 66% всех видов насекомых и у 30% видов комаров (Da Silva et al., 2021). Изучено, что *Wolbachia*, во-первых, блокирует патогены и, во-вторых, быстро распространяется по популяции за счет нарушения системы размножения комаров (цитоплазматической несовместимости) таким образом, что в следующем поколении численно преобладают зараженные симбионтом особи.

Цитоплазматическая несовместимость (ЦН) (cytoplasmic incompatibility, CI) проявляется, когда инфицированные *Wolbachia* самцы комаров спариваются с незараженными самками, в результате полученное потомство погибает на раннем этапе эмбриогенеза. Напротив, самки, инфицированные *Wolbachia*, производят жизнеспособное, инфицированное *Wolbachia* потомство при спаривании с любым самцом, тем самым пропорционально увеличивая число инфицированных *Wolbachia* особей в популяции. ЦН проявляется также, если самка и самец инфицированы разными

штаммами *Wolbachia* (Laven, 1967; Guillemaud et al., 1997). Методы заражения комаров включают трансинфекцию *Wolbachia* с помощью микроинъекций эмбрионов и интродукцию бактерии путем межвидовой гибридизации. В случае необходимости усиления противопатогенных характеристик или проявления ЦН применяют суперинфекции многими штаммами *Wolbachia*. Суперинфицированные (многими штаммами) комары могут быть использованы для внедрения в популяции, уже естественно инфицированные одним из штаммов *Wolbachia*.

РАЗЛИЧНЫЕ ШТАММЫ *Wolbachia* И КОМПЕТЕНЦИЯ ВЕКТОРОВ

Особенно значимыми в эпидемиологическом аспекте видами комаров являются *Aedes aegypti*, *Ae. albopictus* и комплекс видов *Culex pipiens* – переносчики опасных арбовирусов человека, комары рода *Anopheles* – переносчики возбудителей малярии. Поэтому основные эксперименты по контролю связаны именно с этими видами. Компетентность переносчика (от англ. vector competence) определяется как “способность переносчика передавать патоген”, включает в себя способность вектора инфицироваться, поддерживать и передавать инфекционный агент (Beerntsen et al., 2000). Искусственное заражение некоторыми штаммами *Wolbachia* снижает компетентность переносчиков или вызывает полное блокирование патогенов – ограничение репликации вирусов или размножения бактерий, простейших и филярий в тканях, что приводит к снижению вероятности передачи инфекции у комаров, инфицированных *Wolbachia*. Информация о видах комаров, штаммах бактерии, об антипатогенной способности и ссылки на работы показаны в табл. 1.

Степень влияния разных штаммов *Wolbachia* на комаров генетически различающихся линий или видов неодинакова. Полное подавление репликации вирусов обеспечивают штаммы с повышенной плотностью в клетках, например линия попкорн wMelPop у дрозофил (Min, Benzer, 1997). Штамм wMelPop или wMelPop-CLA, изолят wMelPop, адаптированный к клеточной линии комаров (McMeniman et al., 2009), быстро реплицируется в клетках своих хозяев и очень эффективен в ограничении репликации и передачи широкого спектра арбовирусов человека, включая вирус денге DENV (Moreira et al., 2009; Bian et al., 2010), чикунгуньи CHIKV (Moreira et al., 2009; van den Hurk et al., 2012), желтой лихорадки YF (Moreira et al., 2009; van den Hurk et al., 2012) и Западного Нила WNV (Hussain et al., 2013). Заражение инфицированных wMelPop самок *Ae. aegypti* филяриями *Brugia pahangi* действительно приводило к >50%-ному сокращению числа микрофилярий, развивающихся до стадии L3 (инфекцион-

ной), по сравнению с контролем, при одинаковой плотности заражения микрофиляриями (Kambris et al., 2009). В *Ae. aegypti*, инфицированных wMelPop, нарушена способность переносить возбудителя птичьей малярии *Plasmodium gallinaceum* (Moreira et al., 2009). В лабораторном эксперименте было показано, что заражение wMelPop придает устойчивость *Anopheles gambiae* к плазмодиям *Plasmodium berghei* (Kambris et al., 2010; Hughes et al., 2012) и *Plasmodium falciparum* (Hughes et al., 2011). Однако wMelPop снижает приспособленность комаров (табл. 2) и тем самым имеет ограничения в распространении и сохранении в природных популяциях комаров, и поэтому не пригоден для программ контроля (McMeniman, O'Neill, 2010; Year et al., 2011; Nguyen et al., 2015; Ross et al., 2016). В *Ae. albopictus* трансинфекция wMelPop привела к драматичному снижению жизнеспособности комаров (табл. 2) и отнесена к патогенным симбиозам (Suh et al., 2009). В работе (Ross et al., 2019b) приводится наиболее полный обзор влияния разных штаммов *Wolbachia* на жизнеспособность комаров.

Штамм wMel, изолированный из дрозофил, у *Ae. aegypti* блокирует репликацию DENV (Walker et al., 2011; Frentiu et al., 2014; Ye et al., 2015), вируса Зика ZIKV (Aliota et al., 2016a; Dutra et al., 2016) и CHIKV (Aliota et al., 2016b) без значительного снижения приспособленности (Walker et al., 2011). wMel также способен быстро распространяться и сохраняться в популяциях комаров (Hoffmann et al., 2011, 2014; Walker et al., 2011; O'Neill et al., 2018). Однако комар-хозяин может потерять wMel при тепловом стрессе (Ulrich et al., 2016; Ross et al., 2017), что потенциально снижает степень блокировки вируса и целесообразность использования данного штамма в жарком тропическом климате.

Штамм *Wolbachia* wAlbB, выделенный из комаров *Ae. albopictus*, оказался более стабильным, чем дрозофилиные wMelPop и wMel при высоких температурах в лаборатории и в поле (Ross et al., 2017, 2019a). При высоких температурах wAlbB после инъекций в *Ae. aegypti* показал относительно высокую и стабильную плотность бактерий в клетках и высокую вероятность передачи инфекции от матери (Ross et al., 2017, 2019a; Ant et al., 2018). wAlbB быстро распространились в лабораторной популяции *Ae. aegypti* (Xi et al., 2005). Не менее чем у 40% комаров *Ae. aegypti* wAlbB блокирует передачу DENV (Bian et al., 2010; Ant et al., 2018). Двойная инфекция wAlbB/wMel показала повышенный уровень ингибирования патогенов в *Ae. aegypti*, по сравнению с составляющими ее штаммами (Joubert et al., 2016).

После трансинфекции wAlbB так же, как и wMelPop, у комаров *Anopheles gambiae* развитие ооцист малярийного паразита человека *Plasmodi-*

Таблица 1. Штаммы *Wolbachia* в комарах-переносчиках болезней, патогены, на которые они влияют, термоустойчивость штаммов

Вид комара	Штамм <i>Wolbachia</i>	Источник <i>Wolbachia</i>	Снижение передачи патогена	Термоустойчивость штамма <i>Wolbachia</i>	Источник
<i>Aedes aegypti</i>	wMelPop	<i>Drosophila melanogaster</i>	<i>Brugia pahangi</i>	Низкая	Kambiris et al., 2009
	wMelPop-CLA	<i>Dr. melanogaster</i>	CHIKV, DENV, <i>Plasmodium gallinaceum</i>	Низкая	Morcira et al., 2009
	wMelPop-CLA/wMel	<i>Dr. melanogaster</i>	DENV-2	Низкая	Walker et al., 2011
	wMel/wMelPop	<i>Dr. melanogaster</i>	YF, CHIKV	Низкая	van der Hurk et al., 2012
	wMel	<i>Dr. melanogaster</i>	DENV	Низкая	Frentiu et al., 2014
	wMel	<i>Dr. melanogaster</i>	DENV	Низкая	Carrington et al., 2017
	wMel	<i>Dr. melanogaster</i>	ZIKV	Низкая	Dutra et al., 2016
	wMel	<i>Dr. melanogaster</i>	ZIKV/DENV	Низкая	Saragata et al., 2019
	wAlbB	<i>Aedes albopictus</i>	DENV	Высокая	Bian et al., 2010; Ant et al., 2018
	wAlbA	<i>Ae. albopictus</i>	ZIKV	Высокая	Chouin-Carneiro et al., 2019
	wMel/wAlbB	<i>Dr. melanogaster/Ae. albopictus</i>	DENV	Высокая	Joubert et al., 2016
	wAu	<i>Drosophila simulans</i>	DENV, ZIKV	Высокая	Ant et al., 2018
	wAlbB	<i>Ae. albopictus</i>	ZIKV	Высокая	Ant et al., 2018
wMelCS	<i>Dr. melanogaster</i>	DENV-3	Низкая	Fraser et al., 2017	
wPip	<i>Culex quinquefasciatus</i>	нет влияния	Высокая	Fraser et al., 2020	
<i>Aedes albopictus</i>	wMel	<i>Dr. melanogaster</i>	DENV	Низкая	Blagrove et al., 2012
	wAlbA/wAlbB	собственные	DENV	Высокая	Mousson et al., 2012
	wMel	<i>Dr. melanogaster</i>	CHIKV	Низкая	Blagrove et al., 2013
	wAlbB	<i>Ae. albopictus</i>	CHIKV	Высокая	Raquin et al., 2015
	wMelPop-CLA	<i>Dr. melanogaster</i>	DENV	Низкая	Frentiu et al., 2010
<i>Aedes polynesiensis</i>	wAu/wAlbA/wAlbB	<i>Dr. simulans/собств.</i>	DENV, ZIKV	Высокая*	Mancini et al., 2020
	wAlbB	<i>Ae. albopictus</i>	<i>Brugia pahangi</i>	Высокая	Andrews et al., 2012
<i>Anopheles gambiae</i>	wAlbB/wPolA	<i>Ae. albopictus/собств.</i>	DENV	Высокая	Bian et al., 2013
	wAlbB	<i>Ae. albopictus</i>	<i>Plasmodium falciparum</i>	Высокая	Hughes et al., 2011
	wMelPop	<i>Dr. melanogaster</i>	<i>Plasmodium berghei</i>	Низкая	Hughes et al., 2012
<i>Anopheles stephensi</i>	wAlbB	<i>Ae. albopictus</i>	<i>Plasmodium falciparum</i>	Высокая	Bian et al., 2013
	wAlbB	<i>Ae. albopictus</i>	<i>Plasmodium yoelii</i>	Высокая	Murdock et al., 2014
<i>Culex quinquefasciatus</i>	wPip	собств.	WNV	Высокая	Glaser, Meola, 2010

Примечание: * – выше, чем у комаров с природной *Wolbachia*.

Таблица 2. Эффекты штаммов на приспособленность комаров

Вид комара	Штамм <i>Wolbachia</i>	ЦН	Плодовитость самок	Скорость выплода личинок из яиц	Долгожительность	Источник
<i>Aedes aegypti</i>	wMelPop-CLA	+99%	Снижена	Снижена	40% снижено	Moreira et al., 2009; McMeniman et al., 2009; Yeap et al., 2011
	wMel	+100%	нэ	Снижена	10% снижено	Walker et al., 2011
	wMel/wAlbB	+	нэ	Снижена	Снижено	Joubert et al., 2016
	wRi	+	Повышена	нэ	Снижено	Fraser et al., 2017
	wMelICS	+	нэ	Снижена	нэ	Fraser et al., 2017
	wPip	+	Снижена	Снижена	Снижено	Fraser et al., 2017
	wAu	Отсутствует	нэ	—	30% снижено	Ant et al., 2018
	wAlbB	+	нэ	Снижена	Снижена	Xi et al., 2005; Ant et al., 2018
	wAu/wAlbB	+ *	нэ	Снижена	Снижено	Ant et al., 2018
	<i>Aedes albopictus</i>	wAu/wAlbA/wAlbB	+ *	нэ	Снижена	Снижено **
wMel		+ ***	Повышена	нэ	нэ	Blagrove et al., 2012, 2013
wPip		+ ***	30% снижена	50% снижена	15% снижено**	Calvitti et al., 2010
wPip/wAlbA/wAlbB		+	нэ	нэ	нэ	Zhang et al., 2015
<i>Aedes polynesiensis</i>		+	нэ	нэ	Снижено	Brelsfoard, Dobson, 2011
<i>Anopheles stephensi</i>		+ ***	Повышена	Снижена	Повышено	Bian et al., 2013
<i>Culex quinquefasciatus</i>	wAlbB	+ ***	нэ	нэ	—	Ant et al., 2020
	wAlbA	+ ***	не определяли	не определяли	не определяли	Ant et al., 2020
	wPip/wAlbA	+ *	нэ	нэ	—	Ant et al., 2020

Примечание: нэ — нет эффекта; “—” — не определяли; * — односторонняя ЦН за счет wAlbA или wAlbB при скрещивании с незараженными *Wolbachia* самками; ** — снижено у самок, относительно зараженных только wAlbB, на уровне незараженных *Wolbachia*; *** — двусторонняя при скрещивании с зараженными собственными природными штаммами.

um falciparum было значительно снижено (на 40–60%), по сравнению с контрольной линией (Hughes et al., 2011). У *Anopheles stephensi* инфицирование wAlbV также привело к невосприимчивости комаров к *P. falciparum* (Bian et al., 2013). В противоположность этому, реакция другого малярийного паразита *P. berghei* в *An. gambiae* зависит от штамма *Wolbachia*: wAlbV увеличивает количество ооцист, а wMelPop — уменьшает (Hughes et al., 2012). Позже было доказано, что wAlbV значительно снижает количество спорозоитов *P. yoelii*, продуцируемых на ооцисту, в *An. stephensi* при экспериментальных температурах 20, 24 и 28°C, отражающих реальный диапазон температур с тепловым оптимумом около 24°C для передачи и развития паразитов *P. yoelii* (Murdock et al., 2014). Штамм wAlbV в *Ae. polynesiensis* после замещения им собственной *Wolbachia* этого вида комаров штамм wPo1A вызвал низкую чувствительность к филяриям (Andrews et al., 2012) и сильную устойчивость к DENV-2 (Bian et al., 2013). Доказано, что эта устойчивость связана с резким увеличением плотности wAlbV в соматических тканях средней кишки и слюнных железах *Ae. polynesiensis* (Bian et al., 2013).

Штамм wAu, трансинфицированный в *Ae. aegypti* из *Drosophila simulans*, также устойчив при высоких температурах (Ant et al., 2018). В линии *Ae. aegypti*, зараженной wAu, частота инфекции вирусом Денге равнялась нулю в слюнных железах и была значительно снижена в кишечнике, по сравнению с линиями *Ae. aegypti*, инфицированными wAlbV и wMel или диким типом (Ant et al., 2018). Линии, инфицированные двумя штаммами wAu и wAlbV, полностью блокировали передачу инфекционного вируса ZIKV в слюне *Ae. aegypti*, по сравнению с линиями дикого типа. Кроме того, wAu полностью блокировал ZIKV и в тканях брюшка *Ae. aegypti* (Ant et al., 2018). Поскольку wAu не вызывает ЦН ни в дрозофиле, ни в *Ae. aegypti*, была создана линия с суперинфекцией wAu/wAlbV. Такая комбинация блокирует репликацию вирусов за счет wAu и распространяется в популяции *Ae. aegypti* за счет односторонней ЦН, вызываемой wAlbV; жизнеспособность таких комаров в лаборатории не отличалась от линий с единственным штаммом (Ant et al., 2018). В *Ae. albopictus* добавление штамма wAu к имеющимся от природы wAlbA и wAlbV привело к незначительному снижению жизнеспособности (табл. 2), но к полному блокированию репликации и передачи вирусов ZIKV и DENV (Mancini et al., 2020).

Штамм wPip, которым от природы заражены комары комплекса *Culex pipiens*, значительно снижает передачу WNV комарами *Cx. quinquefasciatus*, входящими в данный комплекс видов (Glaser, Meola, 2010). Это один из примеров влияния собственной природной *Wolbachia* на восприимчивость к патогенам комаров-хозяев. После трансин-

фекции из *Cx. quinquefasciatus* wPip значительно снижал жизнеспособность *Ae. albopictus* из Италии, излеченных от их собственных штаммов wAlbA и wAlbV (Calvitti et al., 2010). Позже отрицательное влияние wPip на приспособленность было отмечено и для комаров *Ae. aegypti* (Fraser et al., 2017). Однако в составе тройной инфекции wPip/wAlbA/wAlbV эффект wPip на плодовитость, скорость выплывания и время жизни *Ae. albopictus* из Китая не отличался от двойной инфекции wAlbA/wAlbV и от незараженных комаров (Zhang et al., 2015). Тем не менее, wPip — первый штамм *Wolbachia*, который после трансинфекции в *Ae. aegypti* не проявил противовирусных характеристик и блокирования передачи DENV (Fraser et al., 2020).

Итак, антивирусная активность не одинакова у разных штаммов бактерии в разных видах комаров. Как правило, чужие бактерии защищают от патогенов лучше, чем собственные. Штаммы *Wolbachia* wAlbA и wAlbV, выделенные из *Ae. albopictus*, не являются противовирусными в своем естественном хозяине, но обеспечивают блокирование арбовирусов в *Ae. aegypti* (Bian et al., 2010; Dutra et al., 2016; Chouin-Carneiro et al., 2019), тогда как wPip, как сообщается (Fraser et al., 2020), обладает противовирусным действием в клетках хозяина *Cx. quinquefasciatus*, но не в *Ae. aegypti*. Возможно, это связано с различиями в локализации этих штаммов *Wolbachia* у каждого хозяина. И/или, если несколько механизмов способствуют ингибированию вируса, возможно, каждая комбинация хозяин–*Wolbachia* задействует некоторые или все эти механизмы (Fraser et al., 2020).

МЕХАНИЗМЫ БЛОКИРОВАНИЯ ПАТОГЕНОВ С УЧАСТИЕМ *Wolbachia*

Предложены два возможных механизма подавления *Wolbachia* различных патогенных инфекций у комаров. Во-первых, *Wolbachia* активирует иммунные ответы хозяина, во-вторых, *Wolbachia* конкурирует с патогенами за ограниченное количество питательных веществ.

Wolbachia стимулирует иммунную систему хозяина для более эффективного ответа на вирусную инфекцию, поскольку искусственное инфицирование эндосимбионтом вызывает усиленную экспрессию многих иммунных генов (сигнальные каскады иммунных путей Toll, IMD и JAK/STAT), запуская антимикробные пептиды (Kambris et al., 2009; Pan et al., 2012, 2018; Rancès et al., 2012; Caragata et al., 2016; Terradas et al., 2017; Zhang et al., 2020). После трансинфекции *Wolbachia* в *Ae. aegypti* были активированы иммунные пути Toll, IMD и JAK/STAT, что привело к эффективному снижению репликации CHIKV (Moreira et al., 2009), DENV (Pan et al., 2012; Terradas et al., 2017) и развития филярий и малярийных плазмо-

диев (Kambris et al., 2009; Moreira et al., 2009). Развитие малярийных плазмодиев подавлялось после трансинфекции *Wolbachia* и у *Anopheles gambiae* (Kambris et al., 2010). *Wolbachia* блокирует патогены у *Ae. aegypti* даже при одновременной инфекции вирусами DENV и ZIKV (Caragata et al., 2019).

Механизмы устойчивости комаров, зараженных *Wolbachia*, к арбовирусам наиболее подробно охарактеризованы в *Ae. aegypti*. Инфекция *wAlbB* активирует врожденный иммунный ответ *Ae. aegypti* за счет активации пути Toll (Bian et al., 2010). Искусственное заражение *wAlbB* вызывало 17-кратное увеличение экспрессии дефензина и 4.5-кратное увеличение экспрессии цекропина. Повышенный уровень экспрессии также наблюдался для других генов пути Toll, включая *Rel1*, *Spz1A* и *GGBP1* (Bian et al., 2010). Эти результаты показали, что *Wolbachia* может активировать путь Toll и повысить базальный уровень иммунитета у *Ae. aegypti*. Ранее было доказано, что путь Toll контролирует инфекцию вирусом денге у комаров: после подавления экспрессии гена *cactus* — ингибитора пути Toll — степень инфицирования DENV у комаров снизилась в 4 раза. Когда путь Toll был инактивирован подавлением гена *myd88*, вирусная нагрузка у комаров увеличивалась в 2.7 раза, по сравнению с контрольной группой (Xi et al., 2008). Позже также обнаружили, что повышение количества активных форм кислорода (АФК) как результат инфекции *wAlbB* вовлечено в активацию иммунного ответа: активация пути Toll приводит к экспрессии антиоксидантов для смягчения окислительного стресса и как побочный эффект увеличивает выработку антимикробных пептидов, что приводит к повышенной устойчивости комаров к патогенным инфекциям, в частности, АФК подавляют репликацию DENV в *Ae. aegypti* (Pan et al., 2012). Гены иммунных путей Toll и JAK/STAT продемонстрировали повышенную экспрессию в ответ на инфекцию и другого штамма *Wolbachia* — *wMel* — в культуре клеток *Ae. aegypti* (Terradas et al., 2017).

Наблюдалась усиленная экспрессия иммунных генов у *An. gambiae*, искусственно инфицированных *wMelPop*, и значительное снижение интенсивности инфицирования малярийным плазмодием грызунов *Plasmodium berghei*. Присутствие *Wolbachia* нарушало развитие плазмодиев в соматических клетках *An. gambiae*. Этот эффект уменьшился после нокдауна гена, кодирующего белок TEP1 (telomerase associated protein 1). Экспрессия *TEP1* регулируется сигнальными путями Toll и IMD (Kambris et al., 2010). В другом исследовании через 10 дней после инфицирования *wMelPop* и *wAlbB* наблюдалось, напротив, резкое подавление экспрессии некоторых иммунных генов у *An. gambiae* в ответ на оба штамма *Wolbachia*, включая FBN9, тепловой шок 70, CLIP7A, TEP15 и факторы транскрипции Rel1 и Rel2, и этот пе-

риод времени соответствует репликации *Wolbachia* у комара (Hughes et al., 2011). Численность паразитов *P. berghei* увеличивалась в случае *wAlbB* и снижалась в случае *wMelPop* (Hughes et al., 2012). Если иммунитет влияет на размножение *P. berghei* у комара, эти различия могут быть объяснены специфическими для штамма *Wolbachia* вариациями экспрессии генов комаров.

Как уже упоминалось выше, влияние штамма *wAlbB* на реакцию комаров рода *Anopheles* на разные виды малярийных паразитов не одинаково. Штамм *wAlbB* после трансинфекции в *An. gambiae* увеличивает количество ооцист *P. berghei* (Hughes et al., 2012) и подавляет — *P. falciparum* (Hughes et al., 2011). Такой неодинаковый ответ двух паразитов *Plasmodium* на инфекцию *wAlbB* у комаров объясняют разницей иммунных путей, которыми комары рода *Anopheles* борются с плазмодиями. Путь Toll в первую очередь регулирует размножение *P. berghei*, а путь IMD главным образом регулирует *P. falciparum* (Garver et al., 2009; Mitri et al., 2009). Если устойчивость к патогенам происходит иммуноопосредованным образом, *wAlbB* может не модулировать иммунные гены, критичные для подавления инфекции *P. berghei*, и все же влиять на гены, связанные с устойчивостью к *P. falciparum* (Hughes et al., 2012). Развитие *P. berghei* также происходит при более низких температурах, чем развитие *P. falciparum*, что может влиять на динамику заражения *Wolbachia* и последующие взаимодействия с комарами (Hughes et al., 2012).

Другие исследования подтверждают вторую гипотезу, что симбиотические бактерии *Wolbachia* могут подавлять репликацию вируса за счет использования клеточных ресурсов. Например, было показано, что ограниченное внутриклеточное пространство в клетках, инфицированных *Wolbachia*, лимитирует репликацию DENV (Moreira et al., 2009; Rainey et al., 2016). Кроме того, есть доказательства того, что *Wolbachia* преимущественно использует ресурсы хозяина, такие как холестерин, которые также необходимы для вирусной инфекции (Caragata et al., 2013; Geoghegan et al., 2017). С одной стороны, *Wolbachia* не имеет какой-либо функциональной липополисахаридсинтазы и нуждается в холестерине для образования мембран. С другой стороны, вирусы также используют холестерин хозяина для репликации. Следовательно, оба ведут себя как конкуренты за доступ к холестерину хозяев-комаров (Geoghegan et al., 2017). Трансинфекция штаммом *wStri*, выделенным из *Laodelphax striatellus*, ингибирует репликацию ZIKV в линиях клеток комаров *Ae. albopictus* эффективнее, чем *wAlbB*, а повышенное поступление холестерина умеренно восстанавливает репликацию вируса (Schultz et al., 2017).

Экспрессия некодирующей РНК комаров так же реагирует на инфекцию *Wolbachia* и может регулировать репликацию вируса в инфицированных клетках с помощью механизма РНК-интерференции (Mayoral et al., 2014). Хотя прямое взаимодействие между репликацией вирусов и индукцией *Wolbachia* синтеза микроРНК до конца не изучено (Yen, Failloux, 2020), было доказано, что интенсивно экспрессируемая *aae-miRNA-2940* в клетках *Ae. aegypti*, инфицированных *Wolbachia*, повышает экспрессию метилтрансферазы (Hussain et al., 2011) и впоследствии уменьшает репликацию DENV (Zhang et al., 2013). Более того, эта активация метилтрансферазы отрицательно контролирует экспрессию металлопротеиназы, что приводит к снижению репликации вируса Западного Нила (Slonchak et al., 2014). Показана прямая связь между инфекцией *wMelPop* и увеличением экспрессии гена *argonaute 2*, важного для выработки микроРНК в *Ae. aegypti* (Hussain et al., 2013), последующие изменения экспрессии генов снижают инфекцию DENV (Terradas et al., 2017). В качестве механизма, способствующего блокированию суперинфекции *Ae. aegypti* вирусами DENV и ZIKV, предложено также снижение активности инсулинового рецептора за счет индуцированной *Wolbachia* РНК-интерференции: ингибирование рецептора инсулина нарушает передачу сигналов инсулина, что приводит к снижению репликации вируса (Haqshenas et al., 2019).

Недавно был определен класс липидов — ацилкарнитинов, которые подавляются во время инфекции *wMel* в клеточной культуре *Ae. aegypti* (Manokaran et al., 2020). Снижение количества ацилкарнитинов в клетках увеличивает плотность *Wolbachia*, в то время как добавление химических синтезированных ацилкарнитинов ухудшает размножение *Wolbachia*. Продемонстрировано увеличение репликации вирусов денге и Зика в клетках, инфицированных *wMel*, при добавлении ацилкарнитинов. Ранее было показано, что *Wolbachia* может увеличивать катаболизм активированных жирных кислот (FA-CoA) за счет увеличения экспрессии ферментов семейства тиоэстераз Acyl-CoA (Ye et al., 2013). Предполагается, что *Wolbachia* способствует превращению FA-CoA в свободные жирные кислоты, что приводит к снижению уровня ацилкарнитина. Поскольку ацилкарнитины участвуют в выработке АТФ (энергии) из липидов, их недостаток может привести к общему снижению β -окисления и продукции АТФ. Измерение клеточной АТФ показало значительное снижение уровней АТФ в присутствии *wMel* (Manokaran et al., 2020). Снижение уровня АТФ, в свою очередь, влияет на репликацию вируса, поскольку репликация вируса требует энергии.

Если *Ae. aegypti*, использованные в экспериментах, не заражены в природе *Wolbachia*, то *Ae. albopictus* инфицированы собственными штамма-

ми *Wolbachia* в природе, однако могут передавать различные патогены, включая DENV. Низкие уровни активации генов иммунных ответов были обнаружены при изучении трансинфекции *wMel* в *Ae. albopictus*. Предполагается, что иммунный ответ изначально зараженных бактерией видов может иметь врожденную десенсибилизацию к присутствию *Wolbachia* (Molloy, Sinkins, 2015; Ant et al., 2020). У таких хозяев развился симбиоз с *Wolbachia* в результате совместной эволюции. В такой ситуации иммунные ответы, индуцированные *Wolbachia*, вызывающие стресс у хозяина, могут считаться нежелательными в отсутствие более патогенных инфекций. Альтернативное объяснение того, что собственная инфекция *Wolbachia* не вызывает подавление патогена, — это сниженная плотность и более выраженный тропизм (преимущественное заражение определенных органов или тканей) у естественных хозяев (Moreira et al., 2009).

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ *Wolbachia* В ТКАНЯХ ХОЗЯИНА

Противовирусная защита, опосредованная *Wolbachia*, зависит от присутствия *Wolbachia* в каждой отдельной клетке и не может передаваться окружающим клеткам (Nainu et al., 2019). Например, *Ae. aegypti*, инфицированные *wAlbB*, демонстрировали повышенную экспрессию дефенсина А в средней кишке, но пониженную — в других частях тела (Pan et al., 2018). Поэтому распределение *Wolbachia* в тканях хозяина также важно для блокирования передачи патогенов (Moreira et al., 2009).

После питания комара зараженной кровью, арбовирус попадает в эпителий средней кишки насекомого, распространяется в гемолимфе и в конечном итоге проникает в слюнные железы. Таким образом, присутствие *Wolbachia* в соматических тканях средней кишки и слюнных желез является определяющим для фенотипа, блокирующего передачу. Искусственно привнесенные в *Ae. aegypti* штаммы *Wolbachia wMelPop* (Moreira et al., 2009) и *wAu* (Ant et al., 2018) достигают очень высокой соматической плотности и вызывают особенно сильную блокировку передачи патогенов. Высокая плотность *wAu* показана в клетках эпителия средней кишки, слюнных железах и яичниках *Ae. albopictus*, по сравнению со штаммами *wAlbA* и *wAlbB*, которыми *Ae. albopictus* заражен в природе (Mancini et al., 2020). С другой стороны, высокая плотность *Wolbachia* в организме отрицательно влияет на ряд жизненных характеристик хозяев (McMeniman, O'Neill, 2010; Ant et al., 2018), включая плодовитость, долголетие и вылупляемость яиц комаров (табл. 2). Следовательно, штаммы *Wolbachia* с более высокой плотностью имеют низкий потенциал инвазии в попу-

ляции комаров, что может ограничивать их использование в полевых условиях. Так, *Ae. aegypti* искусственно зараженные wMelPop, были выпущены на полевых участках в Австралии и Вьетнаме, и, несмотря на достижение высоких начальных частот, штамм был утерян после прекращения выпуска (Nguyen et al., 2015). Напротив, wAlbB достигает промежуточных плотностей в *Ae. aegypti* и относительно слабо влияет на многие аспекты приспособленности хозяина (Axford et al., 2016; Ant et al., 2018), обеспечивая при этом значительное подавление передачи вируса денге (Bian et al., 2010).

После трансинфекции в *Culex quinquefasciatus* штамм wAlbB распространился по соматическим тканям со средней плотностью, сравнимой с естественным для этого вида штаммом wPip (Ant et al., 2020). Штаммы wAlbB и wPip близко родственны и относятся к одной супергруппе В *Wolbachia*. Другой штамм wAlbA, принадлежащий супергруппе А *Wolbachia* и генетически далеко отстоящий от wAlbB и wPip, после трансинфекции в *Cx. quinquefasciatus* размножился в соматических клетках до высокой плотности, а комбинированная суперинфекция wPipwAlbA превышала концентрацию wPip в слюнных железах в 400 раз, что делает такую комбинацию перспективной в ингибировании патогенов (Ant et al., 2020).

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МОДИФИКАЦИИ В ПОЛЕВЫХ УСЛОВИЯХ

Первое полевое испытание *Wolbachia* на популяции *Cx. pipiens fatigans* (современное название — *Cx. quinquefasciatus*) было проведено в 1966 г. в Бирме (Laven, 1967). Были созданы модифицированные комары с цитоплазмой из *Cx. pipiens* парижской линии и ядерным геномом калифорнийских *Cx. p. fatigans*. Самцы этой линии были несовместимы с самками из природных популяций Бирмы за счет ЦН, вызываемой *Wolbachia* парижской линии. Через 10 недель после выпуска модифицированных комаров в природу выплот *Cx. p. fatigans* на экспериментальном участке прекратился (Laven, 1967). В этой же статье были впервые предложены модели искоренения популяций и сформулированы условия, которые необходимо учитывать при планировании стратегии борьбы с комарами.

В настоящее время на разных континентах в полевых исследованиях проводятся выпуски инфицированных *Wolbachia* комаров, самок и самцов, которые, как ожидается, распространятся и закрепятся в целевой популяции, обеспечивая жизнеспособную стратегию борьбы с арбовирусными инфекциями. Самое крупное испытание по замещению популяции переносчиков в открытом поле проводится в Австралии с 2011 г. Около 300 000 wMel-инфицированных *Ae. aegypti*, выра-

щенных в лабораторных условиях, были намеренно выпущены в двух населенных пунктах в 2011 г. Через две недели после выпуска частота инфицированных *Wolbachia Ae. aegypti* увеличилась более чем на 15% в обоих местах. После дополнительных выпусков частота увеличилась до 60% и достигла уровня фиксации через 5 нед. после прекращения выпуска, и эти высокие частоты сохранялись в течение двух следующих лет (Hoffman et al., 2014). Кроме того, было показано, что способность этих комаров блокировать денге оставалась стабильной через несколько лет после выпусков (Frentiu et al., 2014). Последующие выпуски модифицированных wMel комаров *Ae. aegypti* в районах распространения вируса денге в Австралии привели к успешному внедрению *Wolbachia* в местных популяциях комаров и практически полному искоренению местной передачи денге (O'Neill et al., 2018; Ryan et al., 2020). А эмпирический анализ выпусков комаров с *Wolbachia* в Австралии, включая данные о плотности, частоте и продолжительности выпусков модифицированных *Wolbachia* комаров, показал, что *Wolbachia* может легко установиться в местных популяциях комаров и в течение коротких периодов времени выпуска: средний период выпуска 11 нед., диапазон 2–22 нед. Важно отметить, что частота встречаемости *Wolbachia* в популяциях *Ae. aegypti* остается стабильной с момента выпуска в течение восьми лет (Ryan et al., 2020). Этот же метод используют в Бразилии с 2014 г., в Колумбии с 2015 г., в Мексике с 2019 г., в Индонезии с 2014 г. и других странах в рамках теперь уже глобального проекта World Mosquito Program (<https://www.worldmosquito.org>).

Для полевых испытаний в более жарких регионах был выбран штамм wAlbB, который поддерживает более высокую плотность, чем wMel, при высоких температурах выращивания личинок *Ae. aegypti* (Bian et al., 2010; Ant et al., 2018). Выпуски *Ae. aegypti*, зараженных wAlbB, проводились в 2016–2019 гг. на шести различных участках в Большом Куала-Лумпуре, Малайзия, с высокой степенью эндемической передачи вируса денге. В некоторых районах частота передачи wAlbB достигала 98% популяции *Ae. aegypti* через 12 мес. после выпуска. В других — степень инфицированности снижалась за счет притока незараженных *Ae. aegypti* из приграничных с экспериментальными местностей. В местах распространения модифицированных комаров наблюдалось снижение заболеваемости лихорадкой денге, по сравнению с контрольными участками (Nazni et al., 2019).

Кроме этого, через 20 мес. после прекращения выпуска wAlbB-зараженных *Ae. aegypti* собранные в Куала-Лумпуре комары не показали снижения плотности *Wolbachia* или изменений в распределении по тканям, в сравнении с лабораторной колонией *Ae. aegypti*-wAlbB. Штамм wAlbB продол-

жал вызывать полную однонаправленную ЦН, демонстрировал идеальную передачу по материнской линии в лабораторных условиях и сохранял способность подавлять лихорадку денге. Кроме того, собранные в полевых условиях *Ae. aegypti*-wAlbV были экспериментально заражены кровью пациентов с лихорадкой денге из Малайзии и показали значительное блокирование распространения вируса в слюнные железы. Эти результаты показывают, что wAlbV продолжает ингибировать циркулирующие в настоящее время штаммы денге в полевых популяциях *Ae. aegypti*, и доказывают целесообразность применения *Wolbachia* для борьбы с лихорадкой денге (Ahmad et al., 2021).

Во Французской Полинезии в 2009 г. были начаты работы по искоренению популяции *Aedes polynesiensis*, зараженных собственным штаммом wPol (O'Connor et al., 2012). Комаров трансинфицировали штаммом wRiv, взятым от родственного вида комаров *Ae. reversi*, который в природе там не встречается и вызывает двустороннюю ЦН в скрещиваниях с wPol. Только самцы выпущены в целевые районы для спаривания с дикими самками комаров. Исследователи работают в общей сложности на пяти объектах, большинство из которых расположены в роскошных отелях на островах (Marris, 2017). Такие эксперименты по снижению численности с целью полного искоренения популяций, основанные на выпуске только самцов, зараженных *Wolbachia*, часто комбинируются с дополнительной стерилизацией самцов. Перед выпуском комаров облучают дозой рентгеновского излучения, что эффективно стерилизует самок, но не влияет отрицательно на конкурентоспособность самцов. Такую стратегию выбирают тогда, когда выбранный штамм *Wolbachia* вызывает в целевой популяции комаров либо неполную ЦН, либо недостаточное блокирование патогена. Это так называемое комбинирование IT и SIT.

В 2016 г. в Таиланде выпускали в течение шести месяцев около 450 000 самцов *Ae. aegypti* линии ThAB, инфицированных wAlbA и wAlbV штаммами из *Ae. albopictus* (Kittayapong et al., 2019). Поскольку wAlbA и wAlbV в *Ae. aegypti* вызывает неполную ЦН, то дополнительно самцов облучали для исключения возможности оплодотворять самок. Было отмечено значительное снижение среднего количества вылупившихся яиц и количества самок *Ae. aegypti* в обрабатываемой области, по сравнению с контрольной (Kittayapong et al., 2019).

Использование искусственной тройной инфекции wPip/wAlbA/wAlbV в сочетании с SIT в течение 2014–2017 гг. почти уничтожило комаров *Ae. albopictus* на двух небольших населенных островах в Гуанчжоу, Китай (Zheng et al., 2019).

В Италии в 2018 г. провели первые в Европе испытания по выпуску самцов *Ae. albopictus*, зараженных дополнительно штаммом wPip из *Cx. pipiens* (Caruto et al., 2020). За счет ЦН такие самцы стерилизовали самок *Ae. albopictus*. Около 4500 самцов модифицированной линии ARwP выпустили в течение шести недель в одном из районов Рима. Соотношение самцов ARwP и дикого типа было 7 : 10. Анализ собранных яиц, а также взрослых самок и самцов, показал значительное снижение количества жизнеспособных яиц, полную стерильность 30% самок *Ae. albopictus* и 20%-ное снижение плодовитости в экспериментальной популяции, по сравнению с контролем.

В том же 2018 г. в Калифорнии, США выпустили 14.4 миллиона зараженных *Wolbachia* самцов *Ae. aegypti* в трех районах, охватывающих 293 гектара. В пик сезона комаров количество самок *Ae. aegypti* было на 95.5% ниже в районах выпуска, по сравнению с контрольными участками, при этом в наиболее географически изолированном районе сокращение достигло 99%. Авторы указывают на высокую эффективность модифицированных *Wolbachia* комаров на площади в девять раз больше, чем в предыдущих аналогичных испытаниях, что подтверждает потенциал данного подхода в программах общественного здравоохранения и искоренения опасных комаров (Crawford et al., 2020). Однако, несмотря на превосходящее количество зараженных *Wolbachia* самцов (>45 W+ : 1 дикого типа) на каждом участке обработки, абсолютного искоренения популяций авторы не смогли добиться, вероятно, из-за миграции самок дикого типа из необработанных областей (Crawford et al., 2020). Такую же стратегию применения wAlbV для искоренения *Ae. aegypti* использовали в Майами и на одном из островов во Флориде, США (Mains et al., 2019), в Сингапуре и Австралии (Ross et al., 2019b).

Испытания показали, что бактерии *Wolbachia* способны стабильно сохраняться в полевых популяциях и вызывают блокирование патогенов или снижение численности особей целевых популяций. Важнейший вопрос заключается в том, будет ли сохраняться этот эффект и не произойдут ли адаптивные изменения у комаров-переносчиков, бактерий или вирусов, препятствующие успеху этой стратегии.

СЛОЖНОСТИ

Долгосрочная стабильность программ контроля на основе *Wolbachia* будет зависеть от способности конкретного штамма продолжать снижать местную передачу вируса в меняющихся условиях окружающей среды. Кроме того, *Wolbachia* в организме комара конкурирует с вирусом, колонизируя яичники, кишечник и слюнные железы — те же органы, которые необходимы для репликации

и передачи арбовирусов. Таким образом, высокая устойчивость к патогенам связана с высокой плотностью *Wolbachia*, которая может достигать нескольких сотен бактерий на клетку, но и может вызывать значительные затраты на приспособленность: снижение плодовитости, фертильности и выживаемости (табл. 2). Адаптивные изменения комаров, ведущие к эволюции в сторону более низкой плотности *Wolbachia*, приведут, следовательно, к снижению или потере противовирусного фенотипа (Yen, Failloux, 2020).

Штамм *Wolbachia* должен сохранить способность вызывать полную однонаправленную ЦН, что жизненно важно для поддержания высокой частоты инфицирования популяции переносчика. Репродуктивное преимущество зараженных *Wolbachia* самок, обеспечиваемое ЦН, также часто сопровождается пагубным воздействием на жизнеспособность комаров. Эта комбинация преимуществ приспособляемости и затрат приводит к порогу инвазии, ниже которого штамм *Wolbachia* будет иметь тенденцию теряться из популяции, но, если порог превышен, штамм *Wolbachia* будет иметь тенденцию к распространению. Поэтому важно, чтобы количество выпусков комаров превышало пороговую частоту. В случае заражения комаров *Ae. aegypti*, по оценкам, частота *wMel* должна достигать 20–30% в популяции для успешной инвазии (Turelli, Barton, 2017).

На способность *Wolbachia* укорениться может повлиять степень изоляции целевой популяции. Если популяция не изолирована, относительно небольшая популяция инфицированных комаров может быть “затоплена” иммигрантами из окружающих популяций, незараженных *Wolbachia*, что сократит распространенность *Wolbachia* в замещающей популяции до уровня ниже порога инвазии (Turelli, Barton, 2017). Также и случайный выпуск плодовитых самок из модифицированной лабораторной линии может привести к непреднамеренному вторжению нового штамма *Wolbachia* в местную популяцию и сделает любые будущие выпуски самцов, несущих этот штамм, при искоренении популяций неэффективными.

Термоустойчивость выбранного штамма должна соответствовать условиям окружающей среды. Высокие температуры могут снизить плотность *Wolbachia* в модифицированных комарах, действуя на бактериофаг WO, которым инфицирована бактерия. Этот фаг проходит циклы лизогенной и литической фаз, а тепловой шок запускает литическую фазу, во время которой фаг реплицируется и вызывает лизис *Wolbachia*, снижая ее плотность (Bennett et al., 2019).

Помимо температуры, плотность *wMel* у *Ae. aegypti* снижается под влиянием низких уровней антибиотиков, которые могут встречаться в некоторых местах размножения комаров, в то же

время низкие уровни природных антибиотиков не влияют на количество *wAlbB* (Endersby-Harshman et al., 2019).

Уровень устойчивости к инсектицидам в выпускаемых и в целевых природных популяциях также должен учитываться в программах размещения модифицированных комаров. Среди двух линий *Ae. aegypti-wMel* только одна, генетически устойчивая к пиретроидам, смогла установиться в местной популяции в Рио-де-Жанейро, Бразилия (Garcia et al., 2020).

Помимо собственно *Wolbachia*, взаимодействие с другими эндосимбионтами и сложным микробиомом комаров может влиять на приспособленность хозяина и косвенно влиять на инвазию *Wolbachia*. Успех *wMel* в полевых популяциях *Ae. aegypti* обусловлен и тем, что *wMel* оказывает относительно небольшое воздействие на микробиом взрослых особей и не оказывает никакого воздействия на личинок (Audsley et al., 2018).

В отличие от стратегии замещения популяции, подавление численности требует постоянных выпусков модифицированных самцов; снизить темпы выпусков возможно только после успешного первоначального подавления популяции. Надо учитывать также, что сокращение природных популяций комаров может вызвать экологические нарушения, что имеет и негативные последствия (Fang, 2010; Ostera, Gostin, 2011). Еще Лавен (Laven, 1967) отмечал, что после искоренения одного вида вакуум могут заполнить другие комары или насекомые, которые могут оказаться такими же или еще более эффективными переносчиками. Нельзя забывать, что для некоторых водных животных личинки комаров являются необходимой пищей.

У ДРУГИХ НАСЕКОМЫХ

Успех полевых испытаний методов использования *Wolbachia* в борьбе с комарами предполагает возможность применения такой технологии и к другим переносчикам болезней, имеющим важное медицинское и ветеринарное значение. Было продемонстрировано, что *Wolbachia* могут быть трансинфицированы в клеточную линию *Culicoides sonorensis* (Ghosh et al., 2019). Различные виды *Culicoides* являются переносчиками филяриальных нематод *Mansonella* spp. (*M. ozzardi*, *M. persitans*, *M. streptocerca*), *Onchocerca gibsoni* и *O. cervicalis*, гемоспоридий *Leucocytozoon* и *Plasmodium agamae*, вируса болезни Блутанга, вируса Шмалленберга, вируса африканской чумы лошадей, вируса Акабане, вируса эпизоотической геморрагической болезни и др. (Purse et al., 2015). Мухи *Haematobia* являются переносчиками филяриальных нематод, возбудителей стефанофиляриоза, дерматита, нескольких видов *Staphylococcus*.

Исследования динамики заражения куколок кровососущих мух *Haematobia admirens exigua* и *Haematobia irritans irritans* подтвердили, что *Wolbachia* активно размножается в соматических тканях мух и в ряде случаев в яичниках; исследован также эффект трех потенциальных штаммов wMel, wMelPop и wAlbB на жизнеспособность мух (Madhav et al., 2020). Эти эксперименты являются начальными шагами к исследованию стратегий борьбы с вредными кровососущими мошками *Culicoides* и мухами *Haematobia* с использованием *Wolbachia*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За счет своих естественных и экологически безопасных свойств *Wolbachia* может вызывать широкое блокирование патогенов и надежный эффект ЦН, которые вместе обеспечивают эффективность в снижении распространения болезней, передаваемых комарами и другими переносчиками. Собственные штаммы этой бактерии в комарах, как правило, не вызывают значительных иммунных ответов и не всегда достигают высокой плотности в тканях хозяев. За счет этого они являются менее эффективными в блокировании патогенов, чем чужие трансинфицированные штаммы *Wolbachia*. Еще более перспективна суперинфекция многими штаммами бактерии за счет комбинации антипатогенных свойств и способности к ЦН каждого отдельного штамма. Такие комбинации штаммов позволят развить модификацию комаров-переносчиков и приспособить стратегии к климатическим условиям и к большему кругу патогенов. В настоящее время создан глобальный проект World Mosquito Program, в рамках которого с помощью модифицированных *Wolbachia* комаров практически полностью искоренили местную передачу денге в Австралии. В странах Латинской Америки значительно сократилось число новых случаев лихорадки денге, Зика и чикунгуньи. В Индонезии снижение заболеваемости денге достигло 77% в сообществах, где применялись зараженные *Wolbachia* комары (<https://www.worldmosquitoprogram.org>).

В России модификации с помощью *Wolbachia* возможно использовать для борьбы с инвазивными популяциями комаров, которые еще не имеют широкого ареала. Так, модифицированных специально подобранной комбинацией *Wolbachia* комаров можно было бы применять на территории Крымского п-ова, где при энтомологическом мониторинге в Ялте впервые обнаружены кровососущие комары *Ae. albopictus* в 2019 г. (Коваленко и др., 2020) и ожидается установление их популяции. Вероятность завоза вируса через заразившихся путешественников, возвращающихся из субтропических и тропических стран, высока в летние и осенние месяцы, когда условия окружа-

ющей среды благоприятны для увеличения численности и активности комаров. Случаи автохтонной (местной, возникшей от привезенной) передачи, например, вируса чикунгунья от путешественников известны в Европе: 330 в Италии, регионе Эмилья Романа в 2007 г., 23 – во Франции в 2017 г., 270 подтвержденных и 229 вероятных в Италии, в регионах Лацио и Калабрия в 2017 г. (<https://www.ecdc.europa.eu>). Изменения климата и глобализация делают возможным появление особо опасных инфекций прежде всего на юге России. Поэтому актуальными такие программы контроля могут быть также в географически изолированных территориях Краснодарского края и Астраханской обл. Модификации с помощью *Wolbachia* можно использовать и в других локальных популяциях комаров в РФ, где эпидемиологическая ситуация требует внимания.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 20-14-50132.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо материалов исследований с участием людей и животных в качестве объектов изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Коваленко И.С., Якунин С.Н., Абибулаев Д.Э. и др. Обнаружение *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse, 1895) в Крыму // Пробл. особ. опас. инф. 2020. № 2. С. 135–137.
- Путинцева Е.В., Алексейчик И.О., Чеснокова С.Н. и др. Результаты мониторинга возбудителя лихорадки Западного Нила в Российской Федерации в 2019 г. и прогноз развития эпидемической ситуации на 2020 г. // Пробл. особ. опас. инф. 2020. № 1. С. 51–60.
- Федорова М.В., Бородай Н.В., Шайкевич Е.В. Особенности пространственного распределения и зараженность вирусом Западного Нила комаров *Culex pipiens* L. в Волгоградской области во время вспышки лихорадки Западного Нила // Мед. паразитол. паразитар. болезни. 2015. № 1. С. 9–14.
- Федорова М.В., Швец О.Г., Медяник И.М., Шайкевич Е.В. Генетический анализ завозной популяции *Aedes albopictus* в Краснодарском крае // Паразитология. 2019. Т. 53. № 6. С. 518–528.
- Шайкевич Е.В., Патраман И.В., Богачева А.С. и др. Инвазивные виды *Aedes albopictus* и *Aedes aegypti* на Черноморском побережье Краснодарского края: генетика (COI, ITS2), зараженность *Wolbachia* и

- Dirofilaria* // Вавилов. журн. генет. селек. 2018. Т. 22. № 5. С. 574–585.
- Ahmad N.A., Mancini M.-V., Ant T.H. et al. *Wolbachia* strain wAlbB maintains high density and dengue inhibition following introduction into a field population of *Aedes aegypti* // Phil. Trans. R. Soc. B. 2021. V. 376. P. 20190809.
- Aliota M.T., Peinado S.A., Velez I.D., Osorio J.E. The wMel strain of *Wolbachia* reduces transmission of Zika virus by *Aedes aegypti* // Sci. Rep. 2016a. V. 6. P. e28792.
- Aliota M.T., Walker E.C., Uribe Yepes A. et al. The wMel strain of *Wolbachia* reduces transmission of chikungunya virus in *Aedes aegypti* // PLoS Negl. Trop. Dis. 2016b. V. 10. P. e0004677.
- Andrews E.S., Crain P.R., Fu Y. et al. Reactive oxygen species production and *Brugia pahangi* survivorship in *Aedes polynesiensis* with artificial *Wolbachia* infection types // PLoS Pathog. 2012. V. 8. P. e1003075.
- Ant T.H., Herd C.S., Geoghegan V. et al. The *Wolbachia* strain wAu provides highly efficient virus transmission blocking in *Aedes aegypti* // PLoS Pathog. 2018. V. 25. № 14 (1). P. e1006815.
- Ant T.H., Herd C., Louis F. et al. *Wolbachia* transfections in *Culex quinquefasciatus* generate cytoplasmic incompatibility // Insect. Mol. Biol. 2020. V. 29. P. 1–8.
- Audsley M.D., Seleznev A., Joubert D.A. et al. *Wolbachia* infection alters the relative abundance of resident bacteria in adult *Aedes aegypti* mosquitoes, but not larvae // Mol. Ecol. 2018. V. 27. P. 297–309.
- Axford J.K., Ross P.A., Yeap H.L. et al. Fitness of wAlbB *Wolbachia* infection in *Aedes aegypti*: parameter estimates in an outcrossed background and potential for population invasion // Am. J. Trop. Med. Hyg. 2016. V. 94. P. 507–516.
- Beerntsen B.T., James A.A., Christensen B.M. Genetics of mosquito vector competence // Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2000. V. 64 (1). P. 115–137.
- Bennett K.L., Gomez-Martinez C., Chin Y. et al. Dynamics and diversity of bacteria associated with the disease vectors *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* // Sci. Rep. 2019. V. 9. P. 12160.
- Bian G., Xu Y., Lu P. et al. The endosymbiotic bacterium *Wolbachia* induces resistance to dengue virus in *Aedes aegypti* // PLoS Pathog. 2010. V. 6 (4). P. e1000833.
- Bian G., Zhou G., Lu P., Xi Z. Replacing a native *Wolbachia* with a novel strain results in an increase in endosymbiont load and resistance to dengue virus in a mosquito vector // PLoS Negl. Trop. Dis. 2013. V. 7 (6). P. e2250.
- Blagrove M.S.C., Arias-Goeta C., Failloux A.B., Sinkins S.P. *Wolbachia* strain wMel induces cytoplasmic incompatibility and blocks dengue transmission in *Aedes albopictus* // PNAS USA. 2012. V. 109. P. 255–260.
- Blagrove M.S.C., Arias-Goeta C., Di Genua C. et al. A *Wolbachia* wMel transinfection in *Aedes albopictus* is not detrimental to host fitness and inhibits chikungunya virus // PLoS Negl. Trop. Dis. 2013. V. 7 (3). P. e2152.
- Brelsfoard C., Dobson S. *Wolbachia* effects on host fitness and the influence of male aging on cytoplasmic incompatibility in *Aedes polynesiensis* (Diptera: Culicidae) // J. Med. Entomol. 2011. V. 48. P. 1008–1015.
- Calvitti M., Moretti R., Lampazzi E. et al. Characterization of a new *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae)—*Wolbachia pipientis* (Rickettsiales: Rickettsiaceae) symbiotic association generated by artificial transfer of the wPip strain from *Culex pipiens* (Diptera: Culicidae) // J. Med. Entomol. 2010. V. 47. P. 179–187.
- Caputo B., Moretti R., Manica M. et al. A bacterium against the tiger: preliminary evidence of fertility reduction after release of *Aedes albopictus* males with manipulated *Wolbachia* infection in an Italian urban area // Pest. Manag. Sci. 2020. V. 76. P. 1324–1332.
- Caragata E.P., Rancès E., Hedges L.M. et al. Dietary cholesterol modulates pathogen blocking by *Wolbachia* // PLoS Pathog. 2013. V. 9 (6). P. e1003459.
- Caragata E.P., Rezende F.O., Simoes T.C., Moreira L.A. Diet-induced nutritional stress and pathogen interference in *Wolbachia*-infected *Aedes aegypti* // PLoS Negl. Trop. Dis. 2016. V. 10 (11). P. e0005158.
- Caragata E.P., Rocha M.N., Pereira T.N. et al. Pathogen blocking in *Wolbachia*-infected *Aedes aegypti* is not affected by Zika and dengue virus co-infection // PLoS Negl. Trop. Dis. 2019. V. 13 (5). P. e0007443.
- Carrington L.B., Tran N.B.C., Le T.H.N. et al. Field- and clinically derived estimates of *Wolbachia*-mediated blocking of disseminated dengue virus infection in *Aedes aegypti* mosquitoes // PNAS USA. 2018. V. 115. P. 361–366.
- Carvalho D.O., McKemey A.R., Garziera L. et al. Suppression of a field population of *Aedes aegypti* in Brazil by sustained release of transgenic male mosquitoes // PLoS Negl. Trop. Dis. 2015. V. 9. P. e0003864.
- Chouin-Carneiro T., Ant T.H., Herd C. et al. *Wolbachia* strain wAlbA blocks Zika virus transmission in *Aedes aegypti* // Med. Vet. Entomol. 2019. V. 34 (1). P. 116–119.
- Crawford J.E., Clarke D.W., Criswell V. et al. Efficient production of male *Wolbachia*-infected *Aedes aegypti* mosquitoes enables large-scale suppression of wild populations // Nat. Biotechnol. 2020. V. 38. P. 482–492.
- Da Silva L.M.I., Dezordi F.Z., Paiva M.H.S., Wallau G.L. Systematic review of *Wolbachia* symbiont detection in mosquitoes: an entangled topic about methodological power and true symbiosis // Pathogens. 2021. V. 10 (1). P. E39.
- Dimopoulos G. Combining sterile and incompatible insect techniques for *Aedes albopictus* suppression // Tr. Parasitol. 2019. V. 35. P. 671–673.
- Dutra H.L.C., Rocha M.N., Dias F.B.S. et al. *Wolbachia* blocks currently circulating Zika virus isolates in Brazilian *Aedes aegypti* mosquitoes // Cell Host. Microb. 2016. V. 19. P. 771–774.
- Endersby-Harshman N.M., Axford J.K., Hoffmann A.A. Environmental concentrations of antibiotics may diminish *Wolbachia* infections in *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) // J. Med. Entomol. 2019. V. 56. P. 1078–1086.
- Fang J. Ecology: a world without mosquitoes // Nature. 2010. V. 466. P. 432–434.
- Flores H.A., O'Neill S.L. Controlling vector-borne diseases by releasing modified mosquitoes // Nat. Rev. Microbiol. 2018. V. 16 (8). P. 508–518.
- Fraser J.E., De Bruyne J.T., Iturbe-Ormaetxe I. et al. Novel *Wolbachia*-transinfected *Aedes aegypti* mosquitoes possess diverse fitness and vector competence phenotypes // PLoS Pathog. 2017. V. 13 (12). P. e1006751.

- Fraser J.E., O'Donnell T.B., Duyvestyn J.M. et al. Novel phenotype of *Wolbachia* strain wPip in *Aedes aegypti* challenges assumptions on mechanisms of *Wolbachia*-mediated dengue virus inhibition // PLoS Pathog. 2020. V. 16 (7). P. e1008410.
- Frentiu F.D., Robinson J., Young P.R. et al. *Wolbachia*-mediated resistance to dengue virus infection and death at the cellular level // PLoS One. 2010. V. 5 (10). P. e13398.
- Frentiu F.D., Zakir T., Walker T. et al. Limited dengue virus replication in field-collected *Aedes aegypti* mosquitoes infected with *Wolbachia* // PLoS Negl. Trop. Dis. 2014. V. 8. P. e2688.
- Garcia G.A., Hoffmann A.A., Maciel-de-Freitas R. et al. *Aedes aegypti* insecticide resistance underlies the success (and failure) of *Wolbachia* population replacement // Sci. Rep. 2020. V. 10. P. 63.
- Garver L.S., Dong Y., Dimopoulos G. Caspar controls resistance to *Plasmodium falciparum* in diverse anopheline species // PLoS Pathog. 2009. V. 5. P. e1000335.
- Geoghegan V., Stainton K., Rainey S.M. et al. Perturbed cholesterol and vesicular trafficking associated with dengue blocking in *Wolbachia*-infected *Aedes aegypti* cells // Nat. Commun. 2017. V. 8. P. 526.
- Ghosh A., Jaspersen D., Cohnstaedt L.W., Brelsfoard C.L. Transfection of *Culicoides sonorensis* biting midge cell lines with *Wolbachia pipientis* // Paras. Vect. 2019. V. 12. P. 483.
- Glaser R.L., Meola M.A. The native *Wolbachia* endosymbionts of *Drosophila melanogaster* and *Culex quinquefasciatus* increase host resistance to West Nile virus infection // PLoS One. 2010. V. 5 (8). P. e11977.
- Guillemaud T., Pasteur N., Rousset F. Contrasting levels of variability between cytoplasmic genomes and incompatibility types in the mosquito *Culex pipiens* // Proc. Biol. Sci. 1997. V. 264. P. 245–251.
- Haqshenas G., Terradas G., Paradkar P.N. et al. A role for the insulin receptor in the suppression of dengue virus and Zika virus in *Wolbachia*-infected mosquito cells // Cell Rep. 2019. V. 26 (3). P. 529.
- Harris A., McKemey A., Nimmo D. et al. Successful suppression of a field mosquito population by sustained release of engineered male mosquitoes // Nat. Biotechnol. 2012. V. 30. P. 828–830.
- Hertig M. The *Rickettsia*, *Wolbachia pipientis* (gen. et sp. n.) and associated inclusions of the mosquito, *Culex pipiens* // Parasitology. 1936. V. 28. P. 453–86.
- Hoffmann A.A., Montgomery B.L., Popovici J. et al. Successful establishment of *Wolbachia* in *Aedes* populations to suppress dengue transmission // Nature. 2011. V. 476. P. 454–457.
- Hoffmann A.A., Iturbe-Ormaetxe I., Callahan A.G. et al. Stability of the wMel *Wolbachia* infection following invasion into *Aedes aegypti* populations // PLoS Negl. Trop. Dis. 2014. V. 8. P. e3115.
- Hughes G.L., Koga R., Xue P. et al. *Wolbachia* infections are virulent and inhibit the human malaria parasite *Plasmodium falciparum* in *Anopheles gambiae* // PLoS Pathog. 2011. V. 7 (5). P. e1002043.
- Hughes G.L., Vega-Rodriguez J., Xue P., Rasgon J.L. *Wolbachia* strain wAlbB enhances infection by the rodent malaria parasite *Plasmodium berghei* in *Anopheles gambiae* mosquitoes // Appl. Env. Microbiol. 2012. V. 78 (5). P. 1491–1495.
- Hussain M., Frentiu F.D., Moreira L.A. et al. *Wolbachia* uses host microRNAs to manipulate host gene expression and facilitate colonization of the dengue vector *Aedes aegypti* // PNAS USA. 2011. V. 108. P. 9250–9255.
- Hussain M., O'Neill S.L., Asgari S. *Wolbachia* interferes with the intracellular distribution of Argonaute 1 in the dengue vector *Aedes aegypti* by manipulating the host microRNAs // RNA Biology. 2013. V. 10 (12). P. 1868–1875.
- Joubert D.A., Walker T., Carrington L.B. et al. Establishment of a *Wolbachia* superinfection in *Aedes aegypti* mosquitoes as a potential approach for future resistance management // PLoS Pathog. 2016. V. 12 (2). P. e1005434.
- Kambris Z., Cook P.E., Phuc H.K., Sinkins S.P. Immune activation by life-shortening *Wolbachia* and reduced filarial competence in mosquitoes // Science. 2009. V. 326. P. 134–136.
- Kambris Z., Blagborough A.M., Pinto S.B. et al. *Wolbachia* stimulates immune gene expression and inhibits plasmodium development in *Anopheles gambiae* // PLoS Pathog. 2010. V. 6. P. e1001143.
- Kittayapong P., Ninphanomchai S., Limohpasmanee W. et al. Combined sterile insect technique and incompatible insect technique: the first proof-of-concept to suppress *Aedes aegypti* vector populations in semi-rural settings in Thailand // PLoS Pathog. 2019. V. 13 (10). P. e0007771.
- Knipling E.F. Sterile-male method of population control // Science. 1959. V. 130. P. 902–904.
- Laven H. Eradication of *Culex pipiens fatigans* through cytoplasmic incompatibility // Nature. 1967. V. 216 (5113). P. 383–384.
- Madhav M., Brown G., Morgan J.A.T. et al. Transinfection of buffalo flies (*Haematobia irritans exigua*) with *Wolbachia* and effect on host biology // Paras. Vect. 2020. V. 13. P. 296.
- Mains J.W., Kelly P.H., Dobson K.L. et al. Localized control of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in Miami, FL, via inundative releases of *Wolbachia*-infected male mosquitoes // J. Med. Entomol. 2019. V. 56. P. 1296–1303.
- Mancini M.V., Herd C.S., Ant T.H. et al. *Wolbachia* strain wAu efficiently blocks arbovirus transmission in *Aedes albopictus* // PLoS Negl. Trop. Dis. 2020. V. 14 (3). P. e0007926.
- Manokaran G., Flores H.A., Dickson C.T. et al. Modulation of acyl-carnitines, the broad mechanism behind *Wolbachia*-mediated inhibition of medically important flaviviruses in *Aedes aegypti* // PNAS USA. 2020. V. 117 (39). P. 24475–24483.
- Marris E. Bacteria could be key to freeing South Pacific of mosquitoes // Nature. 2017. V. 548. P. 17–18.
- Mayoral J.G., Etebari K., Hussain M. et al. *Wolbachia* infection modifies the profile, shuttling and structure of microRNAs in a mosquito cell line // PLoS One. 2014. V. 9. P. e96107.
- McMeniman C.J., O'Neill S.L. A virulent *Wolbachia* infection decreases the viability of the dengue vector *Aedes aegypti* during periods of embryonic quiescence // PLoS Negl. Trop. Dis. 2010. V. 4. P. e748.

- McMeniman C.J., Lane R.V., Cass B.N. et al. Stable introduction of a life-shortening *Wolbachia* infection into the mosquito *Aedes aegypti* // Science. 2009. V. 323. P. 141–144.
- Min K.T., Benzer S. *Wolbachia*, normally a symbiont of *Drosophila*, can be virulent, causing degeneration and early death // PNAS USA. 1997. V. 94 (20). P. 10792–10796.
- Mitri C., Jacques J.-C., Thiery I. et al. Fine pathogen discrimination within the APL1 gene family protects *Anopheles gambiae* against human and rodent malaria species // PLoS Pathog. 2009. V. 5. P. e1000576.
- Molloy J.C., Sinkins S.P. *Wolbachia* do not induce reactive oxygen species-dependent immune pathway activation in *Aedes albopictus* // Viruses. 2015. V. 7. P. 4624–4639.
- Moreira L.A., Iturbe-Ormaetxe I., Jeffery J.A. et al. A *Wolbachia* symbiont in *Aedes aegypti* limits infection with dengue, chikungunya, and *Plasmodium* // Cell. 2009. V. 139. P. 1268–1278.
- Mousson L., Zouache K., Arias-Goeta C. et al. The native *Wolbachia* symbionts limit transmission of dengue virus in *Aedes albopictus* // PLoS Negl. Trop. Dis. 2012. V. 6. P. e1989.
- Murdock C., Blanford S., Hughes G. et al. Temperature alters *Plasmodium* blocking by *Wolbachia* // Sci. Rep. 2014. V. 4. P. 3932.
- Nainu F., Trenerry A., Johnson K.N. *Wolbachia* mediated antiviral protection is cell-autonomous // J. Gen. Virol. 2019. V. 100. P. 1587–1592.
- Nazni W.A., Hoffmann A.A., NoorAfizah A. et al. Establishment of *Wolbachia* strain wAlbB in Malaysian populations of *Aedes aegypti* for dengue control // Curr. Biol. 2019. V. 29 (24). P. 4241–4248.
- Nguyen T.H., Nguyen H.L., Nguyen T.Y. et al. Field evaluation of the establishment potential of wMelPop *Wolbachia* in Australia and Vietnam for dengue control // Paras. Vect. 2015. V. 8. P. e563.
- Nolan T. Control of malaria-transmitting mosquitoes using gene drives // Phil. Trans. R. Soc. B. 2021. V. 376. P. e20190803.
- O'Connor L., Plichart C., Sang A.C. et al. Open release of male mosquitoes infected with a *Wolbachia* biopesticide: field performance and infection containment // PLoS Negl. Trop. Dis. 2012. V. 6. P. e1797.
- O'Neill S.L., Ryan P.A., Turley A.P. et al. Scaled deployment of *Wolbachia* to protect the community from dengue and other *Aedes* transmitted arboviruses (version 2; peer review: 2 approved) // Gates Open Res. 2018. V. 2. P. e36.
- Ostera G.R., Gostin L.O. Biosafety concerns involving genetically modified mosquitoes to combat malaria and dengue in developing countries // JAMA. 2011. V. 305. P. 930–931.
- Pan X., Zhou G., Wu J. et al. *Wolbachia* induces reactive oxygen species (ROS)-dependent activation of the Toll pathway to control dengue virus in the mosquito *Aedes aegypti* // PNAS USA. 2012. V. 109. P. E23–E31.
- Pan X., Pike A., Joshi D. et al. The bacterium *Wolbachia* exploits host innate immunity to establish a symbiotic relationship with the dengue vector mosquito *Aedes aegypti* // ISME J. 2018. V. 12 (1). P. 277–288.
- Purse B.V., Carpenter S., Venter G.J. et al. Bionomics of temperate and tropical *Culicoides* midges: knowledge gaps and consequences for transmission of *Culicoides*-borne viruses // Annu. Rev. Entomol. 2015. V. 60 (1). P. 373–392.
- Rainey S.M., Martinez J., McFarlane M. et al. *Wolbachia* blocks viral genome replication early in infection without a transcriptional response by the endosymbiont or host small RNA pathways // PLoS Pathog. 2016. V. 12. P. e1005536.
- Rancès E., Ye Y.H., Woolfit M. et al. The relative importance of innate immune priming in *Wolbachia*-mediated dengue interference // PLoS Pathog. 2012. V. 8 (2). P. e1002548.
- Raquin V., Valiente Moro C., Saucereau Y. et al. Native *Wolbachia* from *Aedes albopictus* blocks chikungunya virus infection in cellulose // PLoS One. 2015. V. 10 (4). P. e0125066.
- Rocha M.N., Duarte M.M., Mansur S.B. et al. Pluripotency of *Wolbachia* against arboviruses: the case of yellow fever // Gates Open Res. 2019. V. 3. P. e161.
- Ross P.A., Endersby N.M., Hoffmann A.A. Costs of three *Wolbachia* infections on the survival of *Aedes aegypti* larvae under starvation conditions // PLoS Negl. Trop. Dis. 2016. V. 10. P. e0004320.
- Ross P.A., Wiwatanaratnabutr I., Axford J.K. et al. *Wolbachia* infections in *Aedes aegypti* differ markedly in their response to cyclical heat stress // PLoS Pathog. 2017. V. 13. P. e1006006.
- Ross P.A., Ritchie S.A., Axford J.K., Hoffmann A.A. Loss of cytoplasmic incompatibility in *Wolbachia*-infected *Aedes aegypti* under field conditions // PLoS Negl. Trop. Dis. 2019a. V. 13. P. e0007357.
- Ross P.A., Turelli M., Hoffmann A.A. Evolutionary ecology of *Wolbachia* releases for disease control // Annu. Rev. Genet. 2019b. V. 53. P. 93–116.
- Ryan P.A., Turley A.P., Wilson G. et al. Establishment of wMel *Wolbachia* in *Aedes aegypti* mosquitoes and reduction of local dengue transmission in Cairns and surrounding locations in northern Queensland, Australia (version 2; peer review: 2 approved) // Gates Open Res. 2020. V. 3. P. e1547.
- Schultz M.J., Isern S., Michael S.F. et al. Variable inhibition of Zika virus replication by different *Wolbachia* strains in mosquito cell cultures // J. Virol. 2017. V. 91 (14). P. e00339–17.
- Shaikevich E., Bogacheva A., Ganushkina L. *Dirofilaria* and *Wolbachia* in mosquitoes (Diptera: Culicidae) in central European Russia and on the Black Sea coast // Parasite. 2019. V. 26. P. 2.
- Slonchak A., Hussain M., Torres S. et al. Expression of mosquito microRNA aae-miR-2940-5p is downregulated in response to West Nile virus infection to restrict viral replication // J. Virol. 2014. V. 88. P. 8457–8467.
- Suh E., Mercer D.R., Fu Y., Dobson S.L. Pathogenicity of life-shortening *Wolbachia* in *Aedes albopictus* after transfer from *Drosophila melanogaster* // Appl. Env. Microbiol. 2009. V. 75 (24). P. 7783–7788.
- Terradas G., Joubert D.A., McGraw E.A. The RNAi pathway plays a small part in *Wolbachia*-mediated blocking of dengue virus in mosquito cells // Sci. Rep. 2017. V. 7. P. 43847.

- Thompson R., Del Campo J.M., Constenla D. A review of the economic evidence of *Aedes*-borne arboviruses and *Aedes*-borne arboviral disease prevention and control strategies // *Exp. Rev. Vacc.* 2020. V. 19. P. e1733419.
- Turelli M., Barton N.H. Deploying dengue suppressing *Wolbachia*: robust models predict slow but effective spatial spread in *Aedes aegypti* // *Theor. Popul. Biol.* 2017. V. 115. P. 45–60.
- Ulrich J.N., Beier J.C., Devine G.J., Hugo L.E. Heat sensitivity of *wMel Wolbachia* during *Aedes aegypti* development // *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2016. V. 10. P. e0004873.
- van den Hurk A.F., Hall-Mendelin S., Pyke A.T. et al. Impact of *Wolbachia* on infection with chikungunya and yellow fever viruses in the mosquito vector *Aedes aegypti* // *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2012. V. 6. P. e1892.
- Walker T., Johnson P.H., Moreira L.A. et al. The *wMel Wolbachia* strain blocks dengue and invades caged *Aedes aegypti* populations // *Nature*. 2011. V. 476. P. 450–453.
- Williams A.E., Franz A.W.E., Reid W.R., Olson K.E. Antiviral effectors and gene drive strategies for mosquito population suppression or replacement to mitigate arbovirus transmission by *Aedes aegypti* // *Insects*. 2020. V. 11 (1). P. e52.
- WHO, 2020. Vector-borne diseases // World Health Organisation Fact sheet.
- Xi Z., Khoo C.C., Dobson S.L. *Wolbachia* establishment and invasion in an *Aedes aegypti* laboratory population // *Science*. 2005. V. 310. P. 326–328.
- Xi Z., Ramirez J.L., Dimopoulos G. The *Aedes aegypti* toll pathway controls dengue virus infection // *PLoS Pathog.* 2008. V. 4 (7). P. e1000098.
- Ye Y.H., Woolfit M., Rancès E. et al. *Wolbachia*-associated bacterial protection in the mosquito *Aedes aegypti* // *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2013. V. 7. P. e2362.
- Ye Y.H., Carrasco A.M., Frentiu F.D. et al. *Wolbachia* reduces the transmission potential of dengue-infected *Aedes aegypti* // *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2015. V. 9. P. e0003894.
- Yeap H.L., Mee P., Walker T. et al. Dynamics of the “popcorn” *Wolbachia* infection in outbred *Aedes aegypti* informs prospects for mosquito vector control // *Genetics*. 2011. V. 187. P. 583–595.
- Yen J.H., Barr A.R. New hypothesis of the cause of cytoplasmic incompatibility in *Culex pipiens* L. // *Nature*. 1971. V. 232. P. 657–658.
- Yen P.S., Failloux A.B. A review: *Wolbachia*-based population replacement for mosquito control shares common points with genetically modified control approaches // *Pathogens*. 2020. V. 9 (5). P. e404.
- Zhang G., Hussain M., O'Neil S.L., Asgari S. *Wolbachia* uses a host microRNA to regulate transcripts of a methyltransferase, contributing to dengue virus inhibition in *Aedes aegypti* // *PNAS USA*. 2013. V. 110. P. 10276–10281.
- Zhang D., Zheng X., Xi Z. et al. Combining the sterile insect technique with the incompatible insect technique: Impact of *Wolbachia* infection on the fitness of triple- and double-infected strains of *Aedes albopictus* // *PLoS One*. 2015. V. 10. P. e0121126.
- Zhang D., Wang Y., He K. et al. *Wolbachia* limits pathogen infections through induction of host innate immune responses // *PLoS One*. 2020. V. 15 (2). P. e0226736.
- Zheng X., Zhang D., Li Y. et al. Incompatible and sterile insect techniques combined eliminate mosquitoes // *Nature*. 2019. V. 572. P. 56–61.

Modified Mosquitoes for the Prevention and Control of Vector-Borne Diseases

E. V. Shaikovich*

Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

*e-mail: elenashaikovich@mail.ru

Human vector-borne diseases caused by parasites, viruses, bacteria and transmitted by mosquitoes and other blood-sucking insects are a priority public health topic around the world. The lack or complete absence of effective vaccines for highly dangerous infections and the resistance of the most competent vectors to insecticides have determined the need for effective innovative strategies to minimize the diseases. This review is the first generalization of scientific and practical advances in the modification of mosquitoes using the intracellular symbiotic bacterium *Wolbachia* to reduce the spread of pathogens in Russian and will serve as an initiative to create domestic strategies for vector control.

Keywords: vector-borne diseases, mosquitoes, symbiotic bacterium *Wolbachia*